

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten
Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten

Elke maagsapresistente tablet bevat 30 mg dimethylfumaraat.

Hulpstof met bekend effect

Elke maagsapresistente tablet bevat 34,2 mg lactose (als monohydraat).

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

Elke maagsapresistente tablet bevat 120 mg dimethylfumaraat.

Hulpstof met bekend effect

Elke maagsapresistente tablet bevat 136,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet

Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten

Witte, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet met een diameter van ongeveer 6,8 mm.

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

Blauwe, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet met een diameter van ongeveer 11,6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Skilarence is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Skilarence is bestemd voor gebruik onder begeleiding en toezicht van een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van psoriasis.

Dosering

Voor een betere verdraagbaarheid van Skilarence wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een lage initiële dosis met daarna geleidelijke verhogingen. In de eerste week wordt eenmaal daags een dosis van 30 mg ingenomen (1 tablet 's avonds). In de tweede week wordt tweemaal daags een dosis van 30 mg ingenomen (1 tablet 's morgens en 1 's avonds). In de derde week wordt driemaal daags een dosis van 30 mg ingenomen (1 tablet 's morgens, 1 's middags en 1 's avonds). Vanaf de

vierde week wordt de behandeling overgeschakeld naar een dosis van 120 mg in de vorm van slechts 1 tablet 's avonds. Deze dosis wordt dan verhoogd met 1 tablet van 120 mg per week op verschillende tijdstippen van de dag voor de volgende 5 weken, zoals in de onderstaande tabel wordt aangegeven. De maximale toegestane dagelijkse dosis is 720 mg (zes tabletten van 120 mg).

Week	Aantal tabletten			Totale dagelijkse dosis (mg) dimethylfumaraat
	Ochtend	Middag	Avond	
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

Als een specifieke verhoging van de dosis niet wordt verdragen, kan die tijdelijk worden gereduceerd tot de laatste verdragen dosis.

Indien succes met de behandeling wordt waargenomen vóór de maximale dosis is bereikt, is geen verdere dosisverhoging nodig. Nadat een klinisch relevante verbetering van de huidlaesies is bereikt, dient een geleidelijke reductie van de dagelijkse dosis van Skilarence tot de onderhoudsdosering die het individu nodig heeft, te worden overwogen.

Dosiswijzigingen kunnen ook nodig zijn indien afwijkingen in de laboratoriumparameters waargenomen worden (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten

In klinische onderzoeken naar Skilarence waren er niet voldoende patiënten van 65 jaar en ouder om vast te stellen of zij anders reageren in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar (zie rubriek 5.2). Op basis van de farmacologie van dimethylfumaraat wordt niet verwacht dat er bij ouderen dosisaanpassingen nodig zullen zijn.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Skilarence werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis; het gebruik van Skilarence is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Skilarence werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis; het gebruik van Skilarence is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Skilarence bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar met Skilarence bij een pediatrische populatie.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt met een vloeistof, tijdens of onmiddellijk na een maaltijd.

De omhulling van de maagsapresistente tabletten is ontwikkeld om maagirritatie te voorkomen.

Daarom mogen de tabletten niet worden geplet, gedeeld, opgelost of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof- of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige gastro-intestinale aandoeningen.
- Ernstige lever- of nierfunctiestoornis.
- Zwangerschap en borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologie

Skilarence kan het aantal leukocyten en lymfocyten doen dalen (zie rubriek 4.8). Het werd niet onderzocht bij patiënten met pre-existente lage aantallen leukocyten of lymfocyten.

Vóór de behandeling

Vóór de start van de behandeling moet een actueel compleet bloedbeeld (inclusief differentiële bloedtelling en bloedplaatjestelling) beschikbaar zijn. De behandeling mag niet worden opgestart als de leukopenie lager is dan $3,0 \times 10^9/l$, de lymfopenie lager dan $1,0 \times 10^9/l$ of als er andere pathologische resultaten vastgesteld worden.

Tijdens de behandeling

Tijdens de behandeling moet om de 3 maanden een compleet bloedonderzoek inclusief differentiatie worden uitgevoerd. In de volgende gevallen moeten stappen worden ondernomen:

Leukopenie

Indien een duidelijke daling van het aantal witte bloedcellen wordt waargenomen, moet de situatie zorgvuldig worden gemonitord en moet de behandeling worden gestopt bij niveaus lager dan $3,0 \times 10^9/l$.

Lymfopenie

Indien het aantal lymfocyten daalt onder $1,0 \times 10^9/l$, maar $\geq 0,7 \times 10^9/l$ is, moet maandelijks het bloed gecontroleerd worden totdat de waarden opnieuw $1,0 \times 10^9/l$ of hoger zijn gedurende twee opeenvolgende bloedonderzoeken. Vanaf dat moment kan de controle opnieuw om de 3 maanden uitgevoerd worden.

Indien het aantal lymfocyten daalt onder $0,7 \times 10^9/l$, moet het bloedonderzoek herhaald worden en als bevestigd is dat de waarden onder $0,7 \times 10^9/l$ zijn, dan moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Patiënten die lymfopenie ontwikkelen, moeten na het stopzetten van de behandeling opgevolgd worden tot het aantal lymfocyten weer binnen de normaalwaarden valt (zie rubriek 4.8).

Andere hematologische aandoeningen

De therapie moet worden stopgezet en voorzichtigheid is geboden bij andere pathologische resultaten. In elk geval moeten de bloedwaarden worden opgevolgd totdat deze zich hersteld hebben.

Infecties

Skilarence is een immunomodulator en kan invloed hebben op de manier waarop het immuunsysteem op infecties reageert. Voor patiënten met reeds bestaande klinisch relevante infecties moet de arts beslissen of een behandeling pas opgestart moet worden zodra de infectie verdwenen is. Als een patiënt een infectie krijgt tijdens de behandeling, moet worden overwogen om de behandeling te onderbreken, en moeten de voordelen en risico's opnieuw worden beoordeeld voordat de therapie opnieuw wordt opgestart. Patiënten die dit geneesmiddel krijgen, moeten worden geadviseerd om de symptomen van een infectie aan een arts te melden.

Opportunistische infecties/progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Gevallen van opportunistische infecties, vooral van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), werden gemeld met andere producten die dimethylfumaraat bevatten (zie rubriek 4.8). PML is een opportunistische infectie die veroorzaakt wordt door het John Cunningham-virus (JCV) dat fataal kan zijn of ernstige handicaps kan veroorzaken. PML wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een combinatie van factoren.

Een eerdere infectie met het JCV wordt beschouwd als een eerste vereiste voor de ontwikkeling van PML. Risicofactoren kunnen een eerdere behandeling met immunosuppressiva en bepaalde gelijktijdige aandoeningen (zoals bepaalde auto-immuunziekten of kwaadaardige hematologische aandoeningen) omvatten. Ook een gemodificeerd of verzwakt immuunsysteem en genetische of omgevingsfactoren kunnen risicofactoren vormen.

Ook aanhoudende matige of ernstige lymfopenie tijdens de behandeling met dimethylfumaraat wordt als een risicofactor voor PML beschouwd. Patiënten die lymfopenie ontwikkelen, moeten worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van opportunistische infecties, vooral op symptomen die wijzen op PML. Typische symptomen die worden geassocieerd met PML zijn uiteenlopend, worden erger na verloop van dagen of weken en omvatten progressieve zwakte aan één kant van het lichaam of onhandigheid in de ledematen, visusstoornissen en veranderingen in het denken, geheugen en de oriëntatie, wat leidt tot verwardheid en veranderingen in persoonlijkheid. Als PML wordt vermoed, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moeten verdere adequate neurologische en radiologische onderzoeken worden uitgevoerd.

Eerdere en gelijktijdige behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van Skilarence bij patiënten die voorheen behandeld werden met andere immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën. Bij het overschakelen van patiënten van dergelijke therapieën op Skilarence moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie om additieve effecten op het immuunsysteem te vermijden.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van Skilarence wanneer het middel op hetzelfde moment wordt ingenomen als andere immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën (zie rubriek 4.5).

Reeds bestaande gastro-intestinale ziekte

Skilarence werd niet onderzocht bij patiënten met een reeds bestaande gastro-intestinale ziekte. Het geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale ziekte (zie rubriek 4.3). De gastro-intestinale verdraagbaarheid kan worden verbeterd door het dosistitratieschema te volgen bij het opstarten van de behandeling en door de maagsapresistente tablet(ten) in te nemen met voedsel (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Nierfunctie

Tijdens het fase III-, placebogecontroleerde klinische onderzoek bleek de nierfunctie niet te verslechteren tijdens de behandeling in alle behandelgroepen. Skilarence werd echter niet bestudeerd

bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en er werden tijdens het toezicht na het in de handel brengen (post-marketing surveillance) enkele gevallen van niertoxiciteit gemeld met fumaarzuuresters. Daarom is Skilarence gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

De nierfunctie (bijv. creatinine, ureum in bloed en urineonderzoek) moet worden gecontroleerd vóór de start van de behandeling en daarna elke 3 maanden. Bij een klinisch relevante verandering in de nierfunctie, in het bijzonder wanneer er geen alternatieve verklaringen zijn, moet verlaging van de dosering of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Fanconi-syndroom

Een vroege diagnose van het Fanconi-syndroom en de stopzetting van de behandeling met Skilarence zijn belangrijk om te vermijden dat een nierfunctiestoornis en osteomalacie optreden, aangezien het syndroom doorgaans omkeerbaar is. De belangrijkste verschijnselen zijn: proteïnurie, glucosurie (met normale bloedsuikerwaarden), hyperaminoacidurie en fosfaturie (mogelijk op hetzelfde moment als hypofosfatemie) (zie rubriek 4.8). Progressie kan symptomen zoals polyurie, polydipsie en proximale spierzwakte inhouden. In zeldzame gevallen kunnen hypofosfatemische osteomalacie met niet-gelokaliseerde botpijn, verhoogde alkalische fosfatase in het serum en stressfracturen optreden. Belangrijk is dat het Fanconi-syndroom kan optreden zonder verhoogde creatinewaarden of een lage glomerulaire filtratiesnelheid. In het geval van onduidelijke symptomen moet rekening worden gehouden met het Fanconi-syndroom en moeten adequate onderzoeken uitgevoerd worden.

Leverfunctie

Skilarence werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Het is aanbevolen om de leverfunctie (ASAT, ALAT, gamma-GT, AP) te controleren vóór de start van de behandeling en daarna elke 3 maanden, omdat verhoogde leverenzymen werden waargenomen bij sommige patiënten in het fase III-onderzoek (zie rubriek 4.8). Bij een klinisch relevante verandering in de leverparameters, vooral wanneer er geen alternatieve verklaringen zijn, moet verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Flushing (opvliegers)

De patiënten moeten worden geïnformeerd dat ze waarschijnlijk last zullen hebben van flushing (opvliegers) tijdens de eerste weken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Skilarence moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met andere systemische antipsoriatische behandelingen (zoals methotrexaat, retinoïden, psoralenen, ciclosporine, immunosuppressiva of cytostatica) (zie rubriek 4.4). Tijdens de behandeling moet gelijktijdig gebruik van andere fumaarzuurderivaten (topische of systemische) worden vermeden.

Een gelijktijdige therapie met nefrotoxische stoffen (zoals methotrexaat, ciclosporine, aminoglycosiden, diuretica, niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) of lithium) kan de kans op renale bijwerkingen (bv. proteïnurie) verhogen bij patiënten die Skilarence nemen.

In gevallen van ernstige of langdurige diarree tijdens de behandeling met Skilarence kan de absorptie van andere geneesmiddelen worden beïnvloed. Er moet voorzichtigheid aan de dag worden gelegd bij het voorschrijven van geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster die in het spijsverteringskanaal moeten worden geabsorbeerd. De werkzaamheid van orale anticonceptiva kan verminderd zijn en het gebruik van een alternatieve barrièremethode is aangeraden om ervoor te zorgen dat de anticonceptie niet faalt (zie de voorschrijfinformatie van het orale anticonceptivum).

De consumptie van grote hoeveelheden sterk alcoholische dranken (meer dan 30 volumepercent alcohol) moet worden vermeden omdat dit kan leiden tot een hogere oplosnelheid van Skilarence en dus de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen kan verhogen.

Vaccinatie tijdens de behandeling met Skilarence werd niet onderzocht. Immunosuppressie is een risicofactor voor het gebruik van levende vaccins. Het risico van de vaccinatie moet worden afgewogen tegen het voordeel.

Er is geen bewijs voor de interactie van het geneesmiddel met cytochroom P450 en de meest voorkomende efflux- en opnametransporteiwitten, dus worden er geen interacties verwacht met geneesmiddelen die door deze systemen gemetaboliseerd of getransporteerd worden (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Skilarence wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen passende anticonceptie toepassen. In geval van maag- en darmproblemen die de effectiviteit van orale anticonceptiva kunnen verminderen, zijn aanvullende anticonceptiemethoden noodzakelijk (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dimethylfumaraat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Skilarence is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of dimethylfumaraat(-metabolieten) in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom is Skilarence gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen of dieren over de effecten van Skilarence op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Skilarence kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na de toediening van Skilarence kunnen duizeligheid en vermoeidheid optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die met Skilarence zijn waargenomen, zijn gastro-intestinale voorvallen, gevolgd door opvliegers en lymfopenie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Hier volgt een lijst van bijwerkingen die optraden bij patiënten die behandeld werden met Skilarence tijdens de klinische ontwikkeling van het geneesmiddel, ervaringen van na het op de markt brengen ervan en met Fumaderm, een verwant geneesmiddel dat dimethylfumaraat bevat samen met andere fumaarzuuresters.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd met gebruik van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Herpes zoster	Niet bekend**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfopenie Leukopenie Eosinofilie Leukocytose Acute lymfatische leukemie* Onomkeerbare pancytopenie*	Zeër vaak Zeër vaak Vaak Vaak Zeër zelden Zeër zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Paresthesie Duizeligheid* Progressieve multifocale leuko-encefalopathie	Vaak Vaak Soms Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Flushing (opvliegers)	Zeër vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree Opgezette buik Buikpijn Misselijkheid Braken Dyspepsie Verstopping Buikklachten Flatulentie	Zeër vaak Zeër vaak Zeër vaak Zeër vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Huid- en onderhuid aandoeningen	Erytheem Brandend gevoel op de huid Pruritus Allergische huidreactie	Vaak Vaak Vaak Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteïnurie Nierfalen Fanconi-syndroom*	Soms Niet bekend Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Warmtegevoel Asthenie	Vaak Vaak Vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Onderzoeken	Verhoogde leverenzymen Verhoogd serumcreatinine	Vaak Soms

*Aanvullende bijwerkingen gerapporteerd bij Fumaderm, een verwant geneesmiddel dat dimethylfumaraat samen met andere fumaarzuuresters bevat.

**Bijwerkingen gemeld tijdens postmarketingervaring.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maag-darmklachten

Uit gegevens van zowel het klinische fase III-onderzoek als uit de literatuur blijkt dat maag-darmstoornissen met producten die dimethylfumaraat bevatten het meest optreden tijdens de eerste 2 tot 3 maanden na het opstarten van de behandeling. Er kon geen duidelijk verband met de dosis en er konden geen risicofactoren voor het optreden van deze bijwerkingen worden vastgesteld. Diarree was een vaak voorkomende bijwerking (36,9%) bij de patiënten die Skilarence innamen en dit leidde tot de stopzetting van het geneesmiddel bij ongeveer 10% van de patiënten. Meer dan 90% van deze voorvallen van diarree was licht tot matig in ernst (zie rubriek 4.4).

De enige bijwerkingen die bij >5% van de patiënten tot staking van de behandeling hebben geleid, waren gastro-intestinale bijwerkingen. Raadpleeg rubriek 4.4 voor controleaanbevelingen en de klinische behandeling van bijwerkingen.

Flushing

Op basis van zowel observaties in het klinische fase III-onderzoek als gegevens uit de literatuur blijkt dat flushing het meest optreedt tijdens de eerste weken van de behandeling en geneigd is om na verloop van tijd af te zwakken. In het klinische onderzoek had in totaal 20,8% van de patiënten die Skilarence kregen, te maken met flushing. In de meeste gevallen was dit licht van aard (zie rubriek 4.4). Gepubliceerde klinische ervaring met producten die dimethylfumaraat bevatten, toont aan dat individuele episodes van flushing doorgaans aanvangen kort nadat de tabletten zijn ingenomen en na een paar uur verdwijnen.

Hematologische veranderingen

Uit gegevens van zowel het klinische fase III-onderzoek als uit de literatuur blijkt dat veranderingen in de hematologische parameters het meest optreden tijdens de eerste 3 maanden na het opstarten van de behandeling met dimethylfumaraat. Vooral in het klinische onderzoek was er een lichte daling van het gemiddelde aantal lymfocyten, die aanving tussen week 3 en 5 en een maximum bereikte in week 12, waarbij ongeveer een derde van de patiënten lymfocytenwaarden had die lager waren dan $1,0 \times 10^9/l$. De gemiddelde en mediane waarden van de lymfocyten bleven binnen de normale waarden tijdens het klinische onderzoek. In week 16 (einde van de behandeling) was er geen verdere afname van het aantal lymfocyten. In week 16 van de behandeling werden bij 13/175 (7,4%) van de patiënten lymfocytwaarden $<0,7 \times 10^9/l$ vastgesteld. Er werden alleen bloedmonsters voor klinische veiligheidslaboratoriumtests afgenomen bij follow-up bezoeken indien er tijdens het voorgaande bezoek afwijkingen waren. Gedurende de behandelingsvrije follow-up werden lymfocytwaarden waargenomen van $<0,7 \times 10^9/l$ bij 1/29 (3,5%) van de patiënten na 6 maanden en 0/28 (0%) na 12 maanden na beëindiging van de behandeling. Twaalf maanden na beëindiging van de behandeling hadden 3/28 (10,7%) van de patiënten lymfocytwaarden lager dan $1,0 \times 10^9/l$, wat 3/279 (1,1%) zou vertegenwoordigen van de patiënten die begonnen met Skilarence.

Voor het totale aantal leukocyten was er een duidelijke afname in week 12 van de behandeling. Daarna steeg het aantal weer langzaam rond week 16 (einde van de behandeling). Twaalf maanden na het stoppen van de behandeling lagen de waarden van alle patiënten hoger dan $3,0 \times 10^9/l$.

Al in week 3 was er een tijdelijke stijging van de gemiddelde waarden van de eosinofielen met een maximum in week 5 en 8. In week 16 bedroegen de waarden opnieuw hetzelfde als bij de baseline.

Voor controleaanbevelingen en de klinische behandeling van hematologische bijwerkingen, zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomatische behandeling is geïndiceerd in het geval van overdosering. Er is geen specifiek antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX07

Werkingsmechanisme

De ontstekingsremmende en immunomodulerende effecten van dimethylfumaraat en zijn metabooliet monomethylfumaraat zijn niet volledig verklaard, maar zijn vermoedelijk hoofdzakelijk het gevolg van de interactie met het intracellulair gereduceerde glutathion van cellen die rechtstreeks betrokken zijn bij de pathogenese van psoriasis. Deze interactie met glutathion leidt tot de remming van translocatie in de kern en de transcriptionele activiteit van de nucleaire factor kappa licht keten enhancer van geactiveerde B-cellen (NF- κ B).

De hoofdactiviteit van dimethylfumaraat en monomethylfumaraat wordt als immunomodulerend beschouwd, leidend tot een verschuiving in T-helpercellen (Th) van het Th1- en Th17-profiel naar een Th2-fenotype. De inflammatoire cytokineproductie is verminderd met inductie van pro-apoptotische voorvallen, remming van keratinocytenproliferatie, verminderde expressie van adhesiemoleculen, en verminderd inflammatoir infiltraat in psoriatische plaques.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Skilarence werd beoordeeld in één dubbelblind, 3-armig- placebo- en actieve comparator-gecontroleerd fase III-onderzoek (1102) bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis (Studie 1102). Er werden 704 patiënten gerandomiseerd naar Skilarence, een actieve comparator (Fumaderm, een combinatieproduct met hetzelfde gehalte aan dimethylfumaraat plus 3-mono-ethyl-fumaraatzouten) en placebo, in een verhouding van 2:2:1. De patiënten startten de behandeling met tabletten met 30 mg/dag dimethylfumaraat of placebo, en titreerden opwaarts naar maximaal 720 mg/dag in beide actieve behandelgroepen, zoals beschreven in rubriek 4.2. Indien succes met de behandeling werd waargenomen voordat de maximale dosis van 720 mg/dag dimethylfumaraat werd bereikt, was er geen verdere dosisverhoging nodig en werd de dosering gestaag verlaagd tot een individuele onderhoudsdosis. In geval van individuele intolerantie voor de verhoogde dosering tijdens week 4 tot 16, moest de patiënt naar de laatste getolereerde dosis sinds de start van week 4 worden teruggebracht, die moest worden gehandhaafd tot het einde van de behandelperiode (week 16). De patiënten werden gedurende maximaal 16 weken behandeld, en er waren follow-upbezoeken gepland gedurende 12 maanden na stopzetting van de behandeling.

De demografische en baseline karakteristieken waren evenwichtig verdeeld over de behandelgroepen. Van de 699 patiënten waren de meesten blank (99%) en man (65%), en was de gemiddelde leeftijd 44 jaar. De meeste patiënten (91%) waren <65 jaar oud. De meeste patiënten hadden matige psoriasis gebaseerd op de Psoriasis Area and Severity Index (PASI) en de Physician's Global Assessment (PGA) bij de baseline: de gemiddelde PASI-score bij de baseline was 16,35 en 60% van de patiënten

scoorde als matig op de PGA. De meerderheid van de patiënten meldde een “zeer grote” of “extreem grote” invloed van psoriasis op hun leven gebaseerd op de Dermatology Life Quality Index (DLQI), met een gemiddelde DLQI-score van 11,5.

Na 16 weken behandeling werd Skilarence superieur bevonden aan de placebo ($p < 0,0001$) op basis van PASI 75 en een PGA-score van schoon of bijna schoon en non-inferieur (gebruik makend van een non-inferioriteitsmarge van -15%) aan de actieve comparator ($p < 0,0003$) op basis van PASI 75.

Samenvatting van klinische werkzaamheid na 16 weken behandeling in onderzoek 1102

Beoordeling	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
Superioriteit testen vs. placebo			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-waarde	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Tweezijdige 99,24% BI	10,7, 33,7 ^a	13,5, 36,6 ^a	
PGA-score 'schoon' of 'bijna schoon', n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
p-waarde	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Tweezijdige 99,24% BI	9,0, 31,0 ^a	13,3, 35,5 ^a	
	Skilarence N=267	Fumaderm N=273	
Non-inferioriteit van Skilarence vs. Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
p-waarde		0,0003 ^b	
Eenzijdige 97,5% herhaalde BI (onderlimiet)		-11,6 ^b	
PGA-score schoon of bijna schoon, n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
p-waarde		0,0007 ^b	
Eenzijdige 97,5% herhaalde BI (onderlimiet)		-13,0 ^b	

Fumaderm = Actieve comparator, een combinatieproduct met hetzelfde gehalte aan dimethylfumaraat plus 3-mono-ethylwaterstoffumaraatzouten; n=aantal patiënten met beschikbare data; N=aantal patiënten in de populatie; PASI= Psoriasis Area Severity Index; PGA= Physician's Global Assessment; ^a=Superioriteit van Skilarence vs. placebo met een verschil van 22,2% voor PASI 75 en 20,0% voor PGA-score schoon of bijna schoon, superioriteit van Fumaderm vs. placebo met een verschil van 25,0% voor PASI 75 en 24,4% voor PGA-score schoon of bijna schoon; ^b Non-inferioriteit van Skilarence vs. Fumaderm met een verschil van -2,8% voor PASI 75 en -4,4% voor PGA-score schoon of bijna schoon.

Er was al in week 3 een trend in het werkzaamheidseindpunt van de gemiddelde procentuele verandering van de PASI-score ten opzichte van de baseline (-11,8%), wat wijst op een begin van een klinische respons op Skilarence die in vergelijking met de placebo statistisch significant is geworden rond week 8 (-30,9%). Verdere verbetering is opgemerkt rond week 16 (-50,8%).

De voordelen van de behandeling met Skilarence werden ook bekrachtigd met door de patiënten zelf opgemerkte verbeteringen van de levenskwaliteit. In week 16 hadden de patiënten die met Skilarence waren behandeld een lagere gemiddelde DLQI in vergelijking met de placebo (5,4 vs. 8,8).

Het reboundeffect (gedefinieerd als verergering van >125% van de baseline PASI-waarde) werd beoordeeld 2 maanden na stopzetting van de behandeling en bleek geen klinisch probleem te zijn met fumaarzuuresters, aangezien het bij zeer weinig patiënten gedocumenteerd was (Skilarence 1,1% en actieve comparator 2,2%, vergeleken met 9,3% in de placebogroep).

Behoud van werkzaamheid is waargenomen tijdens langdurige behandeling met producten die dimethylfumaraat bevatten. In de farmacokinetische en klinische onderzoeken bleken de systemische blootstelling, werkzaamheid en veiligheid van Skilarence vergelijkbaar te zijn met de actieve comparator die dimethylfumaraat bevatte. Dus is het redelijkerwijs te verwachten dat de werkzaamheid van Skilarence op lange termijn ook vergelijkbaar zal zijn met producten die dimethylfumaraat bevatten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Skilarence in alle subgroepen van pediatrische patiënten met psoriasis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt dimethylfumaraat niet gedetecteerd in het plasma doordat het door esterasen snel wordt gehydrolyseerd naar zijn actieve metaboliet monomethylfumaraat. Na orale toediening van één tablet van 120 mg Skilarence bij gezonde proefpersonen, bereikte monomethylfumaraat piekplasmaconcentraties van ongeveer 1.325 ng/ml en 1.311 ng/ml in respectievelijk nuchtere of niet-nuchtere toestand. Inname van Skilarence met voedsel vertraagde de $t_{\max}$ van monomethylfumaraat van 3,5 tot 9,0 uur.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van monomethylfumaraat is ongeveer 50%. Dimethylfumaraat vertoont geen bindingsaffiniteit aan serumeiwitten wat verder kan bijdragen aan zijn snelle eliminatie uit de bloedsomloop.

Biotransformatie

De biotransformatie van dimethylfumaraat verloopt niet via cytochroom P450-iso-enzymen. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat monomethylfumaraat in de therapeutische dosis geen cytochroom P450-enzymen remt of induceert. Het is geen substraat of remmer van P-glycoproteïne en geen remmer van de meest voorkomende efflux- en opnametransporteiwitten. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat dimethylfumaraat in therapeutische dosis CYP3A4/5 en BCRP niet remt en een zwakke remmer van P-glycoproteïne is.

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat hydrolyse van dimethylfumaraat naar monomethylfumaraat snel gebeurt bij pH 8 (pH in de dunne darm), maar niet bij pH 1 (pH in de maag). Een deel van het totale dimethylfumaraat wordt gehydrolyseerd door esterasen en de alkalische omgeving van de dunne darm, terwijl het resterende deel in het poortaderbloed binnengaat. Verdere onderzoeken hebben aangetoond dat dimethylfumaraat (en in mindere mate monomethylfumaraat) gedeeltelijk reageert met gereduceerd glutathion om een glutathion-adduct te vormen. Deze adducten werden gedetecteerd tijdens dierproeven in het darmslijmvlies van ratten en in mindere mate in het poortaderbloed. Ongeconjugerd dimethylfumaraat kan echter niet worden gedetecteerd in het plasma van dieren of psoriatische patiënten na orale toediening. Daarentegen kan ongeconjugerd monomethylfumaraat wel gedetecteerd worden in het plasma. Verder metabolisme gebeurt via oxidatie via de tricarboxylzuurcyclus, wat kooldioxide en water vormt.

Eliminatie

Uitademing van CO₂ als gevolg van het metabolisme van monomethylfumaraat is de primaire eliminatieweg; slechts kleine hoeveelheden intact monomethylfumaraat worden via de urine of de feces uitgescheiden. Het gedeelte dimethylfumaraat dat reageert met glutathion, een glutathion-adduct vormend, wordt verder gemetaboliseerd naar zijn mercaptuurzuur, dat in de urine wordt uitgescheiden.

De schijnbare terminale halfwaardetijd van monomethylfumaraat is ongeveer 2 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Ondanks de hoge variabiliteit tussen de proefpersonen was de blootstelling gemeten als AUC en $C_{\max}$ over het algemeen dosisafhankelijk na een enkelvoudige toediening van 4 x 30 mg

dimethylfumaraatabletten (totale dosis van 120 mg) en 2 x 120 mg dimethylfumaraatabletten (totale dosis van 240 mg).

Nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Omdat eliminatie via de nieren een kleine rol speelt bij de totale klaring uit plasma, is het onwaarschijnlijk dat de nierfunctiestoornis de farmacokinetische karakteristieken van Skilarence kan beïnvloeden (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien dimethylfumaraat gemetaboliseerd wordt door esterasen en het alkalische milieu van de dunne darm zonder betrokkenheid van cytochroom P450, wordt niet verwacht dat de leverfunctiestoornis een invloed op de blootstelling zal hebben (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit.

Toxicologie

De nier werd geïdentificeerd als een belangrijk doelorgaan van toxiciteit in niet-klinische onderzoeken. Renale bevindingen bij honden omvatten minimale tot matige tubulushypertrofie, verhoogde incidentie en graad van ernst van vacuolevorming in niertubuluscellen en minimale tot milde tubulusdegeneratie, die als toxicologisch relevant werden beschouwd. Het niveau zonder waarneembaar schadelijk effect (NOAEL) na 3 maanden behandeling bedroeg 30 mg/kg/dag, wat overeenstemt met 2,9-voudige en 9,5-voudige humane systemische blootstelling aan de hoogste aanbevolen dosis (720 mg/dag), respectievelijk als AUC- en C_{max} -waarden.

Reproductietoxiciteit

Er werden geen vruchtbaarheidsonderzoeken of onderzoeken naar de pre- en postnatale ontwikkeling uitgevoerd met Skilarence.

Er werden geen effecten op foetaal gewicht of misvormingen toegeschreven aan de toediening van dimethylfumaraat aan het moederdier tijdens het onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten. Er was echter wel een verhoogd aantal foetussen met de variaties “boventallige leverkwab” en “abnormale iliacale uitlijning” met toxische doses voor het moederdier. De NOAEL-waarde voor maternale en embryo-foetale toxiciteit was 40 mg/kg/dag wat overeenstemt met 0,2-voudige en 2,0-voudige humane systemische blootstelling aan de hoogste aanbevolen dosis (720 mg/dag), respectievelijk als AUC- en C_{max} -waarden.

Van dimethylfumaraat is aangetoond dat het de placentamembraan passeert tot in het foetale bloed bij ratten.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd voor Skilarence. Op basis van beschikbare gegevens die erop wijzen dat fumaarzuuresters de cellulaire routes in verband met de ontwikkeling van niertumoren kunnen activeren, kan een eventuele tumorverwekkende werking van exogeen toegediend dimethylfumaraat op de nieren niet worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Skilarence 30 mg en 120 mg maagsapresistente tabletten

Kern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat

Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten

Omhulling

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)
Talk
Tri-ethylcitraat
Titaniumdioxide (E171)
Simeticon

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

Omhulling

Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1)
Talk
Tri-ethylcitraat
Titaniumdioxide (E171)
Simeticon
Indigokarmijn (E132)
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten

42, 70 en 210 maagsapresistente tabletten in PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen.

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 en 400 maagsapresistente tabletten in PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juni 2017
Datum van laatste verlenging: 21 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Skilarence in elke lidstaat dient de vergunninghouder voor het in de handel brengen (VHB) het met de nationale bevoegde autoriteit eens zijn over de inhoud en het format van het educatieve programma, inclusief de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma.

De doelen van het educatieve programma zijn het informeren van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over het risico van ernstige infecties, vooral opportunistische infecties zoals progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), en om begeleiding te bieden bij het monitoren van afwijkende aantallen lymfocyten en leukocyten.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Skilarence op de markt gebracht wordt, professionals in de gezondheidszorg die naar verwachting Skilarence voorschrijven en verstrekken, toegang hebben tot het volgende educatieve pakket.

- **De handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** zal de volgende hoofdelementen bevatten:
 - Relevante informatie over PML (bv. ernst, frequentie, tijd tot begin, omkeerbaarheid van de bijwerking indien van toepassing)
 - Details van de populatie met verhoogd risico van PML
 - Details over hoe het risico van PML geminimaliseerd kan worden door gepaste controle en behandeling, inclusief controle van lymfocyt- en leukocytaantallen middels hematologisch laboratoriumonderzoek voorafgaand en tijdens de behandeling, en criteria voor stopzetting van de behandeling
 - Belangrijke boodschappen die bij de begeleiding van patiënten moeten worden overgebracht

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING - SKILARENCE 30 mg MAAGSAPRESISTENTE TABLETTEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten
dimethylfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 30 mg dimethylfumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

42 maagsapresistente tabletten.
70 maagsapresistente tabletten.
210 maagsapresistente tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De tablet niet pletten, breken, oplossen of fijnkauwen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

skilarence 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING - SKILARENCE 30 mg MAAGSAPRESISTENTE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten
dimethylfumaraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Almirall

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING - SKILARENCE 120 mg MAAGSAPRESISTENTE TABLETTEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten
dimethylfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 120 mg dimethylfumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

40 maagsapresistente tabletten
70 maagsapresistente tabletten
90 maagsapresistente tabletten
100 maagsapresistente tabletten
120 maagsapresistente tabletten
180 maagsapresistente tabletten
200 maagsapresistente tabletten
240 maagsapresistente tabletten
300 maagsapresistente tabletten
360 maagsapresistente tabletten
400 maagsapresistente tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De tablet niet pletten, breken, oplossen of fijnkauwen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

skilarence 120 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING - SKILARENCE 120 mg MAAGSAPRESISTENTE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten
Dimethylfumaraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Almirall

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt
Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten
dimethylfumaraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Skilarence en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Skilarence en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Skilarence?

Skilarence is een geneesmiddel dat de werkzame stof dimethylfumaraat bevat. Dimethylfumaraat werkt in op de cellen van het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam). Het verandert de werking van het immuunsysteem door de aanmaak van bepaalde stoffen te verminderen die een rol spelen bij het veroorzaken van psoriasis.

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. Psoriasis is een aandoening die verdikte, ontstoken, rode gebieden op de huid veroorzaakt, die vaak bedekt zijn met zilverachtige schubben.

De reactie op dit middel kan doorgaans al in week 3 worden opgemerkt en verbetert na verloop van tijd. Uit de ervaring met soortgelijke producten die dimethylfumaraat bevatten, blijkt dat het behandelingsvoordeel tot minstens 24 maanden kan duren.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor dimethylfumaraat of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ernstige problemen met uw maag of darmen.
- U heeft ernstige lever- of nierproblemen.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Controle

Dit middel kan problemen met uw bloed, lever of nieren veroorzaken. U zal bloed- en urineonderzoeken krijgen vóór de behandeling en ook regelmatig tijdens uw behandeling. Dat gebeurt

om te voorkomen dat u zulke complicaties krijgt en om er zeker van te zijn dat u dit geneesmiddel kunt blijven innemen. Afhankelijk van de resultaten van deze bloed- en urineonderzoeken kan uw arts besluiten om de dosis Skilarence volgens het aanbevolen schema (zie rubriek 3) te verhogen, uw bestaande dosis aan te houden, uw dosis van dit middel te verlagen of de behandeling helemaal stop te zetten.

Infecties

Witte bloedcellen helpen uw lichaam om infecties te bestrijden. Dit middel kan het aantal witte bloedcellen verminderen. Neem contact op met uw arts als u denkt dat u misschien een infectie heeft. De verschijnselen hiervan zijn koorts, pijn, pijnlijke spieren, hoofdpijn, verlies van eetlust en een algemeen gevoel van zwakte. Als u een ernstige infectie heeft voordat u met de behandeling met dit middel begint, of tijdens de behandeling, kan uw arts u aanraden om dit middel niet in te nemen totdat de infectie verdwenen is.

Maag-darmaandoeningen

Vertel het uw arts als u problemen heeft of heeft gehad met uw maag of darmen. Uw arts zal u adviseren over de zorg die u nodig heeft tijdens de behandeling met dit middel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen en jongeren tot 18 jaar mogen dit geneesmiddel niet gebruiken omdat het in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Skilarence nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Vertel het vooral aan uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

- **Dimethylfumaraat of andere fumaraten.** De werkzame stof in dit middel, dimethylfumaraat, wordt ook gebruikt in andere geneesmiddelen zoals tabletten, zalven en baden. U moet het gebruik van andere producten die fumaraten bevatten vermijden, om te voorkomen dat u te veel binnenkrijgt.
- **Andere geneesmiddelen voor de behandeling van psoriasis,** zoals methotrexaat, retinoïden, psoralenen, ciclosporine, of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden (zoals geneesmiddelen die zorgen dat uw immuunsysteem minder hard werkt of geneesmiddelen tegen kanker). Een combinatie van deze geneesmiddelen met dit middel kan de kans op bijwerkingen op uw immuunsysteem verhogen.
- **Andere geneesmiddelen die uw nierfunctie kunnen beïnvloeden,** zoals methotrexaat of ciclosporine (gebruikt om psoriasis te behandelen), aminoglycosiden (gebruikt om infecties te behandelen), diuretica (waardoor u meer urine gaat produceren), niet-steroidale ontstekingsremmers (gebruikt om pijn te behandelen) of lithium (gebruikt voor bipolaire stoornis en depressie). Als u deze geneesmiddelen samen met dit middel inneemt, kan dat de kans op bijwerkingen op uw nieren verhogen.

Als u ernstige of langdurige diarree krijgt door uw gebruik van dit middel, is het mogelijk dat andere geneesmiddelen niet zo goed werken als ze zouden moeten. Bespreek in dat geval de diarree met uw arts. Dat is vooral belangrijk als u de anticonceptiepil (de pil) gebruikt, omdat de werking van de anticonceptiepil verminderd kan zijn en u misschien andere voorbehoedsmiddelen daarnaast moet gebruiken om een zwangerschap te voorkomen. Zie de instructies in de bijsluiter van de anticonceptiepil die u gebruikt.

Als u een vaccinatie nodig heeft, neem dan contact op met uw arts. Bepaalde soorten vaccins (levende vaccins) kunnen een infectie veroorzaken als ze toegediend worden tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts kan u zeggen wat het beste is voor u.

Waarop moet u letten met alcohol?

Vermijd sterk alcoholische dranken (meer dan 50 ml drank met meer dan 30 volumeprocent alcohol) tijdens de behandeling met dit middel, omdat alcohol invloed kan hebben op de werking van dit geneesmiddel. Dit kan maag- en darmproblemen veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent of probeert om zwanger te worden, omdat dit middel uw baby schade kan berokkenen. Gebruik doeltreffende voorbehoedsmiddelen om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met dit middel (zie ook “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” hierboven). Raadpleeg uw arts in geval van maag- en darmproblemen waardoor de anticonceptiepil mogelijk minder goed werkt. Uw arts kan u advies geven over welke voorbehoedsmiddelen u daarnaast kunt gebruiken.

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met dit middel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan een kleine invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. U kan zich duizelig of moe voelen na de inname van dit middel. Als dat zich voordoet, moet u voorzichtig zijn als u autorijdt of machines bedient.

Skilarence bevat lactose

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Skilarence bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosis

Uw arts zal uw behandeling opstarten met een lage dosis Skilarence door gebruik te maken van tabletten van 30 mg. Dat helpt uw lichaam om aan het geneesmiddel gewend te raken en om de kans op bijwerkingen te beperken, zoals maag- en darmklachten. De dosis zal elke week met 30 mg verhoogd worden zoals getoond in de onderstaande tabel. Als u een dosis heeft bereikt van 120 mg Skilarence per dag, meestal vanaf week 4, kunt u voor het gemak overschakelen op tabletten van 120 mg. Als u van tabletten van 30 mg overschakelt op tabletten van 120 mg, zorg dan dat u de juiste tablet en dosering gebruikt.

Behandelweek	Sterkte tablet	Hoeveel tabletten moet u overdag innemen?			Aantal tabletten per dag	Totale dagelijkse dosis
		Ontbijt	Middag-eten	Avond-eten		
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

Uw arts zal controleren hoe goed uw aandoening verbetert nadat u met het innemen van dit middel bent gestart en zal controleren op bijwerkingen. Als u ernstige bijwerkingen krijgt na een verhoging van de dosis, kan uw arts aanraden om tijdelijk terug te gaan naar de laatste dosis. Als de bijwerkingen niet zo hinderlijk zijn, wordt uw dosis verhoogd tot uw aandoening goed onder controle is. Mogelijk heeft u de in de bovenstaande tabel getoonde maximale dosis van 720 mg per dag niet nodig. Nadat uw aandoening voldoende is verbeterd, zal uw arts nadenken over hoe de dagelijkse dosis Skilarence geleidelijk aan te verminderen tot de dosis die u nodig heeft om uw verbetering op hetzelfde niveau te houden.

Wijze van toediening

Slik de Skilarence-tabletten in hun geheel met wat vloeistof. Neem uw tablet(ten) in tijdens of onmiddellijk na een maaltijd. U mag de tabletten niet pletten, breken, oplossen of erop kauwen, omdat ze een speciaal buitenlaagje hebben dat maagirritatie helpt voorkomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u denkt dat u te veel Skilarence-tabletten heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in en blijf het geneesmiddel gebruiken precies zoals in deze bijsluiter beschreven staat of precies zoals overeengekomen met uw arts. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige van deze bijwerkingen, zoals het rood worden van het gezicht of het lichaam (flushing of opvliegers), diarree, maagklachten en misselijkheid, verbeteren meestal als u verdergaat met de behandeling.

De ernstigste bijwerkingen die kunnen optreden met dit middel zijn allergische reacties of overgevoeligheidsreacties; nierfalen, een nieraandoening met de naam Fanconi-syndroom of een ernstige herseninfectie met de naam progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Het is niet bekend hoe vaak deze bijwerkingen optreden. Voor de verschijnselen, zie hieronder.

Allergische reacties of overgevoeligheidsreacties

Allergische of overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam, maar kunnen zeer ernstig zijn. Het rood worden van het gezicht of lichaam (blozen) is een zeer vaak voorkomende bijwerking die bij meer dan 1 op de 10 gebruikers optreedt. Echter, als u gaat blozen en u krijgt een van de volgende symptomen:

- piepende ademhaling, problemen met ademen of kortademigheid,
- opzwellen van het gezicht, lippen, mond of tong,

stop dan met dit middel en bel direct een arts.

Herseninfectie met de naam PML

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een zeldzame, maar ernstige herseninfectie die kan leiden tot een ernstige handicap of de dood. Als u een nieuwe of erger wordende zwakte aan één kant van het lichaam; onhandigheid; veranderingen in het gezichtsvermogen, het denken of het geheugen; verwardheid; of veranderingen in uw persoonlijkheid opmerkt die meerdere dagen duren, stop dan met het innemen van dit middel en neem direct contact op met uw arts.

Fanconi-syndroom

Het Fanconi-syndroom is een zeldzame, maar ernstige nieraandoening die kan optreden met dit middel. Als u opmerkt dat u meer (of vaker) plast, meer dorst heeft en meer drinkt dan normaal, als uw spieren zwakker lijken, als u een bot breekt of als u gewoon last van kwaaltjes of pijn heeft, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts zodat dit verder onderzocht kan worden.

Neem contact op met uw arts als u één van de volgende bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

- daling van de hoeveelheid witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd (lymfopenie)
- daling van de hoeveelheid van alle witte bloedcellen (leukopenie)
- rood worden van het gezicht of het lichaam (flushing of opvliegers)
- diarree
- opgeblazen gevoel, maagpijn of maagkrampen
- misselijkheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers)

- verhoging van de hoeveelheid van alle witte bloedcellen (leukocytose)
- verhoging van de hoeveelheid bepaalde witte bloedcellen die eosinofielen worden genoemd
- verhoging van bepaalde enzymen in het bloed (gebruikt om de gezondheid van uw lever te controleren)
- braken
- verstopping
- winderigheid (flatulentie), maagklachten, indigestie (verstoorde spijsvertering)
- verminderde eetlust
- hoofdpijn
- vermoeid gevoel
- zwakte
- warmtegevoel
- abnormale gewaarwordingen in de huid, zoals jeuk, een brandend gevoel, prikkend gevoel, kietelen of tintelingen
- roze of rode vlekken op de huid (erytheem)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- duizeligheid
- overmatig eiwit in de urine (proteïnurie)
- verhoging van het serumcreatinine (een stof in het bloed die gebruikt wordt om te meten hoe goed uw nieren werken)

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- allergische huidreactie

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- acute lymfatische leukemie (een vorm van bloedkanker)
- daling in hoeveelheid van alle soorten bloedcellen (pancytopenie)

Frequentie niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- vlekken en blaasjes op de huid met jeuk en pijn (gordelroos)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel

- De werkzame stof in dit middel is dimethylfumaraat. Eén tablet bevat 30 mg dimethylfumaraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natrium croscarmellose, colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat, methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1), talk, tri-ethylcitraat, titaniumdioxide (E171) en simeticon.

Hoe ziet Skilarence 30 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Skilarence 30 mg is een witte, ronde tablet met een doorsnede van ongeveer 6,8 mm.

Skilarence 30 mg is beschikbaar in verpakkingen met 42, 70 en 210 maagsapresistente tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. De tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten dimethylfumaraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Skilarence en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Skilarence en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Skilarence?

Skilarence is een geneesmiddel dat de werkzame stof dimethylfumaraat bevat. Dimethylfumaraat werkt in op de cellen van het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam). Het verandert de werking van het immuunsysteem door de aanmaak van bepaalde stoffen te verminderen die een rol spelen bij het veroorzaken van psoriasis.

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. Psoriasis is een aandoening die verdikte, ontstoken, rode gebieden op de huid veroorzaakt, die vaak bedekt zijn met zilverachtige schubben.

De reactie op dit middel kan doorgaans al in week 3 worden opgemerkt en verbetert na verloop van tijd. Uit de ervaring met soortgelijke producten die dimethylfumaraat bevatten, blijkt dat het behandelingsvoordeel tot minstens 24 maanden kan duren.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor dimethylfumaraat of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ernstige problemen met uw maag of darmen.
- U heeft ernstige lever- of nierproblemen.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Controle

Dit middel kan problemen met uw bloed, lever of nieren veroorzaken. U zal bloed- en urineonderzoeken krijgen vóór de behandeling en ook regelmatig tijdens uw behandeling. Dat gebeurt

om te voorkomen dat u zulke complicaties krijgt en om er zeker van te zijn dat u dit geneesmiddel kunt blijven innemen. Afhankelijk van de resultaten van deze bloed- en urineonderzoeken kan uw arts ertoe besluiten om de dosis Skilarence volgens het aanbevolen schema (zie rubriek 3) te verhogen, uw bestaande dosis aan te houden, uw dosis van dit middel te verlagen of de behandeling helemaal stop te zetten.

Infecties

Witte bloedcellen helpen uw lichaam om infecties te bestrijden. Dit middel kan het aantal witte bloedcellen verminderen. Neem contact op met uw arts als u denkt dat u misschien een infectie heeft. De verschijnselen hiervan zijn koorts, pijn, pijnlijke spieren, hoofdpijn, verlies van eetlust en een algemeen gevoel van zwakte. Als u een ernstige infectie heeft voordat u met de behandeling met dit middel begint, of tijdens de behandeling, kan uw arts u aanraden om dit middel niet in te nemen totdat de infectie verdwenen is.

Maag-darmaandoeningen

Vertel het uw arts als u problemen heeft of heeft gehad met uw maag of darmen. Uw arts zal u adviseren over de zorg die u nodig heeft tijdens de behandeling met dit middel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen en jongeren tot 18 jaar mogen dit geneesmiddel niet gebruiken omdat het in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Skilarence nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Vertel het vooral aan uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

- **Dimethylfumaraat of andere fumaraten.** De werkzame stof in dit middel, dimethylfumaraat, wordt ook gebruikt in andere geneesmiddelen zoals tabletten, zalven en baden. U moet het gebruik van andere producten die fumaraten bevatten, vermijden om te voorkomen dat u te veel binnenkrijgt.
- **Andere geneesmiddelen voor de behandeling van psoriasis,** zoals methotrexaat, retinoïden, psoralenen, ciclosporine, of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden (zoals geneesmiddelen die zorgen dat uw immuunsysteem minder hard werkt of geneesmiddelen tegen kanker). Een combinatie van deze geneesmiddelen met dit middel kan de kans op bijwerkingen op uw immuunsysteem verhogen.
- **Andere geneesmiddelen die uw nierfunctie kunnen beïnvloeden,** zoals methotrexaat of ciclosporine (gebruikt om psoriasis te behandelen), aminoglycosiden (gebruikt om infecties te behandelen), diuretica (waardoor u meer urine gaat produceren), niet-steroidale ontstekingsremmers (gebruikt om pijn te behandelen) of lithium (gebruikt voor bipolaire stoornis en depressie). Als u deze geneesmiddelen samen met dit middel inneemt, kan dat de kans op bijwerkingen op uw nieren verhogen.

Als u ernstige of langdurige diarree krijgt door uw gebruik van dit middel, is het mogelijk dat andere geneesmiddelen niet zo goed werken als ze zouden moeten. Bespreek in dat geval de diarree met uw arts. Dat is vooral belangrijk als u de anticonceptiepil (de pil) gebruikt, omdat de werking van de anticonceptiepil verminderd kan zijn en u misschien andere voorbehoedsmiddelen daarnaast moet gebruiken om een zwangerschap te voorkomen. Zie de instructies in de bijsluiter van de anticonceptiepil die u gebruikt.

Als u een vaccinatie nodig heeft, neem dan contact op met uw arts. Bepaalde soorten vaccins (levende vaccins) kunnen een infectie veroorzaken als ze toegediend worden tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts kan u zeggen wat het beste is voor u.

Waarop moet u letten met alcohol?

Vermijd sterk alcoholische dranken (meer dan 50 ml drank met meer dan 30 volumeprocent alcohol) tijdens de behandeling met dit middel, omdat alcohol invloed kan hebben op de werking van dit geneesmiddel. Dit kan maag- en darmproblemen veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent of probeert om zwanger te worden, omdat dit middel uw baby schade kan berokkenen. Gebruik doeltreffende voorbehoedsmiddelen om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met dit middel (zie ook “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” hierboven). Raadpleeg uw arts in geval van maag- en darmproblemen waardoor de anticonceptiepil mogelijk minder goed werkt. Uw arts kan u advies geven over welke voorbehoedsmiddelen u daarnaast kunt gebruiken.

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met dit middel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan een kleine invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. U kan zich duizelig of moe voelen na de inname van dit middel. Als dat zich voordoet, moet u voorzichtig zijn als u autorijdt of machines bedient.

Skilarence bevat lactose

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Skilarence bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosis

Uw arts zal uw behandeling opstarten met een lage dosis Skilarence door gebruik te maken van tabletten van 30 mg. Dat helpt uw lichaam om aan het geneesmiddel gewend te raken en om de kans op bijwerkingen te beperken, zoals maag- en darmklachten. De dosis zal elke week met 30 mg verhoogd worden zoals getoond in de onderstaande tabel. Als u een dosis heeft bereikt van 120 mg Skilarence per dag, meestal vanaf week 4, kunt u voor het gemak overschakelen op tabletten van 120 mg. Als u van tabletten van 30 mg overschakelt op tabletten van 120 mg, zorg er dan voor dat u

de juiste tablet en dosering gebruikt.

Behandelweek	Sterkte tablet	Hoeveel tabletten moet u overdag innemen?			Aantal tabletten per dag	Totale dagelijkse dosis
		Ontbijt	Middag-eten	Avond-eten		
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

Uw arts zal controleren hoe goed uw aandoening verbetert nadat u met het innemen van dit middel bent gestart en zal controleren op bijwerkingen. Als u ernstige bijwerkingen krijgt na een verhoging van de dosis, kan uw arts aanraden om tijdelijk terug te gaan naar de laatste dosis. Als de bijwerkingen niet zo hinderlijk zijn, wordt uw dosis verhoogd tot uw toestand goed onder controle is. Mogelijk heeft u de in de bovenstaande tabel getoonde maximale dosis van 720 mg per dag niet nodig. Nadat uw aandoening voldoende is verbeterd, zal uw arts nadenken over hoe de dagelijkse dosis Skilarence geleidelijk aan te verminderen tot de dosis die u nodig heeft om uw verbetering op hetzelfde niveau te houden.

Wijze van toediening

Slik de Skilarence-tabletten in hun geheel met wat vloeistof. Neem uw tablet(ten) in tijdens of onmiddellijk na een maaltijd. U mag de tabletten niet pletten, breken, oplossen of erop kauwen, omdat ze een speciaal buitenlaagje hebben dat maagirritatie helpt voorkomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u denkt dat u te veel Skilarence-tabletten heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in en blijf het geneesmiddel gebruiken precies zoals in deze bijsluiter beschreven staat of precies zoals overeengekomen met uw arts. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige van deze bijwerkingen, zoals het rood worden van het gezicht of het lichaam (flushing of opvliegers), diarree, maagklachten en misselijkheid, verbeteren meestal als u verder gaat

met de behandeling.

De ernstigste bijwerkingen die kunnen optreden met dit middel zijn allergische reacties of overgevoeligheidsreacties; nierfalen of een nieraandoening met de naam Fanconi-syndroom of een ernstige herseninfectie met de naam progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Het is niet bekend hoe vaak deze bijwerkingen optreden. Voor de verschijnselen, zie hieronder.

Allergische reacties of overgevoeligheidsreacties

Allergische of overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam maar kunnen zeer ernstig zijn. Het rood worden van het gezicht of lichaam (blozen) is een zeer vaak voorkomende bijwerking die bij meer dan 1 op de 10 gebruikers optreedt. Echter, als u gaat blozen en u krijgt een van de volgende symptomen:

- piepende ademhaling, problemen met ademen of kortademigheid,
- opzwellen van het gezicht, lippen, mond of tong,

stop dan met dit middel en bel direct een arts.

Herseninfectie met de naam PML

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een zeldzame, maar ernstige herseninfectie die kan leiden tot een ernstige handicap of de dood. Als u een nieuwe of erger wordende zwakte aan één kant van het lichaam; onhandigheid; veranderingen in het gezichtsvermogen, het denken of het geheugen; verwardheid; of veranderingen in uw persoonlijkheid opmerkt die meerdere dagen duren, stop dan met het innemen van dit middel en neem direct contact op met uw arts.

Fanconi-syndroom

Het Fanconi-syndroom is een zeldzame, maar ernstige nieraandoening die kan optreden met dit middel. Als u opmerkt dat u meer (of vaker) plast, meer dorst heeft en meer drinkt dan normaal, als uw spieren zwakker lijken, als u een bot breekt, of als u gewoon last van kwaaltjes of pijn heeft, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts zodat dit verder onderzocht kan worden.

Neem contact op met uw arts als u één van de volgende bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

- daling van de hoeveelheid witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd (lymfopenie)
- daling van de hoeveelheid van alle witte bloedcellen (leukopenie)
- rood worden van het gezicht of het lichaam (flushing of opvliegers)
- diarree
- opgeblazen gevoel, maagpijn of maagkrampen
- misselijkheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers)

- verhoging van de hoeveelheid van alle witte bloedcellen (leukocytose)
- verhoging van de hoeveelheid bepaalde witte bloedcellen die eosinofielen worden genoemd
- verhoging van bepaalde enzymen in het bloed (gebruikt om de gezondheid van uw lever te controleren)
- braken
- verstopping
- winderigheid (flatulentie), maagklachten, indigestie (verstoorde spijsvertering)
- verminderde eetlust
- hoofdpijn
- vermoeid gevoel
- zwakte
- warmtegevoel
- abnormale gewaarwordingen van de huid, zoals jeuk, een brandend gevoel, prikkend gevoel, kietelen of tintelingen
- roze of rode vlekken op de huid (erytheem)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- duizeligheid
- overmatig eiwit in de urine (proteïnurie)
- verhoging van het serumcreatinine (een stof in het bloed die gebruikt wordt om te meten hoe goed uw nieren werken)

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- allergische huidreactie

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- acute lymfatische leukemie (een vorm van bloedkanker)
- daling in hoeveelheid van alle soorten bloedcellen (pancytopenie)

Frequentie niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- vlekken en blaasjes op de huid met jeuk en pijn (gordelroos)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel

- De werkzame stof in dit middel is dimethylfumaraat. Eén tablet bevat 120 mg dimethylfumaraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natrium croscarmellose, colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat, methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1), talk, tri-ethylcitraat, titaniumdioxide (E171), simeticon, indigokarmijn (E132) en natriumhydroxide.

Hoe ziet Skilarence 120 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Skilarence 120 mg is een blauwe, ronde tablet met een doorsnede van ongeveer 11,6 mm.

Verpakkingsgrootten: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 en 400 maagsapresistente tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. De tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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., Τел/Τel/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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>