

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Skilarence 30 mg magasýrupolnar töflur
Skilarence 120 mg magasýrupolnar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Skilarence 30 mg magasýrupolnar töflur

Hver magasýrupolin tafla inniheldur 30 mg af dímetýlfúmarati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver magasýrupolin tafla inniheldur 34,2 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Skilarence 120 mg magasýrupolnar töflur

Hver magasýrupolin tafla inniheldur 120 mg af dímetýlfúmarati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver magasýrupolin tafla inniheldur 136,8 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýrupolin tafla.

Skilarence 30 mg magasýrupolnar töflur

Hvít, filmuhúðuð, kringlótt, tvíkúpt tafla sem er u.þ.b. 6,8 mm í þvermál.

Skilarence 120 mg magasýrupolnar töflur

Blá, filmuhúðuð, kringlótt, tvíkúpt tafla sem er u.þ.b. 11,6 mm í þvermál.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skilarence er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum eða verulegum skellusóra hjá fullorðnum sem þurfa á altækri lyfjameðferð að halda.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skilarence er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti læknis með reynslu í greiningu og meðferð á sóra.

Skammtar

Til að auka þol fyrir Skilarence er mælt með því að hefja meðferðina með lágum upphafsskammti með stigvaxandi aukningu í kjölfarið. Fyrstu vikuna er 30 mg skammtur tekinn einu sinni á dag (1 tafla að kvöldi). Aðra vikuna er 30 mg skammtur tekinn tvisvar á dag (1 tafla að morgni og 1 að kvöldi). Þriðju vikuna er 30 mg skammtur tekinn þrisvar á dag (1 tafla að morgni, 1 í hádeginu og 1 að kvöldi). Frá fjórðu vikunni er meðferðinni breytt þannig að eingöngu er tekin 1 tafla af 120 mg skammti að

kvöldi. Skammturinn er síðan aukinn um eina 120 mg töflu á viku á mismunandi tímum dags næstu 5 vikurnar, eins og sýnt er í töflunni hér að neðan. Hámarksdagsskammturinn er 720 mg (sex 120 mg töflur).

Vika	Fjöldi taflna			Heildardagskammtur (mg) af dímetýlfúmarati
	Morgunn	Hádegi	Kvöld	
Skilarence 30 mg				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
Skilarence 120 mg				
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

Ef ákveðin skammtaaukning þolist ekki, má minnka skammtinn tímabundið í síðasta skammt sem þolist.

Ef meðferðarárangur kemur fram áður en hámarksskammtinum er náð, er frekari skammtaaukning ekki nauðsynleg. Eftir að klínískt marktækur bati hefur náðst hvað varðar húðskemmdirnar, skal íhuga að draga hægt úr dagskammti Skilarence þar til viðhaldsskammtinum sem nauðsynlegur er fyrir einstaklinginn hefur verið náð.

Skammtabreytingar geta einnig verið nauðsynlegar ef frávik frá rannsóknarstofugildum koma í ljós (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Skilarence tóku ekki til nægilegs fjölda sjúklinga 65 ára og eldri til að hægt væri að ákvarða hvort svörun þeirra væri frábrugðin svörun sjúklinga yngri en 65 ára (sjá kafla 5.2). Á grundvelli lyfjafræðilegra eiginleika dímetýlfúmarats er ekki gert ráð fyrir að skammtaaðlögun sé nauðsynleg hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Skilarence hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og Skilarence skal ekki nota hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta eða miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Skilarence hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi og Skilarence skal ekki nota hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Skilarence hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Skilarence hjá börnum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töflunum skal kyngja heilum með vökva með eða strax á eftir máltíð.

Húðinni á sýrupolnu töflunum er ætlað að hindra ertingu í maga. Því má ekki mylja, brjóta, leysa upp eða tryggja töflurnar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegir sjúkdómar í meltingarvegi.
- Alvarleg skerðing á lifrar- eða nýrnastarfsemi.
- Meðgang og brjóstagjöf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðgildi

Skilarence kann að draga úr fjölda hvítfrumna og eitilfrumna (sjá kafla 4.8). Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með undirliggjandi hvítfrumna- eða eitilfrumufækkun.

Fyrir meðferð

Áður en meðferð er hafin þarf ný heildarblóðkornatalning (þ.m.t. deilitalning og blóðflögutalning) að liggja fyrir. Ekki skal hefja meðferð ef hvítfrumnafæð undir $3,0 \times 10^9/l$, eitilfrumnafæð undir $1,0 \times 10^9/l$ eða aðrar meinafræðilegar niðurstöður greinast.

Meðan á meðferð stendur

Meðan á meðferð stendur skal gera heildarblóðkornatalningu með deilitalningu á 3 mánaða fresti. Grípa þarf til ráðstafana við eftirfarandi aðstæður:

Hvítfrumnafæð

Ef fram kemur greinileg lækkun á heildarfjölda hvítra blóðkorna, skal fylgjast vandlega með ástandinu og hætta skal meðferð ef gildin eru lægri en $3,0 \times 10^9/l$.

Eitilfrumnafæð

Ef eitilfrumufjöldinn fellur niður fyrir $1,0 \times 10^9/l$ en er $\geq 0,7 \times 10^9/l$ skal taka blóðprufur mánaðarlega þar til gildin eru aftur komin upp í $1,0 \times 10^9/l$ eða hærra í tveimur blóðprufum í röð, þá nægir að taka blóðprufur á 3 mánaða fresti.

Ef eitilfrumufjöldinn fellur á einhverjum tímapunkti niður fyrir $0,7 \times 10^9/l$ verður að endurtaka blóðprufuna og ef staðfest hefur verið að gildin séu undir $0,7 \times 10^9/l$ verður tafarlaust að hætta meðferð. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá eitilfrumnafæð eftir að meðferð er hætt, þar til fjöldi eitilfrumna er orðinn eðlilegur á ný (sjá kafla 4.8).

Aðrir blóðsjúkdómar

Hætta skal meðferð og gæta skal varúðar ef frekari meinafræðilegar niðurstöður koma fram. Í öllum tilvikum skal fylgjast með blóðkornafjölda þar til gildin eru orðinn eðlileg á ný.

Sýkingar

Skilarence er ónæmistemprandi lyf og getur haft áhrif á hvernig ónæmiskerfið bregst við sýkingu. Hjá sjúklingum sem eru fyrir með klínískt marktækar sýkingar þarf lækinn að ákveða hvort eingöngu skuli hefja meðferð þegar sýkingin hefur gengið til baka. Ef sjúklingur fær sýkingu meðan á meðferð stendur, skal íhuga tímabundna stöðvun meðferðar og endurmeta ávinning og áhættu áður en meðferð er hafin á ný. Sjúklingar sem fá þetta lyf skulu fá fyrirmæli um að tilkynna lækni um einkenni sýkingar.

Tækifærissýkingar/ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga, einkum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) með öðrum lyfjum sem innihalda dímetýlfúmarat (sjá kafla 4.8). PML er tækifærissýking af völdum John-Cunningham veiru (JCV) sem getur verið banvæn eða valdið alvarlegri fötlun. Orsakir PML eru líklegast fjölþættar.

Fyrri sýking með JCV er talin forsenda fyrir þróun PML. Áhættuþættir geta verið fyrri ónæmisbælandi meðferð og tilteknir samhliða sjúkdómar (eins og sumir sjálfsofnæmissjúkdómar eða illkynja blóðsjúkdómar). Breytt eða veiklað ónæmiskerfi sem og erfða- eða umhverfisþættir geta einnig talist áhættuþættir.

Viðvarandi miðlungsalvarleg eða alvarleg hvítkornafæð meðan á meðferð með dímetýlfúmarati stendur er einnig talin áhættuþáttur fyrir PML. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá hvítkornafæð með tilliti til merkja og einkenna um tækifærissýkingar, sérstaklega einkenna sem benda til PML. Dæmigerð einkenni tengd PML eru fjölbreytt, versna eftir nokkra daga eða vikur og einkennast af versnandi veikleika í annarri hlið líkamans eða klaufalegri stjórnun útlima, sjóntruflunum og breytingum á hugsun, minni og áttun sem veldur rugli og persónuleikabreytingum. Ef grunur leikur á PML skal tafarlaust stöðva meðferð og framkvæma viðeigandi taugafræðilegar og geislafræðilegar prófanir.

Fyrri og samhliða meðferð með ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi Skilarence hjá sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með öðrum ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum. Þegar sjúklingar skipta úr slíkum meðferðum yfir í meðferð með Skilarence, skal íhuga helmingunartíma og verkunarmáta hinnar meðferðarinnar til að koma í veg fyrir samleggjandi áhrif á ónæmiskerfið.

Engin gögn liggja fyrir um verkun og öryggi Skilarence þegar það er tekið samhliða öðrum ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum (sjá kafla 4.5).

Undirliggjandi sjúkdómar í meltingarvegi

Skilarence hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma í meltingarvegi. Lyfið skal ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi (sjá kafla 4.3). Bæta má þol í meltingarvegi með því að fylgja skammtaaukningaráætluninni við upphaf meðferðar og með því að taka magasýrupalnu töfluna (töflurnar) með mat (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Nýrnastarfsemi

Meðan á klínisku III. stigs samanburðarrannsókninni með lyfleysu stóð kom versnandi nýrnastarfsemi ekki fram hjá neinum af meðferðarhópunum. Hins vegar hefur Skilarence ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og tilkynnt hefur verið um fáein tilvik af eiturvekunum á nýru eftir markaðssetningu á fúmarsýruesterum. Því skal ekki nota Skilarence hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Kanna verður nýrnastarfsemi (t.d. kreatínín, þvagefni í blóði og þvagrannsókn) áður en meðferð er hafin og á 3 mánaða fresti eftir það. Ef fram koma klínískt marktækar breytingar á nýrnastarfsemi, sérstaklega ef ekki finnast aðrar skýringar, skal íhuga að draga úr skammti eða hætta meðferð.

Fanconi-heilkenni

Mikilvægt er að greina Fanconi-heilkenni snemma og stöðva meðferð með Skilarence til að koma í veg fyrir að skerðing á nýrnastarfsemi og beinmeyra komi fram, þar sem heilkennið gengur yfirleitt til baka. Mikilvægustu einkennin eru: prótein í þvagi, sykurlíður í þvagi (með eðlilegum blóðsykursgildum), amínósýrumiga og fosfatmiga (hugsanlega samhliða blóðfosfatskort) (sjá kafla 4.8). Framþróun sjúkdómsins getur falið í sér einkenni eins og ofsamigu, ofþorsta og nærlægan vöðvaslappleika. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur beinmeyra vegna blóðfosfatlækkunar með beinverkjum sem ekki eru staðbundnir, hækkun á alkalískum fosfatasa í sermi og streitubeinbrotum komið fram. Mikilvægt er að hafa í huga að Fanconi-heilkenni getur komið fram án hækkunar á kreatínínigildum eða lækkunar á gaukslíunarlíða. Ef um óljós einkenni er að ræða skal íhuga Fanconi-heilkenni og framkvæma viðeigandi prófanir.

Lifrarstarfsemi

Skilarence hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og skal ekki nota fyrir þessa sjúklinga (sjá kafla 4.3).

Ráðlegt er að fylgjast með lifrarstarfsemi (SGOT, SGPT, gamma-GT, AP) áður en meðferð er hafin og á 3 mánaða fresti eftir það, þar sem hækkun lifrarsíma hefur komið í ljós hjá sumum sjúklingum í III. stigs rannsókninni (sjá kafla 4.8). Ef fram koma klínískt marktækar breytingar á lifrargildum, sérstaklega ef ekki finnast aðrar skýringar, skal íhuga að draga úr skammti eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Andlitsroði

Gera skal sjúklingum ljóst að auknar líkur séu á andlitsroða á fyrstu vikum meðferðar (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Skilarence skal nota með varúð samhliða annarri altækri meðferð við sóra (t.d. metótrexati, retínóíðum, psoraleni, cíklósporíni, ónæmisbælandi lyfjum eða frumuhemjandi lyfjum) (sjá kafla 4.4). Forðast skal samhliða notkun annarra fúmarsýruafleiða (staðbundinna eða altækra) meðan á meðferð stendur.

Samhliða meðferð með lyfjum sem geta haft eiturvekun á nýru (t.d. metótrexati, cíklósporíni, amínóglúkósíðum, þvagræsilyfjum, bólgueyðandi lyfjum án stera (NSAID) eða litíum) getur aukið hættu á aukaverkunum á nýru (t.d. próteinmigu) hjá sjúklingum sem taka Skilarence.

Alvarlegur eða langvinnur niðurgangur meðan á meðferð með Skilarence stendur getur haft áhrif á frásog annarra lyfja. Gæta skal varúðar þegar ávísað er lyfjum með þröngan lækningarlegan stuðul sem krefjast frásogs frá meltingarvegi. Dregið getur úr verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku og er mælt með notkun hindrunargetnaðarvarnar til að koma í veg fyrir möguleikann á að getnaðarvörn bregðist (sjá upplýsingar um ávísun getnaðarvarna til inntöku).

Forðast skal neyslu á miklu magni sterkra áfengra drykkja (meira en 30% af alkóhóli miðað við rúmmál) því hún getur leitt til aukins leysnihlutfalls Skilarence og getur því aukið tíðni aukaverkana í meltingarvegi.

Bólusetning meðan á meðferð með Skilarence stendur hefur ekki verið rannsökuð. Ónæmisbæling er áhættuþáttur fyrir notkun lifandi bóluefna. Meta skal áhættuna af bólusetningu á móti ávinningi.

Engar vísbendingar eru um milliverkun við cýtókróm P450 og algengustu flutningsprótein fyrir útflæði og upptöku, því er ekki gert ráð fyrir milliverkun við lyf sem umbrotna eða eru flutt fyrir tilstilli þessara kerfa (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Skilarence er ekki ætlað konum á barneignaraldri sem ekki nota viðeigandi getnaðarvarnir. Sjúklingar sem upplifa vandamál tengd meltingu og þörmum sem geta dregið úr áhrifum getnaðarvarnartafna til inntöku gætu þurft að nota viðbótargetnaðarvarnir (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dímetýlfúmarats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Skilarence á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort dímetýlfúmarat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura eða börn sem eru á brjósti. Því mega konur sem hafa barn á brjósti ekki nota Skilarence (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif Skilarence á frjósemi manna eða dýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Skilarence gæti haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl og þreyta geta komið fram eftir gjöf Skilarence (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem kom fram við notkun Skilarence eru aukaverkanir frá meltingarvegi og síðan roði og eitilfrumnafæð.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Eftirfarandi er listi yfir aukaverkanir sem komið hafa fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Skilarence í klínískri þróun, rannsókn að lokinni markaðssetningu og með Fumaderm, skyldu lyfi sem inniheldur dímetýlfúmarat og aðra fúmarsýruestera.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Ristill (herpes zoster)	Tíðni ekki þekkt**
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð Hvítfrumnafæð Eósínfíklager Hvítfrumnafjölgun Brátt eitilfrumuhvítblæði* Óafturkræf blóðfrumnafæð*	Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Koma örsjaldan fyrir Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur Náladofi Sundl* Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga	Algengar Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt
Æðar	Andlitsroði	Mjög algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur Uppþemba Kviðverkir Ógleði Uppköst Meltingartruflanir Hægðatregða Óþægindi í kvið Vindgangur	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar
Húð og undirhúð	Hörundsroði Sviði í húð Kláði Ofnæmisviðbrögð í húð	Algengar Algengar Algengar Mjög sjaldgæfar
Nýru og þvaggfæri	Próteinmiga Nýrnabilun Fanconi-heilkenni*	Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta Hitatilfinning Þróttleysi	Algengar Algengar Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkuð lifrarensim Hækkað kreatínín í sermi	Algengar Sjaldgæfar

*Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt var um með Fumaderm, skyldu lyfi sem inniheldur dímetýlfúmarat ásamt öðrum fúmarsýruesterum.

**Aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu lyfsins.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Meltingartruflanir

Upplýsingar úr III. stigs klínísku rannsókninni og birtum gögnum sýna að líklegast er að meltingartruflanir vegna lyfja sem innihalda dímetýlfúmarat komi fram á fyrstu 2 til 3 mánuðunum frá upphafi meðferðar. Ekki var hægt að greina augljós skammtatengsl og enga áhættuþætti fyrir myndun þessara aukaverkana. Niðurgangur var algeng aukaverkun (36,9%) hjá sjúklingum sem fengu Skilarence, sem leiddi til þess að töku lyfsins var hætt hjá u.þ.b. 10% sjúklinga. Meira en 90% af þessum tilvikum niðurgangs voru væg eða miðlungsmikil (sjá kafla 4.4). Einu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð hjá >5% sjúklinga voru viðbrögð frá meltingarvegi. Ráðleggingar um eftirlit og klínísku meðhöndlun aukaverkana má finna í kafla 4.4.

Andlitsroði

Samkvæmt athugunum í III. stigs klínísku rannsókninni og birtum gögnum er líklegast að roði komi fram á fyrstu vikum meðferðar og hann hefur tilhneigingu til að minnka með tímanum. Í klínísku rannsókninni kom andlitsroði fram hjá 20,8% sjúklinga sem fengu Skilarence sem var vægur í flestum tilvikum (sjá kafla 4.4). Birtar heimildir um reynslu af notkun lyfja sem innihalda dímetýlfúmarat hjá sjúklingum sýna að einstök andlitsroðaköst koma yfirleitt fram skömmu eftir að töflurnar eru teknar og hverfa venjulega innan nokkurra klukkustunda.

Blóðfræðilegar breytingar

Upplýsingar úr III. stigs klínísku rannsókninni og birtum gögnum sýna að líklegast er að breytingar á blóðgildum komi fram á fyrstu 3 mánuðunum eftir að meðferð með dímetýlfúmarati er hafin. Einkum kom fram örli til lækkun á meðalfjölda eítílfrumna í klínísku rannsókninni sem kom fyrst fram í 3. til 5. viku og náði hámarki í viku 12 þar sem u.þ.b. þriðjungur sjúklinganna var með eítílfrumnafjölda undir $1,0 \times 10^9/l$. Meðalgildi og miðgildi eítílfrumnafjölda hélst innan eðlilegra marka meðan á klínísku rannsókninni stóð. Í viku 16 (lok meðferðar) sást ekki frekari fækkun eítílfrumna. Í 16. viku meðferðar kom fram að 13/175 (7,4%) sjúklingar voru með eítílfrumnafjölda $< 0,7 \times 10^9/l$. Blóðprufur voru eingöngu teknar til rannsóknar í eftirfylgniheimsóknum ef eitthvað óeðlilegt kom fram í fyrri heimsókn. Við eftirfylgni án meðferðar sást eítílfrumnafjöldi $< 0,7 \times 10^9/l$ hjá 1/29 (3,5%) sjúklingi eftir 6 mánuði og 0/28 (0%) 12 mánuðum eftir að meðferð var hætt. Tólf mánuðum eftir að meðferð lauk höfðu 3/28 (10,7%) sjúklinga eítílfrumnafjölda undir $1,0 \times 10^9/l$, sem stendur fyrir 3/279 (1,1%) sjúklingum sem byrjuðu á Skilarence.

Fækkun á heildarfjölda hvítkorna kom fram í 12. meðferðarviku, þau jukust hægt aftur í viku 16 (lok meðferðar) og 12 mánuðum eftir að meðferð var hætt höfðu allir sjúklingarnir herra gildi en $3,0 \times 10^9/l$.

Skammvinn hækkun á meðalgildi eósínfíkla sást strax í viku 3, náði hámarki í vikum 5 og 8 og hafði aftur náð upphafsgildi í viku 16.

Ráðleggingar um eftirlit og klíníska meðhöndlun aukaverkana á blóðmynd má finna í kafla 4.4.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Veita skal einkenameðferð í tilviki ofskömmtnunar. Ekkert sérstakt mótlyf er þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, önnur ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AX07

Verkunarháttur

Bólguþýðandi og ónæmistemprandi áhrif dímetýlfúmarats og umbrotsefnis þess, mónómetýlfúmarats, eru ekki að fullu þekkt en eru talin vera að stærstum hluta af völdum milliverkunar við innanfrumu afoxað glútaþíón í frumum sem eiga beinan þátt í meingerð sóra. Þessi milliverkun við glútaþíón leiðir til hömlunar á genayfirfærslu inn í kjarnann og umritunarvirkni kappa-léttkeðjuörva (kappa-light-chain-enhancer) kjarnaþáttarins í virkjuðum B-frumum (NF-κB).

Helsta virkni dímetýlfúmarats og mónómetýlfúmarats er talin vera ónæmistemprandi, sem leiðir til hliðrunar T-hjálparfruma (Th) frá Th1- og Th17-sniðinu yfir í Th2-svipgerð. Þannig er dregið úr framleiðslu á bólguboðefnum með virkjun upphafs stýrðs frumudauða, hömlunar á fjölgun hynisfruma, minnkaðrar tjáningar samloðunarsameinda og minnkaðrar bólguíferðar í sóraskellum.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Skilarence var metið í einni tvíblindri, þriggja hópa, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku samanburðarlyfi (1102) hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra (rannsókn 1102). 704 sjúklingum var slembiraðað til að fá Skilarence, virkt samanburðarlyf (Fumaderm, samsett lyf með sama innihaldi af dímetýlfúmarati ásamt 3 mónóetýlfúmaratsöltum) og lyfleysu í hlutfallinu 2:2:1. Sjúklingar hófu meðferðina með töflum sem innihéldu 30 mg/dag af dímetýlfúmarati eða lyfleysu, og var títrað upp í að hámarki 720 mg/dag í báðum hópunum sem fengu virkt lyf eins og lýst er í kafla 4.2. Ef árangur af meðferðinni kom fram áður en hámarksskammtinum 720 mg/dag af dímetýlfúmarati var náð, var frekari skammtaaukning ekki nauðsynleg og dregið var jafnt og þétt úr skammtinum þar til einstaklingsbundnum viðhaldsskammti var náð. Ef einstaklingsbundið óþol kom fram við aukna skammta í vikum 4 til 16, fékk sjúklingurinn aftur síðasta skammtinn sem hann þoldi frá upphafi viku 4, sem var viðhaldið allt til meðferðarloka (viku 16). Sjúklingar fengu meðferð í allt að 16 vikur og eftirfylgniheimsóknir voru skipulagðar í allt að 12 mánuði eftir að meðferð var hætt.

Lýðfræðilegir þættir og sérkenni við upphafs rannsóknar voru í réttum hlutföllum á milli meðferðarhópa. Af 699 sjúklingum voru flestir hvítir (99%) og karlar (65%) og meðalaldurinn var 44 ár. Flestir sjúklingar (91%) voru <65 ára. Flestir sjúklingar voru með miðlungsmikinn sóra samkvæmt skorum á mælikvarða á alvarleika sóra og útbreiðslu sjúkdómsins (*Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)) og heildarmati læknis á alvarleika sjúkdómsins (*Physician's Global Assessment* (PGA)) við upphaf: meðalskor á PASI við upphaf var 16,35 og hjá 60% sjúklinga sýndu skorin miðlungsmikinn sjúkdóm á PGA. Meirihluti sjúklinganna greindi frá „afar miklum“ eða „gríðarlega miklum“ áhrifum sóra á líf þeirra samkvæmt mælikvarðanum á lífsgæðum einstaklinga með húðsjúkdóm (*Dermatology Life Quality Index* (DLQI)), þar sem DLQI-skorið var að meðaltali 11,5.

Eftir 16 vikna meðferð reyndist Skilarence hafa yfirburði yfir lyfleysu ($p < 0,0001$) samkvæmt PASI 75 og PGA-skorinu „laus við útbrot“ eða „næstum laus við útbrot“ og vera jafngilt (með því að nota -15% jafngildisvikið) virka samanburðarlyfinu ($p < 0,0003$) samkvæmt PASI 75.

Samantekt á klínískri verkun eftir 16 vikna meðferð í rannsókn 1102

Mat	Skilarence N=267	Lyfleysa N=131	Fumaderm N=273
Mæling á yfirburðum samanborið við lyfleysu			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-gildi	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Tvívliða 99,24% CI	10,7; 33,7 ^a	13,5; 36,6 ^a	
PGA skorin „laus við útbrot“ eða „næstum laus við útbrot“, n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
p-gildi	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Tvívliða 99,24% CI	9,0; 31,0 ^a	13,3; 35,5 ^a	
	Skilarence N=267	Fumaderm N=273	
Jafngildi Skilarence samanborið við Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
p-gildi		0,0003 ^b	
Einhliða 97,5% endurtekin CI (neðri mörk)		-11,6 ^b	
PGA skorin „laus við útbrot“ eða „næstum laus við útbrot“, n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
p-gildi		0,0007 ^b	
Einhliða 97,5% endurtekin CI (neðri mörk)		-13,0 ^b	

Fumaderm = Virkt samanburðarlyf, samsett lyf með sama innihaldi af dímetýlfúmarati ásamt 3 mónóetýlfúmaratsöltum; n = fjöldi sjúklinga með fyrirbyggjandi upplýsingar; N = fjöldi sjúklinga í þýði; PASI = mælikvarði á alvarleika sóra og útbreiðslu sjúkdómsins; PGA = heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins; "yfirburðir Skilarence samanborið við lyfleysu með mismuninn 22,2% fyrir PASI 75 og 20,0% fyrir PGA skorin „laus við útbrot“ eða „næstum laus við útbrot“, yfirburðir Fumaderm samanborið við lyfleysu með mismuninn 25,0% fyrir PASI 75 og 24,4% fyrir PGA skorin „laus við útbrot“ eða „næstum laus við útbrot“; jafngildi Skilarence samanborið við Fumaderm með mismuninn -2,8% fyrir PASI 75 og -4,4% fyrir PGA skorin „laus við útbrot“ eða „næstum laus við útbrot“.

Tilhneiging kom fram hvað varðar endapunkt verkunar, meðal % breytingu PASI-heildarskors frá upphafi, sem gaf til kynna að klínísk svörun við Skilarence hefjist strax í viku 3 (-11,8%), sem varð tölfraðilega marktæk miðað við lyfleysu eftir viku 8 (-30,9%). Frekari framför kom fram í viku 16 (-50,8%).

Ávinningur meðferðar með Skilarence var einnig studdur af sjúklingunum sjálfum sem fundu fyrir auknum lífsgæðum. Í viku 16 höfðu sjúklingar sem fengu meðferð með Skilarence lægra meðaltals DLQI samanborið við lyfleysu (5,4 samanborið við 8,8).

Afturkast (skilgreint sem versnun $\geq 125\%$ miðað við PASI-gildi í upphafi) var metið 2 mánuðum eftir lok meðferðar og reyndist ekki vera klínískt áhyggjuefni hvað varðar fúmarsýruestera, þar sem það var skráð hjá örfáum sjúklingum (Skilarence 1,1% og virkt samanburðarlyf 2,2% samanborið við 9,3% í lyfleysuhópnum).

Sést hefur að verkun hafi viðhaldist meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda dímetýlfúmarat hefur staðið. Í lyfjahvarfa- og klínískum rannsóknum var sýnt fram á að altæk útsetning, öryggi og verkun Skilarence væri sambærileg við virkt samanburðarlyf sem inniheldur dímetýlfúmarat. Því má gera ráð fyrir að langtímaverkun Skilarence sé einnig sambærileg við önnur lyf sem innihalda dímetýlfúmarat.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Skilarence hjá öllum undirhópum barna með sóra (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku greinist dímetýlfúmarat ekki í plasma, því það er vatnsrofið hratt af esterösum í virka umbrotsefnið mónómetýlfúmarat. Eftir að heilbrigðir einstaklingar fengu eina 120 mg töflu af Skilarence til inntöku, náði mónómetýlfúmarat hámarksplasmaþéttni sem var í kringum 1325 ng/ml á fastandi maga og 1311 ng/ml með mat. Þegar Skilarence var tekið með mat, seinkaði það t_{max} fyrir mónómetýlfúmarat úr 3,5 í 9,0 klukkustundir.

Dreifing

Próteinbinding mónómetýlfúmarats í plasma er u.þ.b. 50%. Dímetýlfúmarat sýnir ekki neina bindisækni við sermisprótein sem getur stuðlað frekar að hröðu brotthvarfi þess úr blóðrásinni.

Umbrot

Umbrot dímetýlfúmarats tengjast ekki cytókróm P450- ísóensímum. *In vitro*-rannsóknir hafa sýnt að mónómetýlfúmarat hamlar ekki eða örvar neitt af cytókróm-P450 ensímunum við ráðlagða skammta, það er ekki hvarfefni eða hemill á P-glýkóprótein og er ekki hemill á algengustu útflæðis- og upptökuflutningsprótein. *In vitro*-rannsóknir hafa sýnt að dímetýlfúmarat hamlar ekki CYP3A4/5 og BCRP við ráðlagða skammta og að það er veikur hemill á P-glýkóprótein.

In vitro-rannsóknir hafa sýnt að vatnsrof dímetýlfúmarats yfir í mónómetýlfúmarat gerist hratt við pH-gildið 8 (pH-gildið í smáþörmunum) en ekki við pH-gildið 1 (pH-gildið í maganum). Hluti af heildarmagni dímetýlfúmarats er vatnsrofið af esterösum og basísku umhverfi smáþarmanna, en afgangurinn fer í blóð portæðarinnar. Frekari rannsóknir hafa sýnt að dímetýlfúmarat (og í minna mæli mónómetýlfúmarat) hvarfast að hluta til við afoxað glútaþíon og myndar samsett efni með glútaþíoni. Þessi efni mældust í dýrarannsóknunum í þarmaslímhúð hjá rottum og í minna mæli í portæðarblóði. Ekki er hægt að greina ótengt dímetýlfúmarat í plasma hjá dýrum eða sórasjúklingum eftir gjöf með inntöku. Hins vegar er hægt að greina ótengt mónómetýlfúmarat í plasma. Frekari umbrot eiga sér stað með oxun í gegnum tríkarboxýlsýruhringrásina og mynda koldíoxíð og vatn.

Brotthvarf

Útöndun á CO₂ sem myndast vegna umbrots mónómetýlfúmarats er helsta brotthvarfsleiðin, aðeins lítið magn af óbreyttu mónómetýlfúmarati skilst út með þvagi eða saur. Sá hluti dímetýlfúmarats sem hvarfast við glútaþíon og myndar samsett efni með glútaþíoni, umbrotnar enn frekar í merkaptúrsýru sem skilst út með þvagi.

Lokahelmingunartími brotthvarfs mónómetýlfúmarats er u.þ.b. 2 klukkustundir.

Línulegt/ólínulegt samband

Þrátt fyrir mikinn breytileika milli einstaklinga var útsetningin sem mæld var sem AUC og C_{max} almennt skammtaháð eftir gjöf á stökum 4 x 30 mg skammti af dímetýlfúmarat töflum (heildarskammtur 120 mg) og 2 x 120 mg skammti af dímetýlfúmarat töflum (heildarskammtur 240 mg).

Skert nýrnastarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er ólíklegt að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf Skilarence vegna þess að brotthvarf um nýru er aðeins lítill hluti af heildarúthreinsun úr plasma (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á útsetningu, þar sem dímetýlfúmarat umbrotnar fyrir tilstilli esterasa og basíska umhverfisins í smápörmunum án þátttöku cytókróms P450 (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á erfðaeefni.

Eiturefnafræði

Nýrað var greint sem helsta marklíffæri fyrir eiturverkanir í forklínískum rannsóknum. Rannsóknarniðurstöður er varða nýrun hjá hundum sýndu væga eða miðlungsmikla ofstækkun pípla, aukna tíðni og alvarleika frymisbólumyndunar í píplum og væga eða lítilsháttar pípluhrönnun, sem metnar voru sem eiturefnafræðilega marktækar. Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (*no-adverse-effect-level*, NOAEL) eftir 3 mánaða meðferð voru 30 mg/kg/dag, sem samsvarar 2,9-faldri og 9,5-faldri altækri útsetningu hjá mönnum við hæsta ráðlagða skammt (720 mg/dag) sem AUC og C_{max} gildi, í sömu röð.

Eiturverkanir á æxlun

Engar rannsóknir á frjósemi eða þroska fyrir og eftir fæðingu hafa verið gerðar með Skilarence.

Engin áhrif á fósturþyngd eða vansköpun komu fram sem rekja má til gjafar dímetýlfúmarats til móður í rannsókn á fósturvísun og fósturum hjá rottum. Hinsvegar var aukinn fjöldi fóstura með afbrigðin „aukalifrablað“ og „óeðlileg staða mjaðmabeina“ við skammta sem ollu eiturverkunum á móður. NOAEL fyrir eiturverkanir á móður og fósturvísi/fóstur var 40 mg/kg/dag, sem samsvarar 0,2-faldri og 2,0-faldri altækri útsetningu hjá mönnum við hæsta ráðlagða skammt (720 mg/dag), sem AUC og C_{max} gildi, í sömu röð.

Sýnt hefur verið fram á að dímetýlfúmarat fer yfir fylgjuhimnu í fósturblóðrás hjá rottum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa verið gerðar með Skilarence. Samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum sem benda til þess að fúmarsýruesterar geti virkjað frumuferli sem tengjast þróun nýrnaæxla, er ekki hægt að útiloka hugsanlega æxlismyndandi virkni útræns dímetýlfúmarats á nýru.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Skilarence 30 mg og 120 mg magasýrupólur töflur

Kjarni

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi

Kroskarmellósnatrium

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesiumsterat

Skilarence 30 mg magasýrupolnar töflur

Húð

Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölíða (1:1)

Talkúm

Trietýlsítrat

Títantvíoxíð (E171)

Símetikón

Skilarence 120 mg magasýrupolnar töflur

Húð

Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölíða (1:1)

Talkúm

Trietýlsítrat

Títantvíoxíð (E171)

Símetikón

Indígókarmín (E132)

Natríumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Skilarence 30 mg magasýrupolnar töflur

42, 70 og 210 magasýrupolnar töflur í PVC/PVDC-álþynnupakkningum.

Skilarence 120 mg magasýrupolnar töflur

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 og 400 magasýrupolnar töflur í PVC/PVDC-álþynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. júní 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. febrúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Skilarence í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við lögbært yfirvald í hverju landi fyrir sig um innihald og uppsetningu fræðsluáætlunarinnar, þar á meðal um samskiptaleiðir, dreifingaraðferðir og aðra þætti áætlunarinnar.

Markmið fræðsluáætlunarinnar er að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk um hættu á alvarlegum sýkingum, einkum tækifærissýkingum eins og ágengri fjöhlreiðra innlyksuheilabólgu (PML), og að veita leiðbeiningar um eftirlit með afbrigðilegum fjölda eítílfrumna og hvítfrumna.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að heilbrigðisstarfsmenn sem búast má við að ávísi og afhendi Skilarence í hverju aðildarríki þar sem Skilarence er markaðssett hafi aðgang að eftirfarandi fræðslupakka.

- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:
 - Viðeigandi upplýsingar um ágenga fjöhlreiðra innlyksuheilabólgu (t.d. alvarleika, tíðni, tíma fram að upphafi og afturkræfni aukaverkana, eftir því sem við á)
 - Upplýsingar um þýði sem er í aukinni hættu á að fá ágenga fjöhlreiðra innlyksuheilabólgu

- Upplýsingar um hvernig draga megi úr hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu með viðeigandi eftirliti og meðhöndlun, þ.m.t. rannsóknarstofumælingum á eitilfrumum og hvítfrumum fyrir upphaf meðferðar og meðan á meðferðinni stendur, og viðmið fyrir stöðvun meðferðar
- Lykilupplýsingar sem þarf að miðla til sjúklinga.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA - SKILARENCE 30 mg MAGASÝRUPOLNAR TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Skilarence 30 mg magasýrupolnar töflur
dímetýlfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 30 mg af dímetýlfúmarati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 magasýrupolnar töflur
70 magasýrupolnar töflur
210 magasýrupolnar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ekki má mylja, brjóta, leysa upp eða tyggja töfluna.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1201/001	42 töflur
EU/1/17/1201/013	70 töflur
EU/1/17/1201/014	210 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

skilarence 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING - SKILARENCE 30 mg MAGASÝRUÐOLNAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Skilarence 30 mg magasýruþolnar töflur
dímetýlfúmarat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Almirall

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA - SKILARENCE 120 mg MAGASÝRUÐOLNAR TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Skilarence 120 mg magasýruþolnar töflur
dímetýlfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 120 mg af dímetýlfúmarati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

40 magasýruþ. töflur
70 magasýruþ. töflur
90 magasýruþ. töflur
100 magasýruþ. töflur
120 magasýruþ. töflur
180 magasýruþ. töflur
200 magasýruþ. töflur
240 magasýruþ. töflur
300 magasýruþ. töflur
360 magasýruþ. töflur
400 magasýruþ. töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ekki má mylja, brjóta, leysa upp eða tyggja töfluna.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

skilarence 120 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING - SKILARENCE 120 mg MAGASÝRUÞOLNAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Skilarence 120 mg magasýruþolnar töflur
dímetýlfúmarat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Almirall

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Skilarence 30 mg magasýrupolnar töflur dímetýlfúmarat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Skilarence og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Skilarence
3. Hvernig nota á Skilarence
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Skilarence
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Skilarence og við hverju það er notað

Upplýsingar um Skilarence

Skilarence er lyf sem inniheldur virka efnið dímetýlfúmarat. Dímetýlfúmarat verkar á frumur ónæmiskerfisins (náttúrulegar varnir líkamans). Það breytir virkni ónæmiskerfisins með því að draga úr framleiðslu ákveðinna efna sem eiga þátt í að valda sóra.

Við hverju Skilarence er notað

Skilarence-töflur eru notaðar til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellusórá hjá fullorðnum. Sóri er sjúkdómur sem veldur þykum, bólgu, rauðum svæðum á húðinni sem oft eru hulin silfruðum hreisturflögum.

Almennt má sjá svörun við Skilarence strax í 3. viku og hún eykst með tímanum. Reynsla af tengdum lyfjum sem innihalda dímetýlfúmarat sýnir ávinning af meðferð í allt að 24 mánuði hið minnsta.

2. Áður en byrjað er að nota Skilarence

Ekki má nota Skilarence

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dímetýlfúmarati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlega maga- eða þarmasjúkdóma
- ef þú ert með verulega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Skilarence er notað.

Eftirlit

Skilarence getur valdið vandamálum með blóðið, lifrina eða nýrun. Tekin verða blóð- og þvagsýni fyrir meðferð og síðan reglulega meðan á meðferð stendur til að tryggja að þú sért ekki að fá þessa fylgikvilla og getir haldið áfram að taka lyfið. Læknirinn gæti ákveðið að auka skammtinn af

Skilarence samanber ráðlagða áætlun (sjá kafla 3), halda skammtinum óbreyttum, minnka skammtinn eða stöðva meðferðina alfarið, allt eftir niðurstöðum úr þessum blóð- og þvagprufum.

Sýkingar

Hvít blóðkorn hjálpa líkamanum að verjast sýkingum. Skilarence getur dregið úr fjölda hvítra blóðkorna. Ræddu við lækinn ef þú heldur að þú gætir verið með sýkingu. Einkenni eru m.a. hiti, verkir, vöðvaþrautir, höfuðverkur, lystarleysi og almennur slappleiki. Ef þú ert með alvarlega sýkingu, annaðhvort áður en meðferð með Skilarence er hafin eða meðan á meðferð stendur, gæti lækinn ráðlagt þér að taka ekki Skilarence þar til sýkingin hefur gengið til baka.

Meltingarsjúkdómar

Segðu lækni þínu frá því ef þú ert með eða hefur verið með maga- eða þarmtruflanir. Lækinn mun segja þér til hvaða ráðstafana þú þarft að grípa meðan á meðferð með Skilarence stendur.

Börn og unglingar

Börn og unglingar undir 18 ára aldri mega ekki taka lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Skilarence

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn sérstaklega vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum:

- **Dímetylfúmarat eða önnur fúmaröt.** Virka efnið í Skilarence, dímetylfúmarat, er einnig notað í önnur lyf eins og töflur, smyrsl eða böð. Forðastu að nota önnur lyf sem innihalda fúmaröt til að koma í veg fyrir að þú takir of mikið.
- **Önnur lyf við sóra,** eins og metótrexat, retínóíðar, psoralen, cíklósporín eða önnur ónæmisbælandi eða önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (eins og ónæmisbælandi eða frumuhemjandi lyf). Ef þessi lyf eru tekin með Skilarence, getur það aukið hættuna á aukaverkunum á ónæmiskerfið.
- **Önnur lyf sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemina,** eins og metótrexat eða cíklósporín (notuð til að meðhöndla sóra), amínóglýkósíð (notuð til að meðhöndla sýkingar), þvagræsilyf (sem auka þvagmagn), bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (notuð við verkjum) eða litíum (notað við geðhvörfum og þunglyndi). Ef þessi lyf eru tekin með Skilarence, getur það aukið hættuna á aukaverkunum á nýrun.

Ef þú færð alvarlegan eða langvarandi niðurgang vegna töku á Skilarence er ekki víst að önnur lyf verki eins vel og þau ættu að gera. Í því tilfelli skaltu ræða niðurganginn við lækinn þinn. Ef þú ert að taka getnaðarvarnarlyf (pilluna) er þetta sérstaklega mikilvægt þar sem áhrif geta minnkað og þú gætir þurft að nota viðbótaraðferðir til að koma í veg fyrir þungun. Sjá leiðbeiningar í fylgiseðli um getnaðarvörnina sem þú tekur.

Ef þú þarft að láta bólusetja þig skaltu ræða við lækinn. Ákveðnar tegundir af bóluefni (lifandi bóluefni) geta valdið sýkingu ef þau eru notuð meðan á meðferð með Skilarence stendur. Lækinn getur ráðlagt þér hvað best er að gera.

Notkun Skilarence með áfengi

Forðastu sterka áfenga drykki (meira en 50 ml af brenndum drykkjum sem innihalda meira en 30% af alkóhóli miðað við rúmmál) meðan á meðferð með Skilarence stendur, þar sem áfengi getur haft milliverkanir við lyfið. Það gæti valdið maga- og þarmtruflunum.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki taka Skilarence ef þú ert þunguð eða ert að reyna að verða þunguð, þar sem Skilarence getur skaðað barnið. Notaðu örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Skilarence stendur (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Skilarence“ hér að ofan). Ef þú upplifir maga- og

þarmatruflanir sem gætu dregið úr virkni getnaðarvarnarlyfja til inntöku, ættir þú að ráðfæra þig við lækni sem mun gefa þér ráðleggingar varðandi frekari getnaðarvarnir. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Skilarence stendur.

Akstur og notkun véla

Skilarence getur haft minniháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú getur fundið fyrir svima eða þreytu eftir töku Skilarence. Ef þú finnur fyrir slíku skaltu gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

Skilarence inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Skilarence inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Skilarence

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Læknirinn mun hefja meðferðina með lágum skammti af Skilarence með því að nota 30 mg töflur. Það hjálpar líkamanum að venjast lyfinu og dregur úr hættu á aukaverkunum eins og maga- og þarmatruflunum. Skammturinn verður aukinn um 30 mg í hverri viku eins og sýnt er í töflunni hér að neðan. Þegar 120 mg skammti af Skilarence á dag er náð, yfirleitt frá og með viku 4, getur þú skipt yfir í 120 mg töflur þér til þæginda. Þegar skipt er úr 30 mg yfir í 120 mg töflur skaltu ganga úr skugga um að þú sért að nota réttu töfluna og réttan skammt.

Meðferðar- vika	Töflustyrkur	Hversu margar töflur á að taka yfir daginn			Fjöldi taflna á dag	Heildar- dagskammtu r
		Morgun- verður	Hádegis- verður	Kvöld- verður		
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

Læknirinn mun fylgjast með bata þínum eftir að þú byrjar að taka Skilarence og kanna hvort þú sért með aukaverkanir. Ef þú ert með alvarlegar aukaverkanir eftir skammtaaukningu gæti verið að læknirinn mæli með því að þú farir tímabundið aftur á síðasta skammt. Ef aukaverkanirnar eru ekki mjög óþægilegar, verður skammturinn aukinn þar til náðst hefur góð stjórn á sjúkdómsástandi þínu. Ekki er víst að þú þurfir hámarksskammtinn 720 mg á dag eins og tilgreint er í töflunni hér að ofan. Eftir að sjúkdómsástand þitt hefur batnað nægilega, mun læknirinn íhuga hvernig draga skuli smám saman úr dagskammti Skilarence í þann skammt sem þú þarft til að viðhalda bata þínum.

Lyfjagjöf

Gleyptu Skilarence töflurnar heilar með vökva. Taktu töfluna/töflurnar með eða strax eftir máltíð. Ekki mylja, brjóta, leysa upp eða tryggja töfluna, því þær hafa sérstaka húð sem hjálpar til við að hindra ertingu í maga.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú heldur að þú hafir tekið of margar Skilarence töflur skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Skilarence

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma og haltu áfram að taka lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða samkvæmt fyrirmælum læknisins. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú ert ekki viss.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana, eins og roði í andliti eða líkama, niðurgangur, meltingartruflanir og ógleði lagast yfirleitt við áframhaldandi meðferð.

Alvarlegustu aukaverkanir sem geta komið fram við notkun Skilarence eru ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð; nýrnabilun eða nýrnasjúkdómur sem kallast Fanconi-heilkenni eða alvarleg sýking í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML). Ekki er vitað hversu algengar þær eru. Upplýsingar um einkenni er að finna hér að neðan.

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf en geta verið mjög alvarleg. Roði í andliti eða líkama er mjög algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum. Hins vegar, ef þú færð roða og finnur fyrir einhverju af eftirfarandi einkennum:

- önghljóð, öndunarerfiðleikar eða mæði,
- þroti í andliti, vörum, munni eða tungu

skaltu hætta að taka Skilarence og hafa tafarlaust samband við lækinn.

Sýking í heila sem kallast PML

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML) er mjög sjaldgæf en alvarleg sýking í heila sem getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða dauða. Ef þú tekur eftir nýjum eða versnandi veikleika á annarri hlið líkamans, klaufaskap, breytingum á sjón, hugsun eða minni, rugli eða persónuleikabreytingum sem standa yfir í nokkra daga, skaltu hætta að taka Skilarence og hafa tafarlaust samband við lækinn.

Fanconi-heilkenni

Fanconi-heilkenni er sjaldgæfur en alvarlegur nýrnasjúkdómur sem getur komið fram við notkun Skilarence. Ef þú tekur eftir að þú hefur aukið þvaglát (eða oftar), finnur fyrir auknum þorsta og drekkur meira en venjulega, vöðvarnir virðast veikari, þú brýtur bein eða ert með verki og óþægindi, skaltu ræða við lækinn eins fljótt og auðið er svo hægt sé að rannsaka þetta frekar.

Ræddu við lækinn ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna sem kallast eitilfrumur (eitilfrumnafæð)
- fækkun allra hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð)
- roði í andliti eða líkama
- niðurgangur
- upphembba, magaverkur eða magakrampar

- velgja (ógleði)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fjölgun allra hvíttra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun)
- fjölgun sérstakra hvíttra blóðkorna sem kallast eosínfíklar
- hækkun á ákveðnum ensímum í blóðinu (notuð til að kanna ástand lifrarinnar)
- uppköst
- hægðatregða
- loft (vindgangur), magaóþægindi, meltingartruflanir
- minnkuð matarlyst
- höfuðverkur
- þreytutilfinning
- slappleiki
- hitatilfinning
- óeðlileg tilfinning í húð eins og kláði, sviði, stingir, kitl eða náladofi
- bleikir eða rauðir flekkir á húð (hörundsroði)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- sundl
- of mikið prótein í þvagini (próteinmiga)
- aukið kreatínín í sermi (efni í blóðinu sem notað er til að mæla hversu vel nýrun starfa)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð í húð

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- brátt eitilfrumuhvítblæði (tegund blóðkrabbameins)
- fækkun allra tegunda blóðfrumna (blóðfrumnafæð)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- ristill

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Skilarence

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Skilarence 30 mg inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dímetýlfúmarat. Ein tafla inniheldur 30 mg af dímetýlfúmarati.
- Önnur innihaldsefni eru: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölliða (1:1), talkúm, trietýlsítrat, títantvíoxíð (E171) og simetíkón.

Lýsing á útliti Skilarence 30 mg og pakkningastærðir

Skilarence 30 mg er hvít, kringlótt tafla sem er u.þ.b. 6,8 mm í þvermál.

Skilarence 30 mg er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 42, 70 og 210 sýrupolnar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar. Töflunum er pakkað í PVC/PVDC-álþynnur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България/ Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija

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

Česká republika/ Slovenská republika

Almirall s.r.o, Tel: +420 739 686 638

Danmark/ Norge/ Sverige

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

Deutschland

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

Ελλάδα

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

France

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

Ireland

Almirall, S.A., Tel: +353 1800 849322

Ísland

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

Nederland

Almirall B.V., Tel: +31 (0) 30 711 15 10

Österreich

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

Polska

Almirall Sp. z o.o., Tel.: +48 22 330 02 57

Portugal

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

Suomi/Finland

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Skilarence 120 mg magasýruþolnar töflur dímetýlfúmarat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Skilarence og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Skilarence
3. Hvernig nota á Skilarence
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Skilarence
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Skilarence og við hverju það er notað

Upplýsingar um Skilarence

Skilarence er lyf sem inniheldur virka efnið dímetýlfúmarat. Dímetýlfúmarat verkar á frumur ónæmiskerfisins (náttúrulegar varnir líkamans). Það breytir virkni ónæmiskerfisins með því að draga úr framleiðslu ákveðinna efna sem eiga þátt í að valda sóra.

Við hverju Skilarence er notað

Skilarence-töflur eru notaðar til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellusóra hjá fullorðnum. Sóri er sjúkdómur sem veldur þykum, bólgnum, rauðum svæðum á húðinni sem oft eru hulin silfruðum hreisturflögum.

Almennt má sjá svörun við Skilarence strax í 3. viku og hún eykst með tímanum. Reynsla af tengdum lyfjum sem innihalda dímetýlfúmarat sýnir ávinning af meðferð í allt að 24 mánuði hið minnsta.

2. Áður en byrjað er að nota Skilarence

Ekki má nota Skilarence

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dímetýlfúmarati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlega maga- eða þarmasjúkdóma
- ef þú ert með verulega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Skilarence er notað.

Eftirlit

Skilarence getur valdið vandamálum með blóðið, lifrina eða nýrun. Tekin verða blóð- og þvagsýni fyrir meðferð og síðan reglulega meðan á meðferð stendur til að tryggja að þú sért ekki að fá þessa fylgikvilla og getir haldið áfram að taka lyfið. Læknirinn gæti ákveðið að auka skammtinn af

Skilarence samanber ráðlagða áætlun (sjá kafla 3), halda skammtinum óbreyttum, minnka skammtinn eða stöðva meðferðina alfarið, allt eftir niðurstöðum úr þessum blóð- og þvagprufum.

Sýkingar

Hvít blóðkorn hjálpa líkamanum að verjast sýkingum. Skilarence getur dregið úr fjölda hvítra blóðkorna. Ræddu við lækinn ef þú heldur að þú gætir verið með sýkingu. Einkenni eru m.a. hiti, verkir, vöðvaþrautir, höfuðverkur, lystarleysi og almennur slappleiki. Ef þú ert með alvarlega sýkingu, annaðhvort áður en meðferð með Skilarence er hafin eða meðan á meðferð stendur, gæti lækinn ráðlagt þér að taka ekki Skilarence þar til sýkingin hefur gengið til baka.

Meltingarsjúkdómar

Segðu lækni þínu frá því ef þú ert með eða hefur verið með maga- eða þarmtruflanir. Lækinn mun segja þér til hvaða ráðstafana þú þarft að grípa meðan á meðferð með Skilarence stendur.

Börn og unglingar

Börn og unglingar undir 18 ára aldri mega ekki taka lyfið þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Skilarence

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn sérstaklega vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum:

- **Dímetylfúmarat eða önnur fúmaröt.** Virka efnið í Skilarence, dímetylfúmarat, er einnig notað í önnur lyf eins og töflur, smyrsl eða böð. Forðastu að nota önnur lyf sem innihalda fúmaröt til að koma í veg fyrir að þú takir of mikið.
- **Önnur lyf við sóra**, eins og metótrexat, retínóíðar, psoralen og cíklósporín eða önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (eins og ónæmisbælandi eða frumuhemjandi lyf). Ef þessi lyf eru tekin með Skilarence, getur það aukið hættuna á aukaverkunum á ónæmiskerfið.
- **Önnur lyf sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemina**, eins og metótrexat eða cíklósporín (notuð til að meðhöndla sóra), amínóglýkósíð (notuð til að meðhöndla sýkingar), þvagræsilyf (sem auka þvagmagn), bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (notuð við verkjum) eða litíum (notað við geðhvörfum og þunglyndi). Ef þessi lyf eru tekin með Skilarence, getur það aukið hættuna á aukaverkunum á nýrun.

Ef þú færð alvarlegan eða langvarandi niðurgang vegna töku á Skilarence er ekki víst að önnur lyf verki eins vel og þau ættu að gera. Í því tilfelli skaltu ræða niðurganginn við lækinn þinn. Ef þú ert að taka getnaðarvarnaryf (pilluna) er þetta sérstaklega mikilvægt þar sem áhrif geta minnkað og þú gætir þurft að nota viðbótaraðferðir til að koma í veg fyrir þungun. Sjá leiðbeiningar í fylgiseðli um getnaðarvörnina sem þú tekur.

Ef þú þarft að láta bólusetja þig skaltu ræða við lækinn. Ákveðnar tegundir af bóluefni (lifandi bóluefni) geta valdið sýkingu ef þau eru notuð meðan á meðferð með Skilarence stendur. Lækinn getur ráðlagt þér hvað best er að gera.

Notkun Skilarence með áfengi

Forðastu sterka áfenga drykki (meira en 50 ml af brenndum drykkjum sem innihalda meira en 30% af alkóhóli miðað við rúmmál) meðan á meðferð með Skilarence stendur, þar sem áfengi getur haft milliverkanir við lyfið. Það gæti valdið maga- og þarmtruflunum.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki taka Skilarence ef þú ert þunguð eða ert að reyna að verða þunguð, þar sem Skilarence getur skaðað barnið. Notaðu örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Skilarence stendur (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Skilarence“ hér að ofan). Ef þú upplifir maga- og

þarmatruflanir sem gætu dregið úr virkni getnaðarvarnarlyfja til inntöku, ættir þú að ráðfæra þig við lækni sem mun gefa þér ráðleggingar varðandi frekari getnaðarvarnir. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Skilarence stendur.

Akstur og notkun véla

Skilarence getur haft minniháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú getur fundið fyrir svima eða þreytu eftir töku Skilarence. Ef þú finnur fyrir slíku skaltu gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

Skilarence inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Skilarence inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Skilarence

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Læknirinn mun hefja meðferðina með lágum skammti af Skilarence með því að nota 30 mg töflur. Það hjálpar líkamanum að venjast lyfinu og dregur úr hættu á aukaverkunum eins og maga- og þarmatruflunum. Skammturinn verður aukinn um 30 mg í hverri viku eins og sýnt er í töflunni hér að neðan. Þegar 120 mg skammti af Skilarence á dag er náð, yfirleitt frá og með viku 4, getur þú skipt yfir í 120 mg töflur þér til þæginda. Þegar skipt er úr 30 mg yfir í 120 mg töflur skaltu ganga úr skugga um að þú sért að nota réttu töfluna og rétta skammtinn.

Meðferðar- vika	Töflustyrkur	Hversu margar töflur á að taka yfir daginn			Fjöldi taflna á dag	Heildar- dagskammtu r
		Morgun- verður	Hádegis- verður	Kvöld- verður		
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

Læknirinn mun fylgjast með bata þínum eftir að þú byrjar að taka Skilarence og kanna hvort þú sért með aukaverkanir. Ef þú ert með alvarlegar aukaverkanir eftir skammtaaukningu gæti verið að læknirinn mæli með því að þú farir tímabundið aftur á síðasta skammt. Ef aukaverkanirnar eru ekki mjög óþægilegar, verður skammturinn aukinn þar til náðst hefur góð stjórn á sjúkdómsástandi þínu. Ekki er víst að þú þurfir hámarksskammtinn 720 mg á dag eins og tilgreint er í töflunni hér að ofan.

Eftir að sjúkdómsástand þitt hefur batnað nægilega, mun læknirinn íhuga hvernig draga skuli smám saman úr dagskammti Skilarence í þann skammt sem þú þarft til að viðhalda bata þínum.

Lyfjagjöf

Gleyptu Skilarence töflurnar heilar með vökva. Taktu töfluna/töflurnar með eða strax eftir máltíð. Ekki mylja, brjóta, leysa upp eða tryggja töfluna, því þær hafa sérstaka húð sem hjálpar til við að hindra ertingu í maga.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú heldur að þú hafir tekið of margar Skilarence töflur skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Skilarence

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma og haltu áfram að taka lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða samkvæmt fyrirmælum læknisins. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú ert ekki viss.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana, eins og roði í andliti eða líkama, niðurgangur, meltingartruflanir og ógleði lagast yfirleitt við áframhaldandi meðferð.

Alvarlegustu aukaverkanir sem geta komið fram við notkun Skilarence ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð; nýrnabilun eða nýrnasjúkdómur sem kallast Fanconi-heilkenni eða alvarleg sýking í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML). Ekki er vitað hversu algengar þær eru. Upplýsingar um einkenni er að finna hér að neðan.

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf en geta verið mjög alvarleg. Roði í andliti eða líkama er mjög algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum. Hins vegar, ef þú færð roða og finnur fyrir einhverju af eftirfarandi einkennum:

- önghljóð, öndunarerfiðleikar eða mæði,
- þroti í andliti, vörum, munni eða tungu

skaltu hætta að taka Skilarence og hafa tafarlaust samband við lækninn.

Sýking í heila sem kallast PML

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML) er mjög sjaldgæf en alvarleg sýking í heila sem getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða dauða. Ef þú tekur eftir nýjum eða versnandi veikleika á annarri hlið líkamans, klaufaskap, breytingum á sjón, hugsun eða minni, rugli eða persónuleikabreytingum sem standa yfir í nokkra daga, skaltu hætta að taka Skilarence og hafa tafarlaust samband við lækninn.

Fanconi-heilkenni

Fanconi-heilkenni er sjaldgæfur en alvarlegur nýrnasjúkdómur sem getur komið fram við notkun Skilarence. Ef þú tekur eftir að þú hefur augin þvaglát (eða oftast), finnur fyrir auknum þorsta og drekkur meira en venjulega, vöðvarnir virðast veikari, þú brýtur bein eða ert með verki og óþægindi, skaltu ræða við lækninn eins fljótt og auðið er svo hægt sé að rannsaka þetta frekar.

Ræddu við lækninn ef þú færð einhverjar eftirtalinna aukaverkana.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna sem kallast eitilfrumur (eitilfrumnafæð)
- fækkun allra hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð)
- roði í andliti eða líkama

- niðurgangur
- upphemba, magaverkur eða magakrampar
- velgja (ógleði)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fjölgun allra hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun)
- fjölgun sérstakra hvítra blóðkorna sem kallast eosínfíklar
- hækkun á ákveðnum ensímum í blóðinu (notuð til að kanna ástand lifrarinnar)
- uppköst
- hægðatregða
- loft (vindgangur), magaþægindi, meltingartruflanir
- minnkuð matarlyst
- höfuðverkur
- þreytutilfinning
- slappleiki
- hitatilfinning
- óeðlileg tilfinning í húð, eins og kláði, sviði, stingir, kitl eða náladofi
- bleikir eða rauðir flekkir á húð (hörundsroði)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- sundl
- of mikið prótein í þvagini (próteinmiga)
- aukið kreatínín í sermi (efni í blóðinu sem notað er til að mæla hversu vel nýrun starfa)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð í húð

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- brátt eitilfrumuhvítblæði (tegund blóðkrabbameins)
- fækkun allra tegunda blóðfrumna (blóðfrumnafæð)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- ristill

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Skilarence

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Skilarence 120 mg inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dímetýlfúmarat. Ein tafla inniheldur 120 mg af dímetýlfúmarati.
- Önnur innihaldsefni eru: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölíða (1:1), talkúm, trietýlsítrat, títantvíoxíð (E171), simetikón, indígókarmín (E132) og natríumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Skilarence 120 mg og pakkningastærðir

Skilarence 120 mg er blá, kringlótt tafla sem er u.þ.b. 11,6 mm í þvermál.

Pakkningastærðir: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 og 400 sýrupolnar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar. Töflunum er pakkað í PVC/PVDC-álþynnur.

Markaðsleyfishafi

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spánn

Sími +34 93 291 30 00

Framleiðandi

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spánn

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България/ Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija

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

Česká republika/ Slovenská republika

Almirall s.r.o, Tel: +420 739 686 638

Danmark/ Norge/ Sverige

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

Deutschland

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

Ελλάδα

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

France

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

Ireland

Almirall, S.A., Tel: +353 1800 849322

Ísland

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

Nederland

Almirall B.V., Tel: +31 (0) 30 711 15 10

Österreich

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

Polska

Almirall Sp. z o.o., Tel.: +48 22 330 02 57

Portugal

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

Suomi/Finland

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.