

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Skilarence 30 mg enterotabletit  
Skilarence 120 mg enterotabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Skilarence 30 mg enterotabletit

Yksi enterotabletti sisältää 30 mg dimetyylifumaraattia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi enterotabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 34,2 mg:aa laktoosia.

Skilarence 120 mg enterotabletit

Yksi enterotabletti sisältää 120 mg dimetyylifumaraattia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi enterotabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 136,8 mg:aa laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Skilarence 30 mg enterotabletit

Valkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on noin 6,8 mm.

Skilarence 120 mg enterotabletit

Sininen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on noin 11,6 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Skilarence on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka tarvitsevat systeemistä lääkehoitoa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Skilarence on tarkoitettu käytettäväksi psoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin opastuksessa ja valvonnassa.

## Annostus

Hoito suositellaan Skilarence-valmisteiden paremman siedettävyyden kannalta aloittamaan pienellä alkuannoksella, jota sitten suurennetaan asteittain. Ensimmäisen viikon aikana otetaan 30 mg:n annos kerran päivässä (1 tabletti iltaisin). Toisen viikon aikana otetaan 30 mg:n annos kahdesti päivässä (1 tabletti aamulla ja 1 tabletti illalla). Kolmantena viikkona otetaan 30 mg:n annos kolmesti päivässä (1 tabletti aamulla, 1 tabletti keskipäivällä ja 1 tabletti illalla). Neljännessä viikosta eteenpäin annostelussa siirrytään yhteen iltaisin otettavaan 120 mg:n tablettiin. Annosta suurennetaan sitten yhdellä eri aikaan päivästä otettavalla 120 mg:n tabletilla viikossa seuraavien viiden viikon ajaksi, kuten seuraavassa taulukossa esitetään.

Suurin sallittu vuorokausiannos on 720 mg (kuusi 120 mg:n tablettia).

| Viikko                   | Tablettien lukumäärä |            |      | Dimetyylifumaraatin kokonaisvuorokausiannos (mg) |
|--------------------------|----------------------|------------|------|--|
|                          | Aamu                 | Keskipäivä | Ilta |  |
| <b>Skilarence 30 mg</b>  |                      |            |      |  |
| 1                        | 0                    | 0          | 1    | 30   |
| 2                        | 1                    | 0          | 1    | 60   |
| 3                        | 1                    | 1          | 1    | 90   |
| <b>Skilarence 120 mg</b> |                      |            |      |  |
| 4                        | 0                    | 0          | 1    | 120  |
| 5                        | 1                    | 0          | 1    | 240  |
| 6                        | 1                    | 1          | 1    | 360  |
| 7                        | 1                    | 1          | 2    | 480  |
| 8                        | 2                    | 1          | 2    | 600  |
| 9+                       | 2                    | 2          | 2    | 720  |

Jos potilas ei siedä tiettyä annoksen suurentamista, annos voidaan pienentää tilapäisesti viimeisimpään siedettyyn annokseen.

Jos hoitotulos on havaittavissa ennen enimmäisannoksen saavuttamista, annoksen suurentaminen voidaan lopettaa. Kun iholeesiot ovat parantuneet kliinisesti merkittävästi, pitää harkita Skilarencen vuorokausiannoksen pienentämistä asteittain yksilölliseen ylläpitoannokseen.

Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen muus, jos potilaalla todetaan poikkeavia laboratorioarvoja (ks. kohta 4.4).

### *Iäkkäät potilaat*

Skilarencella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi 65 vuotta täyttäneitä potilaita, jotta voitaisiin päätellä, oliko vaste tässä ikäluokassa erilainen verrattuna alle 65-vuotiaisiin potilaisiin (ks. kohta 5.2). Dimetyylifumaraattia koskevien farmakologisten tietojen perusteella iäkkäiden potilaiden annostusta ei oletettavasti tarvitse muuttaa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2). Skilarencia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Skilarencen käyttö tälle potilasryhmälle on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2). Skilarencia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Skilarencen käyttö tälle potilasryhmälle on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

### *Pediatriset potilaat*

Skilarence-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja Skilarencen käytöstä pediatrisille potilaille ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit pitää niellä kokonaisina nesteen kanssa joko aterian yhteydessä tai heti sen jälkeen. Enterotablettien päällysteen tarkoitus on estää mahan ärsytys. Siksi tabletteja ei saa murskata, murtaa, liuottaa eikä pureskella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea-asteinen maha-suolikanavan sairaus.
- Vaikea-asteinen maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
- Raskaus ja imetys.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Hematologia

Skilarence saattaa vähentää leukosyytti- ja lymfosyyttimäärää (ks. kohta 4.8). Skilarencen käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on ennestään pieni leukosyytti- tai lymfosyyttimäärä.

#### *Ennen hoitoa*

Ajankohtainen täydellinen verenkuvaa (mukaan lukien erittelylaskenta ja trombosyyttimäärä) pitää olla saatavilla ennen hoidon aloittamista. Hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on leukopenia (alle  $3,0 \times 10^9/l$ ), lymfopenia (alle  $1,0 \times 10^9/l$ ) tai todetaan muita poikkeavia tuloksia.

#### *Hoidon aikana*

Hoidon aikana on analysoitava täydellinen verenkuvaa sekä erittelylaskenta kolmen kuukauden välein. Seuraavissa tilanteissa pitää ryhtyä toimenpiteisiin:

#### *Leukopenia*

Jos veren valkosolujen kokonaismäärän todetaan vähentyneen huomattavasti, tilannetta pitää seurata tarkasti, ja hoito pitää keskeyttää, jos veren valkosolumäärä pienenee alle arvon  $3,0 \times 10^9/l$ .

#### *Lymfopenia*

Jos lymfosyyttimäärä pienenee alle arvon  $1,0 \times 10^9/l$ , mutta on  $\geq 0,7 \times 10^9/l$ , veriarvot pitää tarkistaa kuukausittain, kunnes arvo palaa kahden peräkkäisen verikokeen perusteella vähintään lukemaan  $1,0 \times 10^9/l$ , jolloin veriarvoja voidaan palata tarkkailemaan kolmen kuukauden välein.

Jos lymfosyyttimäärä pienenee alle arvon  $0,7 \times 10^9/l$ , verikoe pitää tehdä uudelleen, ja jos arvoksi varmistuu alle  $0,7 \times 10^9/l$ , hoito pitää lopettaa välittömästi. Jos potilaalle kehittyy lymfopenia, seuranta pitää jatkaa hoidon lopettamisen jälkeen siihen saakka, kunnes lymfosyyttimäärä on palautunut normaalitasolle (ks. Kohta 4.8).

#### *Muut hematologiset sairaudet*

Jos muita poikkeavia tuloksia ilmenee, hoito pitää keskeyttää, ja kehoitetaan varovaisuuteen. Verenkuvaa on joka tapauksessa seurattava, kunnes arvot palautuvat normaalitasolle.

### Infektiot

Skilarence on immuunivasteen muuntaja ja voi vaikuttaa tapaan, jolla immuunijärjestelmä vastaa infektiioon. Kliinisesti oleellista infektiota sairastavia potilaita hoidettaessa lääkärin pitää arvioida, aloitetaanko hoito vasta, kun infektio on parantunut. Jos potilaalle kehittyy infektio hoidon aikana, on

harkittava hoidon lykkäämistä sekä arvioitava riskit ja hyödyt uudelleen ennen hoidon jatkamista. Tätä lääkevalmistetta saavia potilaita on kehoitettava ilmoittamaan infektion oireista lääkärille.

#### *Opportunisti-infektiot / progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)*

Muiden dimetyylifumaraattia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu opportunisti-infektioita, etenkin progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) (ks. kohta 4.8). PML on John Cunningham -viruksen (JCV) aiheuttama opportunisti-infektio, joka voi johtaa kuolemaan tai aiheuttaa vaikea-asteisen invaliditeetin. PML aiheutuu todennäköisesti tiettyjen tekijöiden yhdistelmästä.

Aiemman JCV-infektion katsotaan olevan PML:n kehittymisen edellytys. Riskitekijöitä voivat olla aikaisempi immunosuppressiivinen hoito ja tietyt samanaikaiset sairaudet (kuten jotkut autoimmunisairaudet tai hematologiset syövät). Riskitekijöitä voivat olla myös muuntunut tai heikentynyt immuunijärjestelmä sekä geneettiset tai ympäristötekijät.

Dimetyylifumaraattihoidon aikana ilmenevä pitkittyvä keskivaikea tai vaikea lymfopenia katsotaan myös PML:n riskitekijäksi. Jos potilaalle kehittyy lymfopenia, on seurattava, ilmeneekö potilaalle opportunisti-infektioiden oireita ja löydöksiä, erityisesti PML:ään viittaavia oireita. PML:ään tyypillisesti liittyvät oireet ovat moninaisia ja pahenevat päivien tai viikkojen kuluessa. Niitä ovat etenevä kehon toispuolinen heikkous tai raajojen kömpelyys, näköhäiriöt ja ajattelun, muistin sekä orientoituneisuuden muutokset, jotka johtavat sekavuuteen ja persoonallisuuden muutoksiin. Jos PML:ää epäillään, hoito on lopetettava välittömästi ja on tehtävä asiaankuuluvia neurologisia ja radiologisia lisätutkimuksia.

#### Aiempi ja samanaikainen immunosuppressiivinen tai immunitettä muuntava hoito

Skilarencen tehosta ja turvallisuudesta potilaille, joita on aiemmin hoidettu muilla immunosuppressiivisilla tai immunitettä muuntavilla lääkkeillä, on vähän tietoa saatavilla. Kun tällainen hoito vaihdetaan Skilarence-hoitoon, aiemman hoidon puoliintumisaika ja vaikutustapa on otettava huomioon, jotta vältetään additiiviset vaikutukset immuunijärjestelmään.

Skilarencen tehosta ja turvallisuudesta muun immunosuppressiivisen tai immunitettä muuntavan hoidon kanssa samanaikaisesti käytettynä ei ole tietoa saatavilla (ks. kohta 4.5).

#### Potilaalla ennestään oleva maha-suolikanavan sairaus

Skilarencen käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on ennestään maha-suolikanavan sairaus. Käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea-asteinen maha-suolikanavan sairaus (ks. kohta 4.3). Skidon siedettävyyttä maha-suolikanavassa voidaan parantaa titraamalla annosta hoitoa aloitettaessa ja ottamalla enterotabletit Skilarence atyhteydessä (ks kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Munuaisten toiminta

Vaiheen III lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa munuaisten toiminnan ei havaittu heikentyneen hoidon aikana missään hoitoryhmässä. Skilarencea ei kuitenkaan ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta fumaarihapon estereiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu munuaistoksisuutta. Skilarence on näin ollen vasta-aiheista potilaille, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3).

Munuaisten toiminta (esim. kreatiniini, veren ureatyppi ja virtsa-analyysi) on tutkittava ennen Skilarence-hoidon aloittamista ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi. Jos munuaisten toiminnassa todetaan kliinisesti oleellinen muutos, etenkin jos muita selittäviä tekijöitä ei todeta, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

#### *Fanconin oireyhtymä*

Fanconin oireyhtymän varhainen diagnosointi ja Skilarence-hoidon keskeyttäminen on tärkeää munuaisten vajaatoiminnan ja osteomalasian kehittymisen estämiseksi, sillä oireyhtymä on yleensä

korjautuva. Tärkeimpiä löydöksiä ovat proteinuria, glukosuria (jossa normaali verensokeripitoisuus), aminohappovirtsaisuus ja fosfaturia (ja mahdollisesti samanaikainen hypofosfatemia) (ks. kohta 4.8). Etenemiseen voi liittyä oireina mm. polyuriaa, polydipsiaa ja proksimaalista lihasheikkoutta. Harvoissa tapauksissa voi esiintyä hypofosfateemista osteomalasiaa, johon liittyy paikallistumatonta luukipua, seerumin alkalisen fosfataasipitoisuuden kohoamista ja rasisurmutumia. On tärkeää huomioida, ettei kreatiniinipitoisuus välttämättä kohoa eikä glomerulusten suodatusnopeus välttämättä hidastu Fanconin oireyhtymän yhteydessä. Jos potilaalla on epäselviä oireita, Fanconin oireyhtymää on pidettävä mahdollisena ja on tehtävä asianmukaisia tutkimuksia.

### Maksan toiminta

Skilarence-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Skilarence on tälle potilasryhmälle vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Koska vaiheen III tutkimuksissa osalla potilaista on havaittu kohonneita maksaentsyymiarvoja, maksan toimintaa (ASAT, ALAT, gamma-GT, AFOS) suositellaan seuraamaan ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi (ks. kohta 4.8). Jos maksaparametreissa todetaan kliinisesti oleellisia muutoksia, etenkin jos muita selittäviä tekijöitä ei todeta, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä pitää harkita (ks. kohta .2).

### Punoitus

Potilaille pitää kertoa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana todennäköisesti esiintyvistä kasvojen ja kehon punoituksesta (ks. kohta 4.8).

### Apuaineet

#### *Laktoosi*

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Skilarencen käytössä yhdistelmänä muiden systeemisesti käytettävien psoriaasilääkkeiden (esim. metotreksaatti, retinoidit, psoraleenit, siklosporiini, immunosuppressiiviset aineet tai sytostaatit) kanssa pitää olla varovainen (ks. kohta 4.4). Muiden fumaarihappojohdannaisien käyttöä (paikallista tai systeemistä) samanaikaisesti hoidon kanssa pitää välttää.

Samanaikainen hoito munuaistoksisilla aineilla (esim. metotreksaatti, siklosporiini, aminoglykosidit, diureetit, tulehduskipulääkkeet tai litium) saattaa lisätä Skilarencea käyttävillä potilailla munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia (esim. proteinuria).

Pitkään kestävä tai vaikea-asteinen ripuli Skilarence-hoidon aikana saattaa vaikuttaa muiden lääkevalmisteiden imeytymiseen. Sellaisten lääkevalmisteiden määräämisessä, joiden terapeuttinen indeksi on kapea ja joiden on imeydyttävä suolistossa, pitää noudattaa varovaisuutta. Ehkäisytablettien teho voi heikentyä, joten vaihtoehtoisen estemenetelmän käyttämistä suositellaan ehkäisyntapojen epäonnistumisen mahdollisuuden välttämiseksi (ks. ehkäisytablettivalmisteen valmisteyhtenveto).

Vahvojen alkoholijuomien (yli 30 tilavuusprosenttia alkoholia) nauttimista suurina määrinä pitää välttää, koska se voi johtaa Skilarencen dissoluutionopeuden kasvamiseen ja siten maha-suolikanavan haittavaikutusten lisääntymiseen.

Rokottamista Skilarence-hoidon aikana ei ole tutkittu. Immunosuppressio on riskitekijä elävien rokotteiden käytössä. Rokottamiseen liittyvää riskiä on arvioitava sen hyötyihin nähden.

Yhteisvaikutuksista sytokromi P450:n ja yleisimpien ulosvirtaus- (effluksi) ja sisäänottokuljettajien kanssa ei ole näyttöä. Yhteisvaikutuksia näiden järjestelmien kautta metaboloituvien tai näiden järjestelmien kuljettamien lääkevalmisteiden kanssa ei näin ollen oletettavasti esiinny (ks. kohta 5.2).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Skilarencen käyttöä ei suositella niiden naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tarkoituksenmukaista ehkäisyä. Ehkäisytablettivalmisteiden teho voi heikentyä maha- ja suolisto-oireiden yhteydessä, jolloin lisäehkäisymenetelmien käyttö voi olla tarpeen pks. kohta 4.5).

##### Raskaus

On vain vähän tietoja dimetyylifumaraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Skilarence on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö dimetyylifumaraatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen tai imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi Skilarence on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Skilarencen vaikutuksista ihmisen tai eläimen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Skilarence-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Skilarencen antamisen jälkeen voi esiintyä huimausta ja uupumusta (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Yleisimmät Skilarence-hoidon yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat maha-suolikanavan tapahtumat, ja sen jälkeen kasvojen ja kehon punoitus ja lymfopenia.

##### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa luetellaan haittavaikutukset, joita on havaittu Skilarence-hoitoa saaneilla potilailla kliinisen kehityksen aikana, myyntiluvan myöntämisen jälkeisten kokemuksien aikana jaana, jollointutkimuksessa saaneilla Fumadermia, joka on dimetyylifumaraattia ja muita fumaarihapon estereitä sisältävä vastaavanlainen lääkevalmiste.

Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| <b>Elinjärjestelmäluokka</b>                  | <b>Haittavaikutukset</b>   | <b>Esiintyvyys</b>  |
|---|--|---|
| Infektiot                                     | Herpes zoster  | Tuntematon**  |
| Veri ja imukudos                              | Lymfopenia<br>Leukopenia<br>Eosinofilia<br>Leukosytoosi<br>Akuutti lymfaattinen leukemia*<br>Korjautumaton pansytopenia*                   | Hyvin yleinen<br>Hyvin yleinen<br>Yleinen<br>Yleinen<br>Hyvin harvinainen<br>Hyvin harvinainen                          |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus                 | Vähentynyt ruokahalu   | Yleinen   |
| Hermosto                                      | Päänsärky<br>Parestesiat<br>Huimaus*<br>Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia   | Yleinen<br>Yleinen<br>Melko harvinainen<br>Tuntematon   |
| Verisuonisto                                  | Kasvojen ja kehon punoitus   | Hyvin yleinen   |
| Ruoansulatuselimistö                          | Ripuli<br>Vatsan turvotus<br>Vatsakipu<br>Pahoinvointi<br>Oksentelu<br>Ylävatsavaivat<br>Ummetus<br>Epämukava tunne vatsassa<br>Ilmavaivat | Hyvin yleinen<br>Hyvin yleinen<br>Hyvin yleinen<br>Hyvin yleinen<br>Yleinen<br>Yleinen<br>Yleinen<br>Yleinen<br>Yleinen |
| Iho ja ihonalainen kudos                      | Eryteema<br>Polttava tunne iholla<br>Kutina<br>Allerginen ihoreaktio   | Yleinen<br>Yleinen<br>Yleinen<br>Harvinainen  |
| Munuaiset ja virtsatie                        | Proteinuria<br>Munuaisien vajaatoiminta<br>Fanconin oireyhtymä*  | Melko harvinainen<br>Tuntematon<br>Tuntematon   |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Uupumus<br>Kuumuuden tunne<br>Astenia  | Yleinen<br>Yleinen<br>Yleinen   |
| Tutkimukset                                   | Kohonneet maksaentsyymiarvot<br>Kohonneet seerumin kreatiniiniarvot  | Yleinen<br>Melko harvinainen  |

\*Muut haittavaikutukset, joita on raportoitu liittyen Fumadermiin, joka on dimetyylifumaraattia ja muita fumaarihapon estereitä sisältävä vastaavanlainen lääkevalmiste.

\*\*Markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Maha-suolikanavan häiriöt*

Vaiheen III kliinisestä tutkimuksesta sekä kirjallisuudesta saadut tiedot osoittavat, että dimetyylifumaraattia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä maha-suolikanavan häiriöitä esiintyy todennäköisimmin ensimmäisten kahden tai kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisen jälkeen. Haittavaikutukset eivät näyttäneet olevan annoksesta riippuvaisia, eikä riskitekijöitä haittavaikutusten esiintymiselle tunnistettu. Ripuli oli Skilarencea käyttävillä potilailla yleinen haittavaikutus (36,9 %), joka johti lääkkeen käytön lopettamiseen noin 10 %:lla potilaista. Yli 90 % näistä ripulitapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita (ks. kohta 4.4).

Ainoa hoidon keskeyttämiseen > 5 prosentilla potilaista johtanut haittavaikutus oli maha-suolikanavan reaktiot. Haittatapahtumien seurantasuosituksen ja kliininen hoito, ks. kohta 4.4.



### *Kasvojen ja kehon punoitus*

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa tehtyjen havaintojen sekä kirjallisuustietojen perusteella kasvojen ja kehon punoitusta esiintyy todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, ja se vähenee yleensä ajan mittaan. Kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 20,8 %:lla Skilarencea saavista potilaista esiintyi punoitusta, joka oli useimmiten lievää (ks. kohta 4.4). Dimetyylifumaraattia sisältäviä valmisteita koskeva julkaistu kliininen kokemus osoittaa, että yksittäiset punoitusepisodit alkavat tavallisesti pian tabletin ottamisen jälkeen ja häviävät muutaman tunnin kuluessa.

### *Hematologiset muutokset*

Vaiheen III kliinisestä tutkimuksesta sekä kirjallisuudesta saadut tiedot osoittavat, että hematologisten parametrien muutoksia esiintyy todennäköisimmin ensimmäisten kolmen kuukauden aikana dimetyylifumaraattihoidon aloittamisesta. Kliinisessä tutkimuksessa ilmeni erityisesti vähäistä lymfosyyttimäärän keskimääräistä vähenemistä, joka alkoi viikkojen 3 ja 5 välillä ja saavutti maksimin viikolla 12, jolloin noin kolmanneksella potilaista lymfosyytti-arvo oli alle  $1,0 \times 10^9/l$ . Lymfosyytti-arvojen keskiarvo ja mediaani pysyivät kliinisessä tutkimuksessa normaalialueella. Viikolla 16 (hoidon lopetus) lymfosyyttimäärät eivät enää vähentyneet. 16. hoitoviikolla 13 potilaalla 175:stä (7,4 %) havaittiin lymfosyytti-arvo, joka oli  $< 0,7 \times 10^9/l$ . Seurantakäynneillä otettiin verinäytteitä kliinisiä laboratorioturvallisuustestejä varten vain, jos edellisellä käynnillä oli ollut poikkeavuuksia. Hoidottomalla seurantajaksolla  $< 0,7 \times 10^9/l$  lymfosyytti-arvoja havaittiin yhdellä potilaalla 29:stä (3,5 %) kuukauden 6 kohdalla, eikä yhdelläkään potilaalla 28:sta (0 %) 12 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. 12 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen kolmella potilaalla 28:sta (10,7 %) lymfosyytti-arvo oli alle  $1,0 \times 10^9/l$ , mikä vastaisi kolmea potilasta 279:stä Skilarencea saaneesta potilaasta (1,1 %).

Leukosyyttien kokonaismäärän väheneminen tuli ilmeiseksi hoitoviikolla 12, määrä lisääntyi hitaasti jälleen viikolla 16 (hoidon lopetus), ja 12 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen kaikkien potilaiden arvot olivat yli  $3,0 \times 10^9/l$ .

Eosinofiiliarvojen keskiarvon ohimenevä suureneminen havaittiin jo viikolla 3, se saavutti maksimiarvonsa viikoilla 5 ja 8 ja palasi lähtötasoon viikolla 16.

Hematologisten haittavaikutusten seurantasuosituksen ja kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapaukset pitää hoitaa oireenmukaisesti. Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX07

### Vaikutusmekanismi

Dimetyylifumaraatin ja sen metaboliitin, monometyylifumaraatin, anti-inflammatorisia ja immuniteettia muuntavia vaikutuksia ei tunneta täysin, mutta niiden uskotaan perustuvan pääasiassa

yhteisvaikutukseen solunsisäisen pelkistyneen glutationin kanssa soluissa, jotka ovat suoraan yhteydessä psoriaasin patogeneesiin. Tämä yhteisvaikutus glutationin kanssa estää NF- $\kappa$ B:n (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B) siirtymisen tumaan ja niiden transkriptioaktiivisuuden.

Dimetyylifumaraatin ja monometyylifumaraatin katsotaan vaikuttavan pääasiassa immunomodulatorisesti, jolloin T-auttajasolujen (Th) Th1- ja Th17-profiili muuttuu Th2-fenotyyppiä. Inflammatoristen sytokiinien tuotanto vähenee, mihin liittyy proapoptoottisten tapahtumien induktio, keratinosyyttien proliferaation estyminen, adheesiomolekyylien vähentynyt ilmentyminen sekä tulehdusinfiltraatin väheneminen psoriaasiplakeissa.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Skilarencen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin yhdessä kolmen ryhmän, lumelääkkeellä ja aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa vaiheen III tutkimuksessa (1102), jossa oli mukana keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavia potilaita (tutkimus 1102). 704 potilasta satunnaistettiin saamaan Skilarence-valmistetta, aktiivista vertailuvalmistetta (Fumaderm-yhdistelmävalmiste, jossa oli sama määrä dimetyylifumaraattia sekä kolmea monoetyylifumaraattisuolaa) tai lumelääkettä suhteessa 2:2:1. Potilaiden hoito aloitettiin dimetyylifumaraattitableteilla (30 mg/vrk) tai lumelääkkeellä. Annosta suurennettiin kummassakin aktiivisessa hoitoryhmässä enimmäisannokseen 720 mg/vrk, kuten kohdassa 4.2 kuvataan. Jos hoitotulos oli havaittavissa ennen dimetyylifumaraatin enimmäisannoksen (720 mg/vrk) saavuttamista, annosta ei suurennettu enempää, vaan sitä pienennettiin sitten tasaisesti yksilölliseen ylläpitoannokseen. Jos potilas ei sietänyt viikoilla 4–16 suurennettua annosta, potilas siirtyi käyttämään viikon 4 alun jälkeen viimeistä sietämäänsä annosta, jonka käyttöä jatkettiin hoitajakson loppuun saakka (viikko 16). Potilaat saivat hoitoa enintään 16 viikon ajan, ja seurantakäyntejä suunniteltiin tehtäväksi enintään 12 kuukauden ajan hoidon loppumisen jälkeen.

Demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat hoitoryhmien välillä hyvin tasapainossa. Suurin osa 699 potilaasta oli valkoihoisia (99 %) ja miehiä (65 %). Iän keskiarvo oli 44 vuotta. Suurin osa potilaista (91 %) oli < 65-vuotiaita. Useimmilla potilailla oli lähtötilanteessa keskivaikea psoriaasi, mikä perustui iho-oireiden vaikeusasteen määrittämiseen käytettävään suureeseen (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ja lääkärin tekemään yleisarvioon (Physician's Global Assessment, PGA): PASI-pisteiden keskiarvo oli lähtötilanteessa 16,35, ja 60 %:lla potilaista arvioitiin PGA-pisteiden perusteella olevan keskivaikea psoriaasi. Ihosairauden vaikutusta elämänlaatuun mittaavassa kyselyssä (Dermatology Life Quality Index, DLQI) suurin osa potilaista ilmoitti psoriaasin vaikuttavan heidän elämäänsä hyvin paljon tai äärimmäisen paljon, sillä keskimääräiset DLQI-pisteet olivat 11,5.

Skilarence todettiin 16 hoitoviikon jälkeen lumelääkettä paremmaksi ( $p < 0,0001$ ) PASI 75 -pisteiden ja PGA-pisteiden perusteella ”parantunut” tai ”lähes parantunut” sekä PASI 75 -pisteiden perusteella vertailukelpoiseksi (non-inferior) (käyttämällä vertailukelpoisuusmarginaalia -15 %) aktiiviseen vertailuvalmisteeseen nähden ( $p < 0,0003$ ).

## Yhteenveto 16 viikkoa kestäneen hoidon kliinisestä tehosta tutkimuksessa 1102

| Assessment  | Skilarence<br>N=267         | Placebo<br>N=131          | Fumaderm<br>N=273 |
|---|-----------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Paremmuustesti verrattuna lumelääkkeeseen</b>              |                             |                           |                   |
| <b>PASI 75, n (%)</b>   | 100 (37,5)                  | 20 (15,3)                 | 110 (40,3)        |
| p-arvo  | <0,0001 <sup>a</sup>        | <0,0001 <sup>a</sup>      |                   |
| Kaksisuuntainen 99,24 % luottamusväli                         | 10,7, 33,7 <sup>a</sup>     | 13,5, 36,6 <sup>a</sup>   |                   |
| <b>PGA-pisteet ”parantunut” tai ”lähes parantunut”, n (%)</b> | 88 (33,0)                   | 17 (13,0)                 | 102 (37,4)        |
| p-arvo  | <0,0001 <sup>a</sup>        | <0,0001 <sup>a</sup>      |                   |
| Kaksisuuntainen 99,24 % luottamusväli                         | 9,0, 31,0 <sup>a</sup>      | 13,3, 35,5 <sup>a</sup>   |                   |
|   | <b>Skilarence<br/>N=267</b> | <b>Fumaderm<br/>N=273</b> |                   |
| <b>Skilarencen yhdenvertaisuus verrattuna Fumadermiin</b>     |                             |                           |                   |
| <b>PASI 75, n (%)</b>   | 100 (37,5)                  |                           | 110 (40,3)        |
| p-arvo  |                             | 0,0003 <sup>b</sup>       |                   |
| Yksisuuntainen 97,5 % toistettu luottamusväli (alaraja-arvo)  |                             | -11,6 <sup>b</sup>        |                   |
| <b>PGA-pisteet ”parantunut” tai ”lähes parantunut”, n (%)</b> | 88 (33,0)                   |                           | 102 (37,4)        |
| p-arvo  |                             | 0,0007 <sup>b</sup>       |                   |
| Yksisuuntainen 97,5 % toistettu luottamusväli (alaraja-arvo)  |                             | 13,0 <sup>b</sup>         |                   |

Fumaderm = Aktiivinen vertailuvalmiste, samansisältöinen yhdistelmävalmiste: dimetyylifumaraatti sekä 3 monoetyylivetyfumaraattisuolaa; n = niiden potilaiden lukumäärä, joista tieto saatavilla; N = potilaiden määrä potilasjoukossa; PASI = iho-oireiden pinta-alaindeksi (Psoriasis Area and Severity Index); PGA = lääkärin yleisarvio; <sup>a</sup> Skilarencen paremmuus verrattuna lumelääkkeeseen, jossa PASI 75 ero 22,2 % ja PGA-pisteiden ”parantunut” tai ”lähes parantunut” ero 20,0 %, Fumadermin paremmuus verrattuna lumelääkkeeseen, jossa PASI 75 ero 25,0 % ja PGA-pisteiden ”parantunut” tai ”lähes parantunut” ero 24,4 %; <sup>b</sup> Skilarencen yhdenvertaisuus verrattuna Fumadermiin, jossa PASI 75 ero -2,8 % ja PGA-pisteiden ”parantunut” tai ”lähes parantunut” ero -4,4 %.

Tehon päätetapahtumassa (PASI-pisteet) todettiin prosenttimuutos (keskiarvo) lähtötilanteeseen nähden, mikä osoittaa Skilarencen kliinisen vasteen alkamisen jo viikolla 3 (-11,8 %). Muutoksesta tuli tilastollisesti merkitsevä lumelääkkeeseen verrattuna viikkoon 8 mennessä (-30,9 %), ja muutos parani vielä lisää viikkoon 16 mennessä (-50,8 %).

Skilarence-hoidon hyötyjä tuki myös potilaiden itse havaitsema elämänlaadun paraneminen. Skilarencella hoidettujen potilaiden DLQI-pistemäärän keskiarvo oli viikolla 16 pienempi verrattuna lumelääkeryhmään (5,4 vs. 8,8).

Oireiden voimistumista hoidon lopettamisen jälkeen (jona pidettiin lähtötilanteen PASI-arvon pahanemista >125 %) arvioitiin 2 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Kliinistä huolenaihetta ei todettu fumaarihappoesterien käytössä, koska oireiden voimistumista todettiin vain hyvin harvoilla potilailla (Skilarence 1,1 % ja aktiivinen vertailuvalmiste 2,2 % verrattuna lumelääkeryhmän arvoon 9,3 %).

Skilarence-valmisteen pitkäaikaisesta tehosta ei ole tällä hetkellä saatavilla tietoja, mutta farmakokineettisissä ja kliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin osoitettu, että Skilarencen systeeminen altistus, teho ja turvallisuus ovat verrannolliset dimetyylifumaraattia sisältävän aktiivisen vertailuvalmisteen kanssa. Niinpä voidaan kohtuudella olettaa, että myös Skilarencen pitkäaikainen teho on verrannollinen dimetyylifumaraattia sisältävien valmisteiden kanssa. Pitkäaikaisen tehon säilyminen on kuvattu hyvin muilla dimetyylifumaraattia sisältävillä valmisteilla, joten 16 viikon Skilarence-hoidon hyötyjen voidaan olettaa säilyvän potilailla, joita hoidetaan pitkäaikaisesti vähintään 24 kuukauden ajan.

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Skilarence-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa psoriaasi (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otettua dimetyylifumaraattia ei ole havaittavissa plasmassa, koska se hydrolysoituu esteraasien vaikutuksesta nopeasti aktiiviseksi metaboliitiksi, monometyylifumaraatiksi. Terveiden tutkittavien suun kautta ottaman yhden 120 mg:n Skilarence-tabletin jälkeen monometyylifumaraatin huippupitoisuus plasmassa oli noin 1325 ng/ml (paastoarvo) ja 1311 ng/ml (ei paastoarvo). Skilarence-valmisteen ottaminen aterian yhteydessä hidasti monometyylifumaraatin  $t_{\max}$ -arvon saavuttamista 3,5–9,0 tunnilla.

### Jakautuminen

Monometyylifumaraatista sitoutuu plasman proteiineihin noin 50 %. Dimetyylifumaraatilla ei ole osoitettu affiniteettia seerumin proteiineihin, mikä saattaa olla osasyynä sen nopeaan eliminaatioon verenkierrosta.

### Biotransformaatio

Dimetyylifumaraatin biotransformaatioon ei liity sytokromi P450 -isoentsyymejä. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että monometyylifumaraatti ei terapeuttisina annoksina estä eikä indusoi mitään sytokromi P450 -entsyymiä, se ei ole P-glykoproteiinin substraatti eikä estäjä eikä se ole yleisimpien ulosvirtaus- (effluksi) ja sisäänottokuljettajien estäjä. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että dimetyylifumaraatti ei terapeuttisina annoksina estä CYP3A4/5- ja BCRP-entsyymejä ja on heikko P-glykoproteiinin estäjä.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että dimetyylifumaraatin hydrolysoituminen monometyylifumaraatiksi on nopeaa, kun pH on 8 (pH ohutsuolessa), mutta se ei silloin, kun pH on 1 (pH mahassa). Osa dimetyylifumaraatista hydrolysoituu esteraasien vaikutuksesta ja ohutsuolen emäksisessä ympäristössä, ja loppuosa siirtyy vereen porttilaskimon kautta. Lisätutkimukset ovat osoittaneet, että dimetyylifumaraatti (ja vähemmässä määrin monometyylifumaraatti) reagoi osittain pelkistyneen glutationin kanssa muodostaen glutationiadduktin. Näitä addukteja on havaittu eläinkokeissa rottien suoliston limakalvoilla ja vähemmässä määrin porttilaskimoveressä. Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen eläinten tai psoriaasipotilaiden plasmassa ei kuitenkaan voida havaita konjugoitumatonta dimetyylifumaraattia. Konjugoitumatonta monometyylifumaraattia sitä vastoin havaitaan plasmassa. Metaboloituminen jatkuu oksidaation kautta trikarboksyylihapposyklissä, jossa muodostuu hiilidioksidia ja vettä.

### Eliminaatio

Monometyylifumaraatin pääasiallinen eliminaatioreitti on metabolian tuloksena muodostuneen hiilidioksidin uloshengittäminen; vain pieniä määriä muuttumatonta monometyylifumaraattia erittyy virtsaan tai ulosteeseen. Glutationin kanssa reagoiva dimetyylifumaraatin osa, josta muodostuu glutationiadduktia, metaboloituu edelleen merkaptuurihapoksi, joka erittyy virtsaan.

Monometyylifumaraatin terminaalisen eliminaation näennäinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Altistumista kuvaavat arvot (käyrän alle jäävä pinta-ala [AUC] ja  $C_{\max}$ ) olivat kerta-annoksina

annettujen 4 x 30 mg dimetyylifumaraattitablettien (kokonaisannos 120 mg) ja 2 x 120 mg dimetyylifumaraattitablettien (kokonaisannos 240 mg) jälkeen tutkittavien välisistä suurista eroista huolimatta yleisesti ottaen suhteessa annokseen.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia. Koska munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation osuus plasman kokonaispuhdistumasta on kuitenkin pieni, munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta Skilarencen farmakokineettisiin ominaisuuksiin (ks. kohta 4.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia. Koska dimetyylifumaraatti metaboloituu esteraasien välityksellä ja ohutsuolen emäksisessä ympäristössä sytokromi P450:n osallistumatta siihen, maksan vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta altistukseen (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Toksikologia

Munuaisten todettiin non-kliinisissä tutkimuksissa toksisuuden pääasialliseksi kohde-elimeksi. Koirilla munuaislöydöksiä todettiin hyvin vähäistä tai kohtalaista tubulushypertrofiaa, vaikeampiasteista ja yleisemmin esiintyvää tubulusvakuolisaatiota sekä hyvin vähäistä tai lievää tubulusrappeumaa. Nämä katsottiin toksikologisesti oleellisiksi. Annos, joka ei aiheuttanut havaittavia haittavaikutuksia (no observed adverse effect level, NOAEL) kolmen kuukauden hoidon jälkeen, oli 30 mg/kg/vrk, joka vastaa 2,9-kertaista (AUC) ja 9,5-kertaista ( $C_{max}$ ) altistusta verrattuna ihmiselle suositellusta enimmäisannoksesta (720 mg/vrk) aiheutuvaan systeemiseen altistukseen.

#### Lisääntymistoksisuus

Skilarence-valmisteella ei ole tehty hedelmällisyyttä tai pre- ja postnataalista kehitystä koskevia tutkimuksia.

Emolle annettu dimetyylifumaraatti ei vaikuttanut rotilla tehdyissä alkion-/sikiönkehitystä koskeneissa tutkimuksissa sikiöiden painoon eikä aiheuttanut epämuodostumia. Sikiöillä havaittiin kuitenkin emolle toksisilla annoksilla tavanomaista useammin ”ylimääräisiä maksalohkoja” ja ”suoliluun asennon poikkeavuuksia”. Emoon sekä alkioon ja sikiöön kohdistuvan toksisuuden NOAEL-annos oli 40 mg/kg/vrk, joka vastaa 0,2-kertaista (AUC) ja 2,0-kertaista ( $C_{max}$ ) altistusta verrattuna ihmiselle suositellusta enimmäisannoksesta (720 mg/vrk) aiheutuvaan systeemiseen altistukseen.

Dimetyylifumaraatin on osoitettu siirtyvän rotilla istukkaluvon läpi sikiön verenkiertoon.

#### Karsinogeenisuus

Skilarence-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että fumaarihappoesterit saattavat aktivoitua munuaiskasvainten kehittymiseen liittyviä solureittejä, joten eksogeenisesti annetun dimetyylifumaraatin tuumorigeenistä vaikutusta munuaisiin ei voida sulkea pois.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Skilarence 30 mg ja 120 mg enterotabletit

##### *Ydin*

laktoosimonohydraatti  
mikrokiteinen selluloosa  
kroskarmelloosinatrium  
kolloidinen vedetön piidioksidi  
magnesiumstearaatti.

#### Skilarence 30 mg enterotabletit

##### *Päällyste*

metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
talkki  
trietyylisitraatti  
titaanidioksidi (E 171)  
simetikoni.

#### Skilarence 120 mg enterotabletit

##### *Päällyste*

metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
talkki  
trietyylisitraatti  
titaanidioksidi (E 171)  
simetikoni  
indigokarmiini (E 132)  
natriumhydroksidi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

#### Skilarence 30 mg enterotabletit

42, 70 ja 210 enterotablettia PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkausissa.

#### Skilarence 120 mg enterotabletit

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 ja 400 enterotablettia PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkausissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
08022 Barcelona  
Espanja

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1201/001  
EU/1/17/1201/002  
EU/1/17/1201/003  
EU/1/17/1201/004  
EU/1/17/1201/005  
EU/1/17/1201/006  
EU/1/17/1201/007  
EU/1/17/1201/008  
EU/1/17/1201/009  
EU/1/17/1201/010  
EU/1/17/1201/011  
EU/1/17/1201/012  
EU/1/17/1201/013  
EU/1/17/1201/014

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. kesäkuuta 2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. helmikuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**



## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A.  
Ctra. de Martorell 41-61, Sant Andreu de la Barca, Barcelona,  
08740, Espanja

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### • Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### • Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Skilarencen lanseerausta kussakin jäsenmaassa on myyntiluvan haltijan (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) sovittava koulutusohjelman (mukaan lukien viestintään käytettävän median, jakelumodaliteettien sekä kaikkien muiden ohjelman muotojen) sisällöstä ja muodosta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelman tavoitteena on tiedottaa terveydenhuollon ammattilaisia riskeistä, jotka liittyvät vakaviin infektioihin, etupäässä opportunistisiin infektioihin, kuten progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML), sekä antaa ohjeistusta poikkeavien lymfosyytti- ja leukosyyttimäärien seurannasta.

MAHin tulee varmistaa, että niissä jäsenvaltioissa lääkemääräyksiä kirjoittavilla terveydenhuollon ammattilaisilla, joissa Skilarencea myydään, on käytössään seuraava koulutuspaketti.

- **Oppaan terveydenhuollon ammattilaisille** tulee sisältää seuraavat avainseikat:
  - oleelliset tiedot PML:stä (esim. vakavuus, vaikeusaste, yleisyys, aika oireiden alkamiseen, soveltuessa haittavaikutuksen (*adverse effect*, AE) korjaantuvuus).
  - tiedot PML:lle alttiista populaatiosta.
  - tiedot siitä, kuinka PML-riskiä vähennetään asianmukaisen, mm. laboratoriokokein suoritettavan hoitoa edeltävän ja hoidonaikaisen lymfosyyttien ja leukosyyttien seurannan ja hallinnan kautta, sekä kriteerit hoidon keskeyttämiselle.
  - pääviestit, jotka välitetään potilasneuvonnassa.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS - SKILARENCE 30 mg ENTEROTABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Skilarence 30 mg enterotabletit  
dimetyylifumaraatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Kukin tabletti sisältää 30 mg dimetyylifumaraattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

42 enterotablettia  
70 enterotablettia  
210 enterotablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Älä murskaa, murra, liuota tai pureskele tablettia.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
08022 Barcelona  
Espanja

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                  |               |
|------------------|---------------|
| EU/1/17/1201/001 | 42 tablettia  |
| EU/1/17/1201/013 | 70 tablettia  |
| EU/1/17/1201/014 | 210 tablettia |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

skilarence 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS - SKILARENCE 30 mg ENTEROTABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Skilarence 30 mg enterotabletit  
dimetyylifumaraatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Almirall

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS - SKILARENCE 120 mg ENTEROTABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Skilarence 120 mg enterotabletit  
dimetyylifumaraatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Kukin tabletti sisältää 120 mg dimetyylifumaraattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

40 enterotablettia  
70 enterotablettia  
90 enterotablettia  
100 enterotablettia  
120 enterotablettia  
180 enterotablettia  
200 enterotablettia  
240 enterotablettia  
300 enterotablettia  
360 enterotablettia  
400 enterotablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Älä murskaa, murra, liuota tai pureskele tablettia.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**



**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
08022 Barcelona  
Espanja

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                  |               |
|------------------|---------------|
| EU/1/17/1201/002 | 40 tablettia  |
| EU/1/17/1201/003 | 70 tablettia  |
| EU/1/17/1201/004 | 90 tablettia  |
| EU/1/17/1201/005 | 100 tablettia |
| EU/1/17/1201/006 | 120 tablettia |
| EU/1/17/1201/007 | 180 tablettia |
| EU/1/17/1201/008 | 200 tablettia |
| EU/1/17/1201/009 | 240 tablettia |
| EU/1/17/1201/012 | 300 tablettia |
| EU/1/17/1201/010 | 360 tablettia |
| EU/1/17/1201/011 | 400 tablettia |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

skilarence 120 mg

## **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## **18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS - SKILARENCE 120 mg ENTEROTABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Skilarence 120 mg enterotabletit  
dimetyylifumaraatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Almirall

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Skilarence 30 mg enterotabletit** dimetyylifumaraatti

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Skilarence on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Skilarencea
3. Miten Skilarencea otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Skilarencen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Skilarence on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Skilarence on**

Skilarence on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena dimetyylifumaraattia. Dimetyylifumaraatti vaikuttaa immuunijärjestelmän (elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä) soluihin. Se muuttaa immuunijärjestelmän toimintaa vähentämällä psoriaasin syntyyn liittyvien tiettyjen aineiden muodostumista.

#### **Mihin Skilarencea käytetään**

Skilarence-tabletteja käytetään aikuisille keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Psoriaasi on sairaus, josta aiheutuu ihon paksuuntumista, tulehtumista ja punoitusta. Tällaiset ihoalueet ovat usein hopeanvärisen hilseen peittämiä.

Vaste Skilarence-hoitoon nähdään yleensä jo 3 viikon kuluttua, ja vaste paranee ajan myötä. Kokemus muiden samankaltaisten dimetyylifumaraattia sisältävien valmisteiden käytöstä osoittaa, että hoidosta saadaan hyötyä vähintään 24 kuukauden ajan.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Skilarencea**

#### **Älä ota Skilarencea**

- jos olet allerginen dimetyylifumaraatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea-asteinen maha- tai suolistosairaus
- jos sinulla on vaikea-asteinen maksa- tai munuaissairaus
- jos olet raskaana tai imetät.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Skilarencea.

### Seuranta

Skilarence saattaa aiheuttaa vereen, maksaan tai munuaisiin liittyviä ongelmia. Sinulta otetaan veri- ja virtsakokeita ennen hoitoa ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana. Näin varmistetaan, ettei näitä ongelmia kehity ja että voit jatkaa tämän lääkkeen ottamista. Lääkäri saattaa päättää näiden veri- ja virtsakokeiden tulosten perusteella suurentaa Skilarence-annosta annostaulukon mukaisesti (ks. kohta 3), ylläpitää annoksesi samalla tasolla tai lopettaa Skilarence-hoidon kokonaan.

### Infektiot

Veren valkosolut auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita. Skilarence voi vähentää veren valkosolujen määrää. Keskustele lääkärin kanssa, jos epäilet, että sinulla saattaa olla jokin infektio. Oireita ovat mm. kuume, kipu, lihassärky, päänsärky, ruokahaluttomuus ja yleinen heikotus. Jos sinulla on vakava infektio joko ennen Skilarence-hoidon aloittamista tai hoidon aikana, lääkäri voi kehottaa sinua olemaan ottamatta Skilarencea, kunnes infektio on parantunut.

### Ruoansulatuskanavan häiriöt

Kerro lääkärille, jos sinulla on nyt tai on ollut aiemmin maha- tai suolisto-ongelmia. Lääkäri kertoo, miten niitä on hoidettava Skilarence-hoidon aikana.

### **Lapset ja nuoret**

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret eivät saa ottaa tätä lääkettä, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Skilarence**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- **dimetyylifumaraattia tai muita fumaraatteja**; dimetyylifumaraatti on Skilarencen vaikuttava aine, ja sitä on myös muissa lääkkeissä, kuten tableteissa, voiteissa ja kylvyissä. Sinun pitää välttää muiden fumaraatteja sisältävien valmisteiden käyttöä, jotta et saa yliannostusta.
- **muita psoriaasin hoitoon käytettäviä lääkkeitä**, kuten metotreksaattia, retinoideja, psoraleeneja, siklosporiinia tai muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään (kuten immunosuppressiivisia lääkkeitä tai sytostaatteja). Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö Skilarencen kanssa voi lisätä immuunijärjestelmään kohdistuvien haittavaikutusten riskiä.
- **muita munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavia lääkkeitä**, kuten metotreksaattia tai siklosporiinia (käytetään psoriaasin hoitoon), aminoglykosidejä (käytetään infektioiden hoitoon), diureetteja (lisäävät virtsamäärää), tulehduskipulääkkeitä (käytetään kivun hoitoon) tai litiumia (käytetään kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja masennuksen hoitoon). Jos näitä lääkkeitä otetaan yhdessä Skilarencen kanssa, ne voivat lisätä munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskiä.

Jos Skilarencen käyttö aiheuttaa pitkään kestävästä tai vaikeasta ripulista, muiden lääkkeiden vaikutus voi heikentyä. Siinä tapauksessa keskustele ripulista lääkärin kanssa, jos sinulla on jokin ehkäisyvalmistetta (ehkäisytabletteja), tämä on erityisen tärkeää, koska niiden vaikutus saattaa heikentyä ja sinun saattaa olla tarpeen käyttää lisäehkäisy menetelmää raskauden estämiseksi ehkäisyvalmisteen pakkausselosteesta.

Jos tarvitset rokotuksen, keskustele asiasta lääkärin kanssa. Tietyn tyyppiset rokotteet (elävät rokotteet) voivat aiheuttaa infektion, jos niitä annetaan Skilarence-hoidon aikana. Lääkäri kertoo sinulle, miten kannattaa toimia.

### **Skilarence alkoholin kanssa**

Vältä vahvoja alkoholijuomia (yli 50 ml alkoholijuomaa, joka sisältää yli 30 tilavuusprosenttia alkoholia) Skilarence-hoidon aikana, sillä alkoholilla voi olla yhteisvaikutuksia tämän lääkkeen kanssa. Seurauksena voi olla maha- ja suolisto-ongelmia.

### Raskaus ja imetys

Älä käytä Skilarencea, jos olet raskaana tai jos yrität tulla raskaaksi, sillä Skilarence voi vahingoittaa vauvaasi. Käytä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääksesi raskauden alkamisen Skilarence-hoidon aikana (katso myös edellä kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Skilarence”). Ehkäisytablettivalmisteiden teho voi heikentyä maha- ja suolisto-oireiden yhteydessä. Ota yhteyttä j lääkäriin ja pyydä lisätietoa lisekäisymenetelmien käytöstä.

Älä imetä Skilarence-hoidon aikana.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Skilarence-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Skilarencen ottamisen jälkeen voi esiintyä huimausta tai väsymystä. Jos sinulla on tällaisia vaikutuksia, ole varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita.

### Skilarence sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### Skilarence sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Skilarencea otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### Annos

Lääkäri aloittaa hoidon pienellä Skilarence-annoksella 30 mg:n tableteilla. Näin kehosi tottuu lääkkeeseen, mikä voi vähentää haittavaikutusten riskiä, kuten maha- ja suolistovaivoja. Annosta suurennetaan 30 mg joka viikko seuraavan taulukon mukaisesti. Kun annos 120 mg päivässä on saavutettu, yleensä viikosta 4 eteenpäin, voit vaihtaa 120 mg:n Skilarence-tabletteihin. Kun vaihdat 30 mg:n tableteista 120 mg:n tablettiin, varmista että otat oikean tabletin ja annoksen.

| Hoitoviikko | Tabletin vahvuus | Päivittäin otettavien tablettien lukumäärä |        |             | Tablettien lukumäärä päivää kohden | Kokonaisannos päivässä |
|-------------|------------------|--|--------|-------------|------------------------------------|------------------------|
|             |                  | Aamiainen                                  | Lounas | Päivällinen |                                    |                        |
| 1           | 30 mg            | -  | -      | 1           | 1                                  | 30 mg                  |
| 2           | 30 mg            | 1  | -      | 1           | 2                                  | 60 mg                  |
| 3           | 30 mg            | 1  | 1      | 1           | 3                                  | 90 mg                  |
| 4           | 120 mg           | -  | -      | 1           | 1                                  | 120 mg                 |
| 5           | 120 mg           | 1  | -      | 1           | 2                                  | 240 mg                 |
| 6           | 120 mg           | 1  | 1      | 1           | 3                                  | 360 mg                 |
| 7           | 120 mg           | 1  | 1      | 2           | 4                                  | 480 mg                 |
| 8           | 120 mg           | 2  | 1      | 2           | 5                                  | 600 mg                 |
| 9+          | 120 mg           | 2  | 2      | 2           | 6                                  | 720 mg                 |

Lääkäri seuraa Skilarence-hoidon aloittamisen jälkeen, miten tilasi kohenee sekä haittavaikutusten ilmaantumisesta. Jos saat vaikea-asteisia haittavaikutuksia annoksen suurentamisen jälkeen, lääkäri voi suositella, että palaat väliaikaisesti takaisin aiempaan annokseen. Jos haittavaikutukset eivät ole hankalsen vaikeita, annosta suurennetaan, kunnes sairautesi on hyvin hallinnassa. Et välttämättä tarvitse enimmäisannosta 720 mg päivässä yllä olevan taulukon mukaisesti. Kun sairautesi on parantunut riittävästi, lääkäri harkitsee, miten päivittäistä Skilarence-annosta voidaan vähitellen pienentää siihen annokseen, jonka tarvitset paranemisen ylläpitoon.

#### **Antotapa**

Niele Skilarence-tabletit kokonaisina nesteen kanssa. Ota tabletit aterioiden yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen. Älä murskaa, murra, liuota tai pureskele tablettia, koska siinä on erityinen päällyste, joka suojaaa mahaa ärsytykseltä.

#### **Jos otat enemmän Skilarencea kuin sinun pitäisi**

Jos epäilet ottaneesi liian monta Skilarence-tablettia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **Jos unohdat ottaa Skilarencea**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan ja jatka lääkkeen ottamista juuri tässä pakkausselosteessa kuvatulla tavalla tai tarkasti lääkärin kanssa sovitulla tavalla. Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos olet epävarma.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut haittavaikutuksista, kuten kasvojen tai kehon punoitus (punastelu), ripuli, mahavaivat ja pahoinvointi, paranevat yleensä hoidon jatkuessa.

Skilarence-hoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvistä haittavaikutuksista vakavimpia ovat allergiset reaktiot ja yliherkkyysoireet; munuaisten vajaatoiminta tai munuaissairaus, joka on nimeltään Fanconin oireyhtymä, tai vaikea aivoinfektio, progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Niiden yleisyyttä ei tunneta. Katso tietoa oireista alta.

#### Allergiset reaktiot ja yliherkkyysoireet

Allergiset reaktiot ja yliherkkyysoireet ovat harvinaisia, mutta ne voivat olla hyvin vakavia. Kasvojen tai vartalon punoitus (punastelu) on hyvin yleisiä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä. Jos sinulla esiintyy punoitusta ja mitään seuraavista merkeistä:

- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus,
- kasvojen, suun tai kielen turvotus

lopettakaa Skilarencen käyttö ja soittakaa välittömästi lääkärille.

#### PML:ksi kutsuttu aivoinfektio

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML) on harvinainen, mutta vakava aivoinfektio, joka voi aiheuttaa vaikean invaliditeetin tai kuoleman. Jos huomaat ensimmäistä kertaa kehon toispuolista heikkoutta tai tällaisen heikkouden pahenemista, kömpelyyttä, muutoksia näkökyvyssä, ajattelussa tai muistissa, sekavuutta tai persoonallisuuden muutoksia, jotka kestävät useita päiviä, lopeta heti Skilarencen ottaminen ja keskustele lääkärin kanssa.

#### Fanconin oireyhtymä

Fanconin oireyhtymä on harvinainen, mutta vakava munuaissairaus, jota voi esiintyä Skilarencen käytön yhteydessä. Jos huomaat seuraavia oireita: virtsan määrän (tai virtsaamistiheyden), janon



tunteen ja juomisen lisääntyminen, lihasheikkous, luunmurtuma tai kipu ja särky, kerro asiasta lääkärille mahdollisimman pian, jotta asiaa voidaan tutkia tarkemmin.

Jos havaitset jotain seuraavista haittavaikutuksista, kerro niistä lääkärille.

**Hyvin yleiset** (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- veren valkosolujen (lymfosyyttien) väheneminen (lymfopenia)
- kaikkien veren valkosolujen väheneminen (leukopenia)
- kasvojen ja kehon punoitus (punastelu)
- ripuli
- turvotus, mahakipu tai mahakrampit
- oksettava olo (pahoinvointi).

**Yleiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- kaikkien veren valkosolujen lisääntyminen (leukosytoosi)
- tiettyjen veren valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen
- tiettyjen veren entsyymien määrän lisääntyminen (käytetään maksan toiminnan tarkistamiseen)
- oksentelu
- ummetus
- ilmavaivat, epämukava tunne mahassa, ruoansulatusvaivat
- vähentynyt ruokahalu
- päänsärky
- väsymyksen tunne
- heikkous
- kuumuuden tunne
- poikkeavat tuntemukset iholla, kuten kutina, polttelu, pistävä tunne tai pistely
- vaaleanpunaisia tai punaisia läiskiä iholla (eryteema).

**Melko harvinaiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- huimaus
- liikaa valkuaisainetta (proteiinia) virtsassa (proteinuria)
- seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen (kreatiniini on veressä oleva aine, joka kuvastaa sitä, miten hyvin munuaiset toimivat).

**Harvinaiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

- allerginen ihoreaktio.

**Hyvin harvinaiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta)

- akuutti lymfaattinen leukemia (eräänlainen verisyöpä)
- kaikkien verisolujen väheneminen (pansytopenia).

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- vyöruusu

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Skilarencen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Skilarence 30 mg sisältää**

- Vaikuttava aine on dimetyylifumaraatti. Yksi tabletti sisältää 30 mg dimetyylifumaraattia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti, metakryylihapo-  
etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), talkki, trietyylisitraatti, titaanidioksidi (E 171) ja simetikoni.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Skilarence 30 mg on valkoinen, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on noin 6,8 mm. Skilarence 30 mg on saatavissa 42, 70 ja 210 enterotablettia sisältävinä pakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä. Tabletit on pakattu PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkauksiin.

### **Myyntiluvan haltija**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
E-08022 Barcelona  
Espanja  
Tel. +34 93 291 30 00

### **Valmistaja**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.  
Ctra. de Martorell 41-61  
E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona  
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg**

Almirall N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 771 86 37

### **България**

EGIS Pharmaceuticals PLC, Тел.: +359 2 987 60 40

### **Česká republika**

EGIS Praha, spol. s r. o., Tel: +420 227 129 111

### **Danmark/ Norge/ Sverige**

Almirall ApS, Tlf/Tel: +45 70 25 75 75

### **Deutschland**

Almirall Hermal GmbH, Tel: +49 (0)40 72704-0

**Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Malta/ Slovenija**  
Almirall, S.A., Tel/Τηλ: +34 93 291 30 00

**Ελλάδα**  
Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

**France**  
Almirall SAS, Tél: +33(0)1 46 46 19 20

**Ireland/ United Kingdom (Northern Ireland)**  
Almirall, S.A., Tel: +353 (0) 1431 9836

**Ísland**  
Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**  
Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

**Magyarország**  
Egis Gyógyszergyár Zrt., Tel.: +36 1 803 5555

**Nederland**  
Almirall B.V., Tel: +31 (0)30 799 1155

**Österreich**  
Almirall GmbH, Tel: +43 (0)1/595 39 60

**Polska**  
EGIS Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 417 92 00

**Portugal**  
Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda., Tel: +351 21 415 57 50

**România**  
Egis Pharmaceuticals PLC, Tel: +40 21 412 0017

**Slovenská republika**  
EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Tel: +421 2 32409422

**Suomi/Finland**  
Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Skilarence 120 mg enterotabletit** dimetyylifumaraatti

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Skilarence on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Skilarencea
3. Miten Skilarencea otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Skilarencen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Skilarence on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Skilarence on**

Skilarence on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena dimetyylifumaraattia. Dimetyylifumaraatti vaikuttaa immuunijärjestelmän (elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä) soluihin. Se muuttaa immuunijärjestelmän toimintaa vähentämällä psoriaasin syntyyn liittyvien tiettyjen aineiden muodostumista.

#### **Mihin Skilarencea käytetään**

Skilarence-tabletteja käytetään aikuisille keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Psoriaasi on sairaus, josta aiheutuu ihon paksuuntumista, tulehtumista ja punoitusta. Tällaiset ihoalueet ovat usein hopeanvärisen hilseen peittämiä.

Vaste Skilarence-hoitoon nähdään yleensä jo 3 viikon kuluttua, ja vaste paranee ajan myötä. Kokemus muiden samankaltaisten dimetyylifumaraattia sisältävien valmisteiden käytöstä osoittaa, että hoidosta saadaan hyötyä vähintään 24 kuukauden ajan.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Skilarencea**

#### **Älä ota Skilarencea**

- jos olet allerginen dimetyylifumaraatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea-asteinen maha- tai suolistosairaus
- jos sinulla on vaikea-asteinen maksa- tai munuaissairaus
- jos olet raskaana tai imetät.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Skilarencea.

### Seuranta

Skilarence saattaa aiheuttaa vereen, maksaan tai munuaisiin liittyviä ongelmia. Sinulta otetaan veri- ja virtsakokeita ennen hoitoa ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana. Näin varmistetaan, ettei näitä ongelmia kehity ja että voit jatkaa tämän lääkkeen ottamista. Lääkäri saattaa päättää näiden veri- ja virtsakokeiden tulosten perusteella suurentaa Skilarence-annosta annostaulukon mukaisesti (ks. kohta 3) ylläpitää annoksesi samalla, tasolla tai lopettaa Skilarence-hoidon kokonaan.

### Infektiot

Veren valkosolut auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita. Skilarence voi vähentää veren valkosolujen määrää. Keskustele lääkärin kanssa, jos epäilet, että sinulla saattaa olla jokin infektio. Oireita ovat mm. kuume, kipu, lihassärky, päänsärky, ruokahaluttomuus ja yleinen heikotus. Jos sinulla on vakava infektio joko ennen Skilarence-hoidon aloittamista tai hoidon aikana, lääkäri voi kehottaa sinua olemaan ottamatta Skilarencea, kunnes infektio on parantunut.

### Ruoansulatuskanavan häiriöt

Kerro lääkärille, jos sinulla on nyt tai on ollut aiemmin maha- tai suolisto-ongelmia. Lääkäri kertoo, miten niitä on hoidettava Skilarence-hoidon aikana.

### **Lapset ja nuoret**

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret eivät saa ottaa tätä lääkettä, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Skilarence**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- **dimetyylifumaraattia tai muita fumaraatteja**; dimetyylifumaraatti on Skilarencen vaikuttava aineosa, ja sitä on myös muissa lääkkeissä, kuten tableteissa, voiteissa ja kylvyissä. Sinun pitää välttää muiden fumaraatteja sisältävien valmisteiden käyttöä, jotta et saa yliannostusta.
- **muita psoriaasin hoitoon käytettäviä lääkkeitä**, kuten metotreksaattia, retinoideja, psoraleeneja, siklosporiinia tai muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään (kuten immunosuppressiivisia lääkkeitä tai sytostaatteja). Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö Skilarencen kanssa voi lisätä immuunijärjestelmään kohdistuvien haittavaikutusten riskiä.
- **muita munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavia lääkkeitä**, kuten metotreksaattia tai siklosporiinia (käytetään psoriaasin hoitoon), aminoglykosideja (käytetään infektioiden hoitoon), diureetteja (lisäävät virtsamäärää), tulehduskipulääkkeitä (käytetään kivun hoitoon) tai litiumia (käytetään kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja masennuksen hoitoon). Jos näitä lääkkeitä otetaan yhdessä Skilarencen kanssa, ne voivat lisätä munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskiä.

Jos Skilarencen käyttö aiheuttaa pitkään kestäväen tai vaikean ripulin, muiden lääkkeiden vaikutus voi heikentyä. Siinä tapauksessa keskustele lääkärin kanssa ripulistasi. Jos käytät jotakin ehkäisyvalmistetta (ehkäisytabletteja), tämä on erityisen tärkeää, koska vaikutus saattaa heikentyä, ja sinun saattaa olla tarpeen käyttää lisämenetelmää raskauden ehkäisemiseksi. Katso ohjeet käyttämäsi ehkäisyvalmisteen pakkausselosteesta.

Jos tarvitset rokotuksen, keskustele asiasta lääkärin kanssa. Tietynyyppiset rokotteet (elävät rokotteet) voivat aiheuttaa infektion, jos niitä annetaan Skilarence-hoidon aikana. Lääkäri kertoo sinulle, miten kannattaa toimia.

### **Skilarence alkoholin kanssa**

Vältä vahvoja alkoholijuomia (yli 50 ml alkoholijuomaa, joka sisältää yli 30 tilavuusprosenttia alkoholia) Skilarence-hoidon aikana, sillä alkoholilla voi olla yhteisvaikutuksia tämän lääkkeen kanssa. Seurauksena voi olla maha- ja suolisto-ongelmia.

## Raskaus ja imetys

Älä käytä Skilarencea, jos olet raskaana tai jos yrität tulla raskaaksi, sillä Skilarence voi vahingoittaa vauvaasi. Käytä tehokasta ehkäisymenetelmää välttääksesi raskauden alkamisen Skilarence-hoidon aikana (katso myös edellä kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Skilarence”). Ehkäisytablettivalmisteiden teho voi heikentyä maha- ja suolisto-oireiden yhteydessä, jolloin sinun tulee olla yhteydessä lääkäriin, joka kertoo sinulle lisäehkäisymenetelmien käytöstä.

Älä imetä Skilarence-hoidon aikana.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Skilarence-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Skilarencen ottamisen jälkeen voi esiintyä huimausta tai väsymystä. Jos sinulla on tällaisia vaikutuksia, ole varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita.

## Skilarence sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## Skilarence sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Skilarencea otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### Annos

Lääkäri aloittaa hoidon pienellä Skilarence-annoksella käyttämällä 30 mg:n tabletteja. Näin kehosi tottuu lääkkeeseen ja siten voidaan vähentää haittavaikutusten riskiä, kuten maha- ja suolistovaivoja. Annosta suurennetaan 30 mg joka viikko seuraavan taulukon mukaisesti. Kun saavutetaan annos 120 mg päivässä, yleensä viikosta 4 eteenpäin, voit vaihtaa 120 mg:n Skilarence-tabletteihin. Kun vaihdat 30 mg:n tableteista 120 mg:n tablettiin, varmista että otat oikean tabletin ja annoksen.

| Hoitoviikko | Tabletin vahvuus | Päivittäin otettavien tablettien lukumäärä |        |             | Tablettien lukumäärä päivää kohden | Kokonaisannos päivässä |
|-------------|------------------|--|--------|-------------|------------------------------------|------------------------|
|             |                  | Aamiainen                                  | Lounas | Päivällinen |                                    |                        |
| 1           | 30 mg            | -  | -      | 1           | 1                                  | 30 mg                  |
| 2           | 30 mg            | 1  | -      | 1           | 2                                  | 60 mg                  |
| 3           | 30 mg            | 1  | 1      | 1           | 3                                  | 90 mg                  |
| 4           | 120 mg           | -  | -      | 1           | 1                                  | 120 mg                 |
| 5           | 120 mg           | 1  | -      | 1           | 2                                  | 240 mg                 |
| 6           | 120 mg           | 1  | 1      | 1           | 3                                  | 360 mg                 |
| 7           | 120 mg           | 1  | 1      | 2           | 4                                  | 480 mg                 |
| 8           | 120 mg           | 2  | 1      | 2           | 5                                  | 600 mg                 |
| 9+          | 120 mg           | 2  | 2      | 2           | 6                                  | 720 mg                 |

Lääkäri seuraa Skilarence-hoidon aloittamisen jälkeen, miten tilasi kohenee sekä haittavaikutusten ilmaantumisesta. Jos saat vaikea-asteisia haittavaikutuksia annoksen suurentamisen jälkeen, lääkäri voi suositella, että palaat väliaikaisesti takaisin aiempaan annokseen. Jos haittavaikutukset eivät ole kovin hankalia, annosta suurennetaan, kunnes sairautesi on hyvin hallinnassa. Et välttämättä tarvitse enimmäisannosta 720 mg päivässä yllä olevan taulukon mukaisesti. Kun sairautesi on parantunut riittävästi, lääkäri harkitsee, miten päivittäistä Skilarence-annosta voidaan vähitellen pienentää siihen annokseen, jonka tarvitset paranemisen ylläpitoon.

#### **Antotapa**

Niele Skilarence-tabletit kokonaisina nesteen kanssa. Ota tabletit aterioiden yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen. Älä murskaa, murra, liuota tai pureskele tablettia, koska siinä on erityinen päällyste, joka suojaa mahaa ärsytykseltä.

#### **Jos otat enemmän Skilarencea kuin sinun pitäisi**

Jos epäilet ottaneesi liian monta Skilarence-tablettia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **Jos unohdat ottaa Skilarencea**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan ja jatka lääkkeen ottamista juuri tässä pakkausselosteessa kuvatulla tavalla tai tarkasti lääkärin kanssa sovitulla tavalla. Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos olet epävarma.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut haittavaikutuksista, kuten kasvojen tai kehon punoitus (punastelu), ripuli, mahavaivat ja pahoinvointi, paranevat yleensä hoidon jatkuessa.

Skilarence-hoidon yhteydessä mahdollisesti esiintyvistä haittavaikutuksista vakavimpia ovat allergiset reaktiot ja yliherkkyysoireet; munuaisten vajaatoiminta tai munuaissairaus, joka on nimeltään Fanconin oireyhtymä, tai vaikea aivoinfektio, progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Niiden yleisyyttä ei tunneta. Katso tietoa oireista alta.

#### Allergiset reaktiot ja yliherkkyysoireet

Allergiset reaktiot ja yliherkkyysoireet ovat harvinaisia, mutta ne voivat olla hyvin vakavia. Kasvojen tai vartalon punoitus (punastelu) on hyvin yleisiä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä. Jos sinulla esiintyy punoitusta ja mitään seuraavista merkeistä:

- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus,
- kasvojen, suun tai kielen turvotus

lopettakaa Skilarencen käyttö ja soittakaa välittömästi lääkärille.

#### PML:ksi kutsuttu aivoinfektio

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML) on harvinainen, mutta vakava aivoinfektio, joka voi aiheuttaa vaikean invaliditeetin tai kuoleman. Jos huomaat ensimmäistä kertaa kehon toispuolista heikkoutta tai tällaisen heikkouden pahenemista, kömpelyyttä, muutoksia näkökyvyssä, ajattelussa tai muistissa, sekavuutta tai persoonallisuuden muutoksia, jotka kestävät useita päiviä, lopeta heti Skilarencen ottaminen ja keskustele lääkärin kanssa.

#### Fanconin oireyhtymä

Fanconin oireyhtymä on harvinainen, mutta vakava munuaissairaus, jota voi esiintyä Skilarencen käytön yhteydessä. Jos huomaat seuraavia oireita: virtsan määrän (tai virtsaamistiheyden), janon

tunteen ja juomisen lisääntyminen, lihasheikkous, luunmurtuma tai kipu ja särky, kerro asiasta lääkärille mahdollisimman pian, jotta asiaa voidaan tutkia tarkemmin.

Jos havaitset jotain seuraavista haittavaikutuksista, kerro niistä lääkärille.

**Hyvin yleiset** (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- veren valkosolujen (lymfosyyttien) väheneminen (lymfopenia)
- kaikkien veren valkosolujen väheneminen (leukopenia)
- kasvojen ja kehon punoitus (punastelu)
- ripuli
- turvotus, mahakipu tai mahakrampit
- oksettava olo (pahoinvointi).

**Yleiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- kaikkien veren valkosolujen lisääntyminen (leukosytoosi)
- tiettyjen veren valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen
- tiettyjen veren entsyymien määrän lisääntyminen (käytetään maksan toiminnan tarkistamiseen)
- oksentelu
- ummetus
- ilmavaivat, epämukava tunne mahassa, ruoansulatusvaivat
- vähentynyt ruokahalu
- päänsärky
- väsymyksen tunne
- heikkous
- kuumuuden tunne
- poikkeavat tuntemukset iholla, kuten kutina, polttelu, pistävä tunne tai pistely
- vaaleanpunaisia tai punaisia läiskiä iholla (eryteema).

**Melko harvinaiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- huimaus
- liikaa valkuaisainetta (proteiinia) virtsassa (proteinuria)
- seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen (kreatiniini on veressä aine, joka kuvastaa sitä, miten hyvin munuaiset toimivat).

**Harvinaiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

- allerginen ihoreaktio.

**Hyvin harvinaiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta)

- akuutti lymfaattinen leukemia (eräänlainen verisyöpä)
- kaikkien verisolujen väheneminen (pansytopenia).

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- vyöruusu

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Skilarencen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.



Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP). jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Skilarence 120 mg sisältää**

- Vaikuttava aine on dimetyylifumaraatti. Yksi tabletti sisältää 120 mg dimetyylifumaraattia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti, metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), talkki, trietyylisitraatti, titaanidioksidi (E 171), simetikoni, indigokarmiini (E 132) ja natriumhydroksidi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Skilarence 120 mg on sininen, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on noin 11,6 mm.

Pakkauskoot: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 ja 400 enterotablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä. Tabletit on pakattu PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkauksiin.

### **Myyntiluvan haltija**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
E-08022 Barcelona  
Espanja  
Tel. +34 93 291 30 00

### **Valmistaja**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.  
Ctra. de Martorell 41-61  
E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona  
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg**

Almirall N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 771 86 37

### **България**

EGIS Pharmaceuticals PLC, Тел.: +359 2 987 60 40

### **Česká republika**

EGIS Praha, spol. s r. o., Tel: +420 227 129 111

### **Danmark/ Norge/ Sverige**

Almirall ApS, Tlf/Tel: +45 70 25 75 75

### **Deutschland**

Almirall Hermal GmbH, Tel: +49 (0)40 72704-0

### **Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Malta/ Slovenija**

Almirall, S.A., Tel/Τηλ: +34 93 291 30 00

**Ελλάδα**

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

**France**

Almirall SAS, Tél: +33(0)1 46 46 19 20

**Ireland/ United Kingdom (Northern Ireland)**

Almirall, S.A., Tel: +353 (0) 1431 9836

**Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

**Magyarország**

Egis Gyógyszergyár Zrt., Tel.: +36 1 803 5555

**Nederland**

Almirall B.V., Tel: +31 (0)30 799 1155

**Österreich**

Almirall GmbH, Tel: +43 (0)1/595 39 60

**Polska**

EGIS Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 417 92 00

**Portugal**

Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda., Tel: +351 21 415 57 50

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC, Tel: +40 21 412 0017

**Slovenská republika**

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Tel: +421 2 32409422

**Suomi/Finland**

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.