

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skilarence 30 mg tabletki dojelitowe  
Skilarence 120 mg tabletki dojelitowe

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Skilarence 30 mg tabletki dojelitowe

Każda tabletki dojelitowa zawiera 30 mg fumaranu dimetylu.

#### *Substancja pomocnicza o znanym działaniu*

Każda tabletki dojelitowa zawiera 34,2 mg laktozy (jednowodnej).

### Skilarence 120 mg tabletki dojelitowe

Każda tabletki dojelitowa zawiera 120 mg fumaranu dimetylu.

#### *Substancja pomocnicza o znanym działaniu*

Każda tabletki dojelitowa zawiera 136,8 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa.

### Skilarence 30 mg tabletki dojelitowe

Biała, powlekana, okrągła, dwuwypukła tabletki o średnicy około 6,8 mm.

### Skilarence 120 mg tabletki dojelitowe

Niebieska, powlekana, okrągła, dwuwypukła tabletki o średnicy około 11,6 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Skilarence jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych wymagających farmakoterapii ogólnoustrojowej.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Skilarence jest przeznaczony do podawania pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.

#### Dawkowanie

W celu poprawy tolerancji produktu leczniczego Skilarence zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki początkowej i następnie stopniowe jej zwiększanie. W pierwszym tygodniu dawkę 30 mg przyjmuje się raz na dobę (1 tabletki wieczorem). W drugim tygodniu tabletkę o mocy 30 mg przyjmuje się dwa razy na dobę (1 tabletki rano i 1 tabletki wieczorem). W trzecim tygodniu tabletkę o mocy 30 mg przyjmuje się trzy razy na dobę (po 1 tabletki: rano, około południa i wieczorem). Od czwartego tygodnia leczenie zmienia się na stosowanie tylko 1 tabletki o mocy 120 mg wieczorem.

Tę dawkę zwiększa się następnie o jedną tabletkę 120 mg tygodniowo, podawaną o różnych porach dnia przez kolejnych 5 tygodni, tak jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Maksymalna dozwolona dawka dobową wynosi 720 mg (sześć tabletek po 120 mg).

Tydzień	Liczba tabletek			Całkowita dawka dobową (mg) fumaranu dimetylu
	Rano	Południe	Wieczór	
<b>Skilarence 30 mg</b>				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
<b>Skilarence 120 mg</b>				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

W przypadku nietolerancji określonej zwiększonej dawki można ją okresowo zmniejszyć do poprzednio stosowanej tolerowanej dawki.

W przypadku, kiedy leczenie okaże się skuteczne przed zwiększeniem dawki do maksymalnej, nie ma potrzeby dalszego jej zwiększania. Po uzyskaniu istotnej klinicznie poprawy w zakresie ustąpienia zmian skórnych, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki dobowej produktu leczniczego Skilarence do wymaganej indywidualnie dawki podtrzymującej.

Dostosowanie dawki może być także konieczne w przypadku zaobserwowania nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Skilarence brała udział niewystarczająca liczba pacjentów w wieku od 65 lat, aby możliwa była ocena, czy w ich przypadku odpowiedź na leczenie różni się od odpowiedzi u osób w wieku poniżej 65 lat (patrz punkt 5.2). Na podstawie właściwości farmakologicznych fumaranu dimetylu nie przewiduje się konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 5.2). Produktu leczniczego Skilarence nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i jego stosowanie u takich pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 5.2). Produktu leczniczego Skilarence nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i jego stosowanie u takich pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Skilarence u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Skilarence u dzieci i młodzieży nie są dostępne.

### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem, podczas posiłku lub bezpośrednio po nim. Otoczka tabletek dojelitowych ma zapobiec podrażnieniu żołądka. Dlatego tabletek nie należy miażdżyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani żuć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek.
- Cięża i karmienie piersią.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Badania hematologiczne

Produkt leczniczy Skilarence może zmniejszać liczbę leukocytów i limfocytów (patrz punkt 4.8). Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tego produktu u pacjentów z wcześniej stwierdzoną małą liczbą leukocytów bądź limfocytów.

#### *Przed rozpoczęciem leczenia*

Przed rozpoczęciem leczenia, należy sprawdzić aktualne wyniki morfologii krwi (włącznie z rozmazem krwinek białych i oznaczeniem płytek krwi). Nie należy rozpoczynać leczenia w przypadku stwierdzenia leukopenii poniżej  $3,0 \times 10^9/l$ , limfopenii poniżej  $1,0 \times 10^9/l$  bądź innych nieprawidłowości.

#### *W trakcie leczenia*

Podczas leczenia należy raz na 3 miesiące przeprowadzać ocenę morfologii krwi z rozmazem krwinek białych. W następujących sytuacjach należy podjąć działania:

#### *Leukopenia*

W przypadku stwierdzenia znacznego stopnia zmniejszenia całkowitej liczby krwinek białych, należy uważnie monitorować ten stan i przerwać stosowanie przy poziomie poniżej  $3,0 \times 10^9/l$ .

#### *Limfopenia*

Jeśli liczba limfocytów spadnie poniżej  $1,0 \times 10^9/l$ , ale będzie wynosiła co najmniej  $0,7 \times 10^9/l$ , należy przeprowadzać kontrolne badania krwi w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania wartości na poziomie  $1,0 \times 10^9/l$  lub większej w przypadku dwóch kolejnych badań krwi – wówczas kontrolne badania krwi można ponownie przeprowadzać co 3 miesiące.

Jeśli liczba limfocytów spadnie poniżej  $0,7 \times 10^9/l$ , należy powtórzyć badanie krwi i w przypadku, kiedy w wyniku takiego badania zostanie potwierdzony poziom limfocytów poniżej  $0,7 \times 10^9/l$ , należy natychmiast przerwać leczenie. Pacjentów, u których wystąpi limfopenia należy monitorować po zakończeniu leczenia do czasu powrotu liczby limfocytów do wartości z prawidłowego zakresu (patrz punkt 4.8).

### *Inne zaburzenia hematologiczne*

W przypadku stwierdzenia innych nieprawidłowości należy przerwać terapię i zachować ostrożność. W każdym przypadku należy monitorować wyniki morfologii krwi do momentu powrotu prawidłowych wartości.

### Zakażenia

Produkt leczniczy Skilarence jest immunomodulatorem i może wpływać na sposób odpowiedzi układu odpornościowego na zakażenie. U pacjentów z wcześniej obecnymi zakażeniami mającymi znaczenie kliniczne lekarz powinien określić, czy leczenie należy rozpocząć jedynie w przypadku ustąpienia zakażenia. Jeśli podczas leczenia rozwinie się zakażenie, należy rozważyć zawieszenie terapii i ponownie ocenić korzyści i zagrożenia przed jej ponownym włączeniem. Pacjentów leczonych tym produktem leczniczym należy pouczyć o potrzebie zgłaszania lekarzowi objawów zakażenia.

### *Zakażenia oportunistyczne/ postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy - PML)*

Podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu zgłaszano przypadki zakażeń oportunistycznych, w szczególności PML (patrz punkt 4.8). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywołanym przez wirus Johna-Cunninghama (JCV), które może być śmiertelne lub prowadzić do ciężkiej niesprawności. PML jest prawdopodobnie spowodowana oddziaływaniem wielu różnych czynników.

Wcześniej przebyte zakażenie wirusem JCV uważa się za zasadniczy warunek rozwoju PLM. Do czynników ryzyka zalicza się wcześniejsze stosowanie leczenia immunosupresyjnego oraz jednoczesne występowanie pewnych chorób (takich jak zaburzenia autoimmunologiczne lub złośliwe schorzenia hematologiczne). Innymi czynnikami ryzyka mogą być osłabienie układu odpornościowego oraz czynniki genetyczne i środowiskowe.

Utrzymująca się umiarkowana lub ciężka limfopenia podczas leczenia fumaranem dimetylu jest również uważana za czynnik ryzyka rozwoju PML. Pacjentów, u których rozwinie się limfopenia należy monitorować pod kątem występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażeń oportunistycznych, zwłaszcza objawów wskazujących na PML. Typowe objawy towarzyszące PML są różnorodne, nasilają się na przestrzeni dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdarność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w sposobie myślenia, pamięci i orientacji prowadzące do splątania i zmian osobowości. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać stosowanie i przeprowadzić dalsze, odpowiednie badania neurologiczne i radiologiczne.

### Wcześniejsze i jednocześnie stosowane terapie z zastosowaniem leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących

Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skilarence u pacjentów leczonych wcześniej innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi. Podczas zmiany leczenia tymi lekami na leczenie produktem leczniczym Skilarence, należy u tych pacjentów uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania tych innych produktów leczniczych, aby uniknąć addytywnego działania na układ odpornościowy.

Brak dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skilarence podczas jednoczesnego podawania z innymi terapiami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi (patrz punkt 4.5).

### Wcześniej istniejąca choroba przewodu pokarmowego

Produktu leczniczego Skilarence nie badano u pacjentów ze wcześniej istniejącą chorobą przewodu pokarmowego. Produkt ten jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi chorobami żołądka i jelit (patrz punkt 4.3). Tolerancję ze strony przewodu pokarmowego można poprawić stosując schemat stopniowego zwiększania dawki na początku leczenia oraz przyjmując tabletkę(-i) dojelitową(-e)

podczas posiłku (patrz punkty 4.2 i 4.8).

### Czynność nerek

Podczas badania klinicznego III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo nie obserwowano pogarszania się czynności nerek podczas leczenia, we wszystkich badanych grupach. Jednakże produktu leczniczego Skilarence nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a w badaniach po wprowadzeniu do obrotu estrów kwasu fumarowego zgłaszano przypadki ich toksycznego wpływu na nerki. Z tego powodu stosowanie produktu leczniczego Skilarence jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek (np. stężenie kreatyniny, azotu mocznikowego we krwi i badanie ogólne moczu) należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie raz na 3 miesiące. W przypadku klinicznie istotnej zmiany w zakresie czynności nerek, zwłaszcza przy braku innych przyczyn, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub zaprzestanie leczenia.

### *Zespół Fanconiego*

Wczesne rozpoznanie zespołu Fanconiego i zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Skilarence są ważne, aby zapobiec zaburzeniom czynności nerek i osteomalacji, ponieważ zespół ten jest zazwyczaj odwracalny. Do najważniejszych objawów należą: proteinuria, glikozuria (przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi), hiperaminoacyduria i fosfaturia (której może towarzyszyć hipofosfatemia) (patrz punkt 4.8). Progresja może objawiać się poliurią, polidypsją oraz osłabieniem mięśni proksymalnych. W rzadkich przypadkach może występować osteomalacja ze zmniejszeniem stężenia fosforanów oraz niezlokalizowany ból kości, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej w surowicy krwi i złamania przeciążeniowe. Co ważne, zespół Fanconiego może występować bez zwiększenia stężenia kreatyniny i zmniejszenia szybkości przesączania kłębuszkowego. W przypadku występowania niejasnych objawów należy uwzględnić możliwość występowania zespołu Fanconiego i wykonać odpowiednie badania.

### Czynność wątroby

Produktu leczniczego Skilarence nie badano u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów stosowanie produktu Skilarence jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Zaleca się monitorowanie parametrów czynności wątroby (AlAT, AspAT, GGTP, fosfataza zasadowa) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące, ponieważ u niektórych pacjentów włączonych do badania III fazy (patrz punkt 4.8) obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W przypadku klinicznie istotnej zmiany w zakresie parametrów czynności wątroby, zwłaszcza przy braku innych przyczyn, należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

### Nagle zaczerwienienie

Pacjentom należy uświadomić, że w pierwszych kilku tygodniach leczenia może występować nagle zaczerwienienie (patrz punkt 4.8).

## Substancje pomocnicze

### *Laktoza*

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### *Sód*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej tabletkie, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Skilarence w skojarzeniu z innymi przeciwłuszczycowymi produktami leczniczymi o działaniu ogólnoustrojowym (np. metotreksatem, retinoidami, psolarenami, cyklosporyną, produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym czy cytostatykami) (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia należy unikać jednoczesnego stosowania innych pochodnych kwasu fumarowego (działających miejscowo lub ogólnoustrojowo).

Jednoczesne stosowanie z substancjami o działaniu nefrotoksycznym (np. metotreksatem, cyklosporyną, aminoglikozydami, produktami leczniczymi moczopędnymi, produktami leczniczymi z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub litem) może zwiększać możliwość wystąpienia reakcji niepożądanych ze strony nerek (np. białkomoczu) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Skilarence.

W przypadkach ciężkiej lub przedłużającej się biegunki podczas leczenia produktem leczniczym Skilarence, wchłanianie innych produktów leczniczych może ulegać zaburzeniu. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym, wchłanianych w przewodzie pokarmowym. Ze względu na to, że skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu, zaleca się stosowanie innej mechanicznej metody antykoncepcji, aby zapobiec niepowodzeniu antykoncepcji (należy sprawdzić informacje podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego doustnego środka antykoncepcyjnego).

Należy unikać spożywania dużych ilości mocnych napojów alkoholowych (o zawartości ponad 30% alkoholu w jednostce objętości), ponieważ może to prowadzić do zwiększenia szybkości rozpuszczania produktu leczniczego Skilarence i z tego powodu do częstszego występowania reakcji niepożądanych ze strony żołądka i jelit.

Nie prowadzono badań dotyczących podawania szczepionek podczas leczenia produktem leczniczym Skilarence. Immunosupresja jest czynnikiem ryzyka podczas podawania szczepionek żywych. Ryzyko wynikające z podania szczepionki należy porównać z jego korzyścią.

Brak dowodów wskazujących na interakcje z układem cytochromu P450 oraz najczęściej występującymi transporterami wpływu i wychwytu, dlatego nie przewiduje się interakcji z produktami leczniczymi metabolizowanymi lub transportowanymi z udziałem tych układów (patrz punkt 5.2).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Skilarence nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. W przypadku problemów z żołądkiem lub jelitami, które mogą osłabić skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, niezbędne może być stosowanie

dodatkowych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

### Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania fumaranu dimetylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Skilarence jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fumaran dimetylu lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub dzieci. Z tego powodu fumaran dimetylu jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

### Płodność

Brak danych dotyczących ludzi bądź zwierząt odnośnie wpływu produktu leczniczego Skilarence na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Skilarence wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu produktu leczniczego Skilarence mogą występować zawroty głowy i zmęczenie (patrz punkt 4.8).

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania Skilarence były zaburzenia żołądka i jelit, a następnie zaczerwienienie i limfopenia.

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono wykaz działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Skilarence w badaniach klinicznych, po wprowadzeniu go do obrotu oraz podczas stosowania produktu leczniczego Fumaderm, zawierającego fumaran dimetylu wraz z innymi estrami kwasu fumarowego.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Półpasiec	Nie znana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia Leukopenia Eozynofilia Leukocytoza Ostra białaczka limfatyczna* Nieodwracalna pancytopenia*	Bardzo często Bardzo często Często Często Bardzo rzadko Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Oslabienie apetytu	Często



Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Parestezje Zawroty głowy* Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia	Często Często Niezbyt często  Nie znana
Zaburzenia naczyniowe	Nagle zaczerwienienie	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Rozdęcie brzucha Ból brzucha Nudności Wymioty Niestrawność Zaparcia Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej Wzdęcia	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Często Często  Często Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień Uczucie pieczenia skóry Świąd Skórna reakcja alergiczna	Często Często Często Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz Zaburzenia czynności nerek Zespół Fanconiego*	Niezbyt często Nie znana Nie znana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Uczucie gorąca Osłabienie	Często Często Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie stężenia kreatyniny	Często  Niezbyt często

\*Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone dla produktu leczniczego Fumaderm, zawierającego fumaran dimetylu wraz z innymi estrami kwasu fumarowego.

\*\*Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Dane z badania klinicznego fazy III oraz z piśmiennictwa wskazują, że zaburzenia żołądka i jelit podczas stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu występują najczęściej w okresie pierwszych 2 do 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Nie udało się zidentyfikować wyraźnej zależności od dawki ani też określić czynników ryzyka występowania tych zdarzeń niepożądanych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Skilarence najczęstszym działaniem niepożądanym była biegunka (36,9%), która spowodowała odstawienie produktu leczniczego przez około 10% pacjentów. Ponad 90% tych zdarzeń dotyczących biegunki miało nasilenie łagodne do umiarkowanego (patrz punkt 4.4).

Jedynymi działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do zaprzestania leczenia u >5% pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit. Zalecenia dotyczące monitorowania oraz postępowania klinicznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych zamieszczono w punkcie 4.4.

#### *Nagle zaczerwienienie*

Na podstawie obserwacji z badania klinicznego fazy III oraz danych z piśmiennictwa nagłe zaczerwienienie występuje najczęściej we wczesnych tygodniach leczenia i zmniejsza się z czasem. W badaniu klinicznym zaczerwienienie występowało u 20,8% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Skilarence i w większości przypadków miało łagodne nasilenie (patrz punkt 4.4). Opublikowane doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania produktów zawierających fumaran

dimetylu wskazują, że poszczególne epizody nagłego zaczerwienienia zazwyczaj występują w krótkim czasie po przyjęciu leku i ustępują w ciągu kilku godzin.

#### *Zaburzenia hematologiczne*

Dane z badania klinicznego fazy III oraz z piśmiennictwa wskazują, że zmiany w zakresie parametrów hematologicznych występują najczęściej w okresie pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia fumaranem dimetylu. A mianowicie, zaobserwowane w badaniu klinicznym nieznaczne zmniejszenie średniej liczby limfocytów rozpoczyna się między tygodniem 3. i 5., z osiągnięciem maksymalnej wartości w tygodniu 12., kiedy to około jedna trzecia pacjentów miała liczbę limfocytów poniżej  $1,0 \times 10^9/l$ . Wartości średniej i mediany liczby limfocytów pozostawały w prawidłowym zakresie podczas badania klinicznego. W tygodniu 16. (zakończenie leczenia) nie obserwowano dalszego spadku liczby limfocytów. W tygodniu 16. leczenia u 13 z 175 (7,4%) pacjentów odnotowano poziom limfocytów poniżej  $0,7 \times 10^9/l$ . Podczas wizyt kontrolnych pobrano próbki krwi na potrzeby badań laboratoryjnych pod kątem bezpieczeństwa klinicznego jedynie w przypadku zaobserwowania nieprawidłowości na poprzedniej wizycie. W trakcie wizyty kontrolnej bez zastosowania leczenia poziom limfocytów poniżej  $0,7 \times 10^9/l$  zaobserwowano u 1 z 29 (3,5%) pacjentów w miesiącu 6. i nie zaobserwowano takich wartości u żadnego (0) z 28 (0%) pacjentów w miesiącu 12. po zaprzestaniu leczenia. W miesiącu 12. po zaprzestaniu leczenia u 3 z 28 (10,7%) pacjentów odnotowano poziom limfocytów poniżej  $1,0 \times 10^9/l$ , co odpowiadałoby 3 z 279 (1,1%) pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie, stosując produkt leczniczy Skilarence.

W przypadku całkowitej liczby leukocytów obserwowano jej wyraźny spadek w 12 tygodniu leczenia; liczba ta rosła powoli w okresie do tygodnia 16. (zakończenie leczenia). Po 12 miesiącach od zaprzestania leczenia wszyscy pacjenci mieli liczbę leukocytów powyżej  $3,0 \times 10^9/l$ .

Przemijające zwiększenie średniej liczby eozynofili odnotowane już w tygodniu 3. osiągnęło maksymalne wartości w tygodniu 5. i 8. i powróciło do wartości początkowych w tygodniu 16.

Zalecenia dotyczące monitorowania oraz postępowania klinicznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych zamieszczono w punkcie 4.4.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

W razie przedawkowania zaleca się leczenie objawowe. Specyficzna odtrutka nie jest znana.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX07

#### Mechanizm działania

Przeciwpalne i immunomodulujące działanie fumaranu dimetylu i jego metabolitu fumaranu monometyłu nie zostało w pełni wyjaśnione, ale uważa się, że wynika głównie z interakcji z wewnątrzkomórkowym zredukowanym glutationem komórek bezpośrednio biorących udział w patogenezie łuszczycy. Ta interakcja z glutationem prowadzi do zahamowania translokacji do jądra

i aktywności transkrypcyjnej jądrowego czynnika wzmacniającego transkrypcję łańcucha lekkiego kappa immunoglobulin w aktywowanych limfocytach B (NF-κB).

Uważa się, że główne działanie fumaranu dimetylu i fumaranu monometylu jest działaniem immunomodulującym, wywołującym zmianę w rozkładzie pomocniczych limfocytów T (T helper, Th) z profilu Th1 i Th17 do fenotypu Th2. Dochodzi do zmniejszenia wytwarzania cytokin zapalnych z pobudzeniem zdarzeń proapoptycznych, zahamowaniem proliferacji keratynocytów, zmniejszeniem ekspresji białek adhezyjnych i zmniejszeniem nacieku zapalnego w obrębie płytek łuszczykowych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Skilarence oceniono w jednym badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z 3 badanymi grupami, otrzymującymi placebo i aktywny produkt leczniczy porównywany (1102), obejmującym chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (badanie 1102). Siedmiuset czterech pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej produktem leczniczym Skilarence, aktywnym produktem leczniczym porównywanym (Fumaderm, produkt złożony zawierający taką samą ilość fumaranu dimetylu oraz 3 sole fumaranu monoetylu) lub placebo, w proporcji 2:2:1. Pacjenci rozpoczęli terapię od przyjmowania tabletek zawierających 30 mg/dobę fumaranu dimetylu lub placebo ze stopniowym zwiększaniem dawki do 720 mg/dobę, w obu grupach przyjmujących aktywny produkt leczniczy, w sposób opisany w punkcie 4.2. Jeśli zaobserwowano skuteczność leczenia przed osiągnięciem maksymalnej dawki 720 mg/dobę fumaranu dimetylu, nie było konieczne dalsze zwiększanie dawki, następnie dawkę stopniowo zmniejszano do indywidualnej dawki podtrzymującej. W przypadku wystąpienia indywidualnej nietolerancji w okresie zwiększania dawki pomiędzy 4. a 16. tygodniem pacjent powracał do ostatniej dobrze tolerowanej dawki (otrzymywanej w okresie od początku tygodnia 4.), którą utrzymywano do końca okresu leczenia w badaniu (do końca 16. tygodnia). Pacjenci otrzymywali leczenie przez maksymalnie 16 tygodni, a wizyty kontrolne zaplanowano na okres maksymalnie do 12. miesiący po zakończeniu leczenia.

Parametry demograficzne i wyjściowe były dobrze zrównoważone pomiędzy badanymi grupami. Z 699 pacjentów większość stanowiły osoby rasy kaukaskiej (99%) płci męskiej (65%). Średni wiek wynosił 44 lata. Większość pacjentów (91%) była w wieku < 65 lat. Większość pacjentów miała łuszczycę o nasileniu umiarkowanym w ocenie z zastosowaniem wskaźnika nasilenia zmian łuszczykowych (*ang. Psoriasis Area and Severity Index, PASI*) oraz wyniku w skali ogólnej oceny lekarza (*ang. Physician's Global Assessment, PGA*) na początku badania: średni wynik PASI na początku badania wyniósł 16,35, i u 60% pacjentów nasilenie choroby w skali PGA oceniono jako umiarkowane. Większość pacjentów zgłosiła „bardzo duży” lub „niezwykle duży” wpływ łuszczycy na ich życie, na podstawie dermatologicznego wskaźnika oceny jakości życia (*ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI*), przy średnim wyniku DLQI równym 11,5.

Po 16. tygodniach leczenia produkt leczniczy Skilarence wykazał przewagę nad placebo ( $p < 0,0001$ ) na podstawie wskaźnika PASI 75 lub wynik „brak zmian” lub „zmiany minimalne” w skali PGA oraz nie mniejszą skuteczność (przy zastosowaniu marginesu nie mniejszej skuteczności na poziomie 15%) niż aktywny produkt leczniczy porównywany ( $p < 0,0003$ ), na podstawie wyniku wskaźnika PASI 75.

**Podsumowanie skuteczności klinicznej po 16 tygodniach leczenia w badaniu 1102**

Ocena	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
<b>Badanie przewagi produktu leczniczego nad placebo</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
wartość p	< 0,0001 <sup>a</sup>	< 0,0001 <sup>a</sup>	
Dwustronny 90,24% przedział ufności (CI)	10,7, 33,7 <sup>a</sup>	13,5, 36,6 <sup>a</sup>	
<b>Wynik „brak zmian” lub „zmiany minimalne” w skali PGA, n (%)</b>	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
wartość p	< 0,0001 <sup>a</sup>	< 0,0001 <sup>a</sup>	
Dwustronny 90,24% przedział ufności (CI)	9,0, 31,0 <sup>a</sup>	13,3, 35,5 <sup>a</sup>	
	Skilarence N=267	Fumaderm N=273	
<b>Równoważność produktu leczniczego Skilarence w porównaniu z produktem Fumaderm</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)		110 (40,3)
wartość p		0,0003 <sup>b</sup>	
Jednostronny powtórzony 97,5% przedział ufności (CI) (dolna granica)		-11,6 <sup>b</sup>	
<b>Wynik „brak zmian” lub „zmiany minimalne” w skali PGA, n (%)</b>	88 (33,0)		102 (37,4)
wartość p		0,0007 <sup>b</sup>	
Jednostronny powtórzony 97,5% przedział ufności (CI) (dolna granica)		-13,0 <sup>b</sup>	

Fumaderm = aktywny produkt leczniczy porównywany, produkt złożony, zawierający taką samą ilość fumaranu dimetylu wraz 3 solami fumaranu monoetylu, n=liczba pacjentów, dla których dane są dostępne; N=liczba pacjentów w populacji; PASI=Wskaźnik nasilenia zmian łuszcycowych; PGA=Ogólna ocena lekarza; <sup>a</sup> przewaga produktu Skilarence nad placebo, z różnicą 22,2% z zastosowaniem wskaźnika PASI 75 i 20,0% z zastosowaniem wyniku „brak zmian” lub „zmiany minimalne” w skali PGA; przewaga produktu leczniczego Fumaderm nad placebo z różnicą 25,0% z zastosowaniem wskaźnika PASI 75 i 24,4% z zastosowaniem wyniku „brak zmian” lub „zmiany minimalne” w skali PGA; <sup>b</sup> Równoważność produktu leczniczego Skilarence w porównaniu z produktem Fumaderm z różnicą -2,8% z zastosowaniem wskaźnika PASI 75 i -4,4% z zastosowaniem wyniku „brak zmian” lub „zmiany minimalne” w skali PGA.

Odnotowano tendencję w zakresie punktu końcowego dotyczącego skuteczności, średniej zmiany procentowej wyniku w skali PASI w odniesieniu do stanu początkowego, wskazującą na pojawianie się odpowiedzi klinicznej na stosowanie produktu leczniczego Skilarence już w tygodniu 3. (-11,8%), która w tygodniu 8. stała się statystycznie istotna w porównaniu z placebo (-30,9%). Dalszą poprawę obserwowano w tygodniu 16 (-50,8%).

Korzyści z leczenia produktem leczniczym Skilarence zostały potwierdzone na podstawie postrzeganej przez pacjentów poprawy jakości życia. W tygodniu 16. pacjenci leczeni produktem leczniczym Skilarence uzyskali mniejszy średni wynik w skali DLQI niż w grupie placebo (5,4 w porównaniu z 8,8).

Powrót (definiowany jako pogorszenie o  $\geq 125\%$  w odniesieniu do wartości początkowej przy zastosowaniu wskaźnika PASI) zmian oceniano po 2 miesiącach po odstawieniu leczenia i wykazano, że nie stanowi to problemu klinicznego w przypadku estrów kwasu fumarowego, ponieważ był on udokumentowany u bardzo niewielu pacjentów (1,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Skilarence i 2,2% pacjentów otrzymujących aktywny lek porównywany, w porównaniu do 9,3% pacjentów z grupy placebo).

Dane dotyczące długotrwałej skuteczności produktu leczniczego Skilarence nie są aktualnie dostępne, jednakże w badaniach farmakokinetycznych i badaniach klinicznych wykazano, że ekspozycja ogólnoustrojowa, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Skilarence były porównywalne z obserwowanymi w przypadku aktywnego produktu leczniczego porównywanego zawierającego fumaran dimetylu.

Z tego względu uzasadnione jest przewidywanie, że długotrwała skuteczność produktu leczniczego Skilarence będzie również porównywalna do skuteczności produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu. Utrzymanie skuteczności długoterminowej zostało bardzo dobrze opisane w przypadku innych produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu, a zatem można przewidywać, że korzyści z leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Skilarence obserwowane w tygodniu 16 utrzymają się u leczonych pacjentów przez długi czas, przez co najmniej 24 miesiące.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Skilarence we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w łuszczycy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym nie wykrywa się obecności fumaranu dimetylu w osoczu, ponieważ ulega on szybkiej hydrolizie przez esterazy do aktywnego metabolitu fumaranu monometyłu. Po podaniu doustnym jednej tabletki o mocy 120 mg produktu leczniczego Skilarence zdrowym osobom, fumaran monometyłu osiągnął maksymalne stężenie w osoczu rzędu około 1325 ng/ml i 1311 ng/ml, odpowiednio, na czczo i po posiłku. Przyjmowanie produktu leczniczego Skilarence podczas posiłku wydłużało  $t_{max}$  fumaranu monometyłu od 3,5 do 9,0 godzin.

### Dystrybucja

Fumaran monometyłu wiąże się z białkami osocza w około 50%. Fumaran dimetylu nie wykazuje żadnego powinowactwa do wiązania z białkami surowicy, co może dalej tłumaczyć jego szybką eliminację z krążenia.

### Metabolizm

Metabolizm fumaranu dimetylu nie odbywa się z udziałem izoenzymów cytochromu P450. W badaniach *in vitro* wykazano, że fumaran monometyłu w dawce terapeutycznej nie hamuje ani nie pobudza żadnego izoenzymu cytochromu P450, nie jest substratem ani inhibitorem glikoproteiny P ani też nie jest inhibitorem najpowszechniejszych transporterów wypływu i wychwytu. W badaniach *in vitro* wykazano, że fumaran dimetylu w dawce terapeutycznej nie hamuje CYP3A4/5 i BCRP oraz że jest słabym inhibitorem glikoproteiny P.

W badaniach *in vitro* wykazano, że hydroliza fumaranu dimetylu do fumaranu monometyłu zachodzi szybko w pH 8 (pH w jelicie cienkim), ale nie w pH 1 (pH w żołądku). Część całkowitej ilości fumaranu dimetylu ulega hydrolizie przez esterazy i zasadowe środowisko jelita cienkiego, a pozostała ilość dostaje się do krążenia wrotnego. W dalszych badaniach wykazano, że fumaran dimetylu (i w mniejszym zakresie fumaran monometyłu) reagują częściowo ze zredukowanym glutationem, tworząc addukt glutationowy. Te addukty wykrywano w badaniach na zwierzętach w błonie śluzowej jelita szczerów oraz w mniejszej ilości we krwi żyły wrotnej. Jednakże niesprężonego fumaranu dimetylu nie można wykryć w osoczu zwierząt ani pacjentów z łuszczycą przyjmujących produkt leczniczy doustnie. W przeciwieństwie do tego, niesprężony fumaran monometyłu jest wykrywalny w osoczu. Dalszy metabolizm zachodzi drogą oksydacji w cyklu kwasu trikarboksylowego, w wyniku czego powstaje woda i dwutlenek węgla.

### Eliminacja

Podstawową drogą eliminacji jest wydychanie CO<sub>2</sub> powstałego w wyniku metabolizmu fumaranu monometyłu. Jedynie niewielkie ilości niezmienionego fumaranu monometyłu wydzielane są z moczem lub z kałem. Część fumaranu dimetylu, która wchodzi w reakcję z glutationem, tworząc addukt glutationowy, jest dalej metabolizowana do kwasu merkapturowego, który jest wydalany

z moczem.

Rzeczywisty okres półtrwania fumaranu monometylu wynosi około 2 godziny.

#### Liniowość lub nielineowość

Pomimo wysokiego stopnia zmienności międzyosobniczej ekspozycja mierzona jako AUC i  $C_{max}$  była zasadniczo proporcjonalna do dawki po podaniu pojedynczej dawki 4 x 30 mg fumaranu dimetylu w tabletkach (całkowita dawka 120 mg) oraz 2 x 120 mg fumaranu dimetylu w tabletkach (całkowita dawka 240 mg).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednakże, ponieważ eliminacja przez nerki odgrywa pomniejszą rolę w całkowitym usunięciu produktu z osocza, jest mało prawdopodobne, że zaburzenia czynności nerek wpłyną na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Skilarence (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ponieważ fumaran dimetylu jest metabolizowany przez esterazy i zasadowe środowisko jelita cienkiego bez udziału cytochromu P450, nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na ekspozycję (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i genotoksyczności nie wskazują na szczególne ryzyko dla ludzi.

#### Toksykologia

W badaniach nieklinicznych głównym narządem docelowym toksyczności okazała się nerka. W badaniach na psach zmiany dotyczące nerek obejmowały minimalny do umiarkowanego przerost kanalików, zwiększone występowanie i nasilenie wakuolizacji kanalików oraz minimalną do śladowej degenerację kanalików nerkowych, co uznano za istotne pod względem toksykologicznym. Dawka, dla której nie obserwowano zdarzeń niepożądanych (*ang. no-observed adverse effect level, NOAEL*) po 3 miesiącach leczenia wynosiła 30 mg/kg/dobę, co stanowi, odpowiednio 2,9-krotność i 9,5-krotność wartości AUC i  $C_{max}$  ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi przy podawaniu największej zalecanej dawki (720 mg/dobę).

#### Toksyczny wpływ na rozrodczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Skilarence na rozrodczość, ani rozwój przed- i pourodzeniowy.

W badaniach na szczurach dotyczących rozwoju zarodka i płodu nie odnotowano wpływu na masę ciała płodu ani wad związanych z podaniem matce fumaranu dimetylu. Odnotowano jednak zwiększoną liczbę płodów ze zmianami, takimi jak „nadliczbowy płąt wątroby” i „nieprawidłowe położenie kości biodrowej” po podaniu dawki wywołującej działania toksyczne u matki. Poziom NOAEL dla toksycznego działania na matkę oraz zarodek i płód wynosił 40 mg/kg/dobę, co odpowiada, odpowiednio, 0,2-krotności i 2,0-krotności wartości AUC i  $C_{max}$  ekspozycji ogólnoustrojowej przy podawaniu największej zalecanej dawki (720 mg/dobę).

Wykazano przenikanie fumaranu dimetylu przez łożysko do krwi płodu u szczurów.

## Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego produktu leczniczego Skilarence. Na podstawie dostępnych danych wskazujących, że estry kwasu fumarowego mogą aktywować szlaki komórkowe związane z rozwojem guzów nerki nie można wykluczyć działania pobudzającego, fumaranu dimetylu pochodzenia egzogenne, na tworzenie się guzów nerki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Skilarence 30 mg i 120 mg tabletki dojelitowe

##### *Rdzeń*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Skilarence 30 mg tabletki dojelitowe

##### *Otoczka*

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Talk  
Trietylu cytrynian  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Symetykon

#### Skilarence 120 mg tabletki dojelitowe

##### *Otoczka*

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Talk  
Trietylu cytrynian  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Symetykon  
Indygotyna (E132)  
Sodu wodorotlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Skilarence 30 mg tabletki dojelitowe

42, 70 i 210 tabletek dojelitowych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.

### Skilarence 120 mg tabletki dojelitowe

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 i 400 tabletek dojelitowych w blistrach z PVC/PVDC/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2017  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2022



**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

W każdym kraju członkowskim, przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Skilarence podmiot odpowiedzialny (ang. Marketing Authorisation Holder, MAH) musi uzyskać zatwierdzenie przez właściwy organ krajowy treści i formatu programu edukacyjnego, w tym środków przekazu, sposobów dystrybucji i wszelkich innych aspektów programu.

Program edukacyjny ma na celu poinformowanie pracowników fachowego personelu medycznego o zagrożeniu wystąpienia poważnych zakażeń, głównie zakażeń oportunistycznych, takich jak postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy - PML), jak również dostarczenie wskazówek odnośnie monitorowania nieprawidłowości w liczbie limfocytów i leukocytów.

Podmiot odpowiedzialny powinien zagwarantować, aby w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Skilarence jest w obrocie pracownicy fachowego personelu medycznego, którzy mogą przepisać i wydać ten produkt leczniczy mieli udostępniony poniższy zestaw edukacyjny:

- **Przewodnik dla pracowników fachowego personelu medycznego** powinien zawierać następujące kluczowe informacje:
  - Istotne informacje na temat PML (np. stopień ciężkości, częstość występowania, czas wystąpienia, odwracalność działania niepożądanego, jeśli dotyczy).
  - Szczegóły dotyczące populacji o zwiększonym ryzyku zachorowalności na PML.
  - Szczegóły na temat tego, jak ograniczyć ryzyko zachorowalności na PML poprzez odpowiednie monitorowanie i zarządzanie leczeniem, w tym laboratoryjne monitorowanie liczby limfocytów i leukocytów przed przystąpieniem do leczenia, jak również w trakcie leczenia, oraz na temat kryteriów dotyczących zaprzestania leczenia.
  - Kluczowe wiadomości do przekazania w ramach poradnictwa pacjentom.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE – SKILARENCE 30 mg TABLETKI DOJELITOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Skilarence 30 mg tabletki dojelitowe  
dimetylu fumaran

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 30 mg fumaranu dimetylu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji zamieszczono w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

42 tabletki dojelitowe  
70 tabletek dojelitowych  
210 tabletek dojelitowych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Tabletek nie należy miażdżyć, dzielić, rozpuszczać ani żuć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1201/001	42 tabletki
EU/1/17/1201/013	70 tabletek
EU/1/17/1201/014	210 tabletek

**13. NUMER SERII**

Numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

skilarence 30 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER – SKILARENCE 30 mg TABLETKI DOJELITOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Skilarence 30 mg tabletki dojelitowe  
dimetylu fumaran

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Almirall

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Numer serii

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO TEKTUROWE – SKILARENCE 120 mg TABLETKI DOJELITOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Skilarence 120 mg tabletki dojelitowe  
dimetylu fumaran

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 120 mg fumaranu dimetylu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji zamieszczono w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

40 tabletek dojelitowych  
70 tabletek dojelitowych  
90 tabletek dojelitowych  
100 tabletek dojelitowych  
120 tabletek dojelitowych  
180 tabletek dojelitowych  
200 tabletek dojelitowych  
240 tabletek dojelitowych  
300 tabletek dojelitowych  
360 tabletek dojelitowych  
400 tabletek dojelitowych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Tabletek nie należy miażdżyć, dzielić, rozpuszczać ani żuć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

skilarence 120 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER – SKILARENCE 120 mg TABLETKI DOJELITOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Skilarence 120 mg tabletki dojelitowe  
dimetylu fumaran

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Almirall

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Numer serii

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Skilarence 30 mg tabletki dojelitowe dimetylu fumaran

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Skilarence i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Skilarence
3. Jak przyjmować lek Skilarence
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Skilarence
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Skilarence i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Skilarence

Skilarence jest lekiem zawierającym substancję czynną fumaran dimetylu. Fumaran dimetylu działa na komórki układu odpornościowego (naturalnego układu obronnego organizmu). Lek powoduje zmianę aktywności układu odpornościowego poprzez zmniejszenie wytwarzania określonych substancji biorących udział w rozwoju łuszczycy.

##### W jakim celu stosuje się lek Skilarence

Tabletki leku Skilarence są stosowane w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych. Łuszczyca jest chorobą objawiającą się powstawaniem zmian skórnych, charakteryzujących się zgrubieniem, zapaleniem i zaczerwienieniem skóry, które często pokryte są srebrzystymi łuskami.

Odpowiedź na stosowanie leku Skilarence występuje zazwyczaj już w 3. tygodniu leczenia i poprawia się z czasem. Doświadczenie dotyczące stosowania pokrewnych produktów zawierających fumaran dimetylu wskazuje na utrzymywanie się korzyści z leczenia przez co najmniej 24 miesiące.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Skilarence

##### Kiedy nie przyjmować leku Skilarence:

- jeśli pacjent ma uczulenie na fumaran dimetylu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia żołądka i jelit,
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia wątroby lub nerek,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Skilarence należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

### Monitorowanie

Lek Skilarence może powodować problemy z krwią, wątrobą lub nerkami. Przed rozpoczęciem leczenia i następnie w czasie jego trwania będą wykonywane badania krwi i moczu. Ma to na celu sprawdzenie, czy nie rozwijają się te powikłania i czy pacjent może kontynuować przyjmowanie leku. W zależności od wyników tych badań krwi i moczu lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki leku Skilarence zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (patrz punkt 3), utrzymać aktualną dawkę, zmniejszyć stosowaną dawkę lub przerwać całe leczenie.

### Zakażenia

Krwinki białe pomagają organizmowi w zwalczaniu zakażeń. Lek Skilarence może zmniejszać liczbę krwinek białych. Należy zgłosić lekarzowi, jeśli podejrzewa się obecność zakażenia. Do objawów zakażenia należą: gorączka, ból, bolesność mięśni, ból głowy, utrata apetytu oraz uczucie ogólnego osłabienia. W przypadku wystąpienia poważnego zakażenia albo przed rozpoczęciem stosowania leku Skilarence, albo w trakcie leczenia lekarz może zalecić nieprzyjmowanie leku Skilarence do czasu ustąpienia zakażenia.

### Zaburzenia ze strony żołądka i jelit

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wcześniej występowały u pacjenta problemy dotyczące żołądka lub jelit. Lekarz udzieli porady odnośnie opieki potrzebnej w przypadku terapii z zastosowaniem leku Skilarence.

### **Dzieci i młodzież**

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat nie powinni przyjmować tego leku, ponieważ nie był on badany w tej grupie wiekowej.

### **Lek Skilarence a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu następujących leków:

- **fumaranu dimetylu lub innych fumaranów**, gdyż substancja czynna leku Skilarence, fumaran dimetylu, jest również zawarta w innych lekach, takich jak tabletki, maści i kąpiele. Należy unikać przyjmowania innych produktów zawierających fumaran dimetylu, aby zapobiec przyjęciu zbyt dużej ilości tego leku.
- **innych leków stosowanych w leczeniu łuszczycy**, takich jak metotreksat, retynoidy, psoraleny, cyklosporyna, lub innych leków, które wpływają na układ odpornościowy (takich jak leki immunosupresyjne bądź cytostatyki). Jednoczesne stosowanie tych leków z lekiem Skilarence może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na układ odpornościowy.
- **innych leków, które mogą wpływać na czynność nerek**, takich jak metotreksat lub cyklosporyna (stosowane w leczeniu łuszczycy), aminoglikozydy (stosowane w leczeniu zakażeń), leki moczopędne (zwiększające wydalanie moczu), niesteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane w leczeniu bólu) lub sole litu (stosowane w leczeniu choroby dwubiegunowej i depresji). Jednoczesne przyjmowanie tych leków z lekiem Skilarence może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na nerki.

W przypadku wystąpienia ciężkiej lub przedłużającej się biegunki na skutek terapii lekiem Skilarence inne leki mogą nie działać, tak jak powinny. W takiej sytuacji należy powiedzieć o tej biegunce lekarzowi. W przypadku przyjmowania leku antykoncepcyjnego (pigułki) jest to szczególnie ważne, ponieważ jego działanie może ulec osłabieniu i może być konieczne stosowanie dodatkowych metod zapobiegania ciąży. Należy zapoznać się ze wskazówkami zawartymi w ulotce dla pacjenta dotyczącej stosowanego leku antykoncepcyjnego.

W przypadku potrzeby przyjęcia szczepionki należy poradzić się lekarza. Niektóre rodzaje szczepionek (szczepionki żywe) mogą powodować zakażenie, jeśli zostaną zastosowane podczas terapii lekiem Skilarence. Lekarz pomoże w wyborze najlepszego sposobu postępowania.



### **Lek Skilarence a spożywanie alkoholu**

Podczas terapii lekiem Skilarence należy unikać spożywania mocnych napojów alkoholowych (więcej niż 50 ml napoju alkoholowego zawierającego ponad 30% alkoholu w jednostce objętości), ponieważ alkohol może wchodzić w interakcje z tym lekiem. Może to spowodować problemy z żołądkiem i jelitami.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie należy stosować leku Skilarence, jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, ponieważ lek Skilarence może być szkodliwy dla dziecka. Podczas terapii lekiem Skilarence należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w celu uniknięcia zajścia w ciążę w tym czasie (patrz także punkt „Lek Skilarence a inne leki” powyżej). W przypadku chorób dotyczących żołądka lub jelit, które mogą osłabić skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, należy skonsultować się z lekarzem, który zaleci dodatkowe metody antykoncepcji. Podczas terapii lekiem Skilarence nie należy karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Skilarence może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu leku Skilarence mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku występowania takich objawów należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek Skilarence zawiera laktozę**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **Lek Skilarence zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Skilarence**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Dawka**

Lekarz rozpocznie leczenie od małej dawki leku Skilarence, z zastosowaniem tabletek o mocy 30 mg. Pomaga to organizmowi przyzwyczać się do leku i ograniczyć ryzyko działań niepożądanych, takich jak problemy dotyczące żołądka i jelit. Dawka będzie zwiększana o 30 mg co tydzień w sposób przedstawiony w tabeli poniżej. Po osiągnięciu dawki 120 mg leku Skilarence na dobę, co zwykle następuje od 4. tygodnia, będzie można zacząć stosować tabletki o mocy 120 mg, będzie to wygodniejsze. Podczas przechodzenia od dawki 30 mg do dawki 120 mg należy pamiętać o stosowaniu odpowiedniej tabletki oraz dawki.

Tydzień leczenia	Moc tabletek	Liczba tabletek, które należy przyjąć w ciągu dnia			Liczba tabletek na dobę	Całkowita dawka dobową
		Podczas śniadania	Podczas obiadu	Podczas kolacji		
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

Lekarz będzie oceniać poprawę uzyskaną po rozpoczęciu stosowania leku Skilarence oraz czy występują działania niepożądane. Jeśli po zwiększeniu dawki wystąpią ciężkie działania niepożądane, lekarz może zalecić powrót do przyjmowania poprzedniej dawki przez pewien czas. Jeśli działania niepożądane nie będą stanowić dużego problemu, dawka będzie zwiększana do momentu dostatecznego opanowania choroby. Może nie być potrzebna maksymalna dawka 720 mg na dobę, przedstawiona w powyższej tabeli. Po uzyskaniu dostatecznej poprawy lekarz rozważy sposób stopniowego zmniejszania dawki dobowej leku Skilarence do dawki potrzebnej do utrzymania poprawy.

#### **Sposób podawania**

Tabletki leku Skilarence należy połykać w całości popijając płynem. Tabletkę(-i) należy przyjmować podczas posiłku lub bezpośrednio po jego spożyciu. Tabletki nie należy miażdżyć, dzielić, rozpuszczać ani żuć, ponieważ mają specjalną otoczkę zapobiegającą podrażnieniu żołądka.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Skilarence**

Jeśli pacjent myśli, że przyjął zbyt wiele tabletek leku Skilarence, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Skilarence**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze i kontynuować przyjmowanie leku dokładnie tak, jak jest to opisane w tej ulotce lub dokładnie tak, jak zostało to uzgodnione z lekarzem. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek Skilarence może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań niepożądanych, takie jak zaczerwienienie twarzy lub tułowia (nagłe zaczerwienienie), biegunka, problemy żołądkowe i nudności zazwyczaj ulegają złagodzeniu w miarę kontynuacji leczenia.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić podczas stosowania leku Skilarence są reakcje alergiczne lub nadwrażliwości, zaburzenia czynności nerek lub choroba nerek o nazwie zespół Fanconiego oraz ciężkie zakażenie mózgu o nazwie postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia. Częstość ich występowania jest nieznana. Objawy tych działań niepożądanych podano poniżej.

#### Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości

Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości występują rzadko, ale mogą mieć bardzo ciężki charakter. Bardzo częstym działaniem niepożądanym jest zaczerwienienie twarzy lub ciała (nagle zaczerwienienie), mogącym wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób. Niemniej w przypadku wystąpienia zaczerwienienia i przy tym jakiegokolwiek z następujących objawów, takich jak:

- świszczący oddech, problemy z oddychaniem lub duszność,
- obrzęk twarzy, warg, ust czy języka,

należy przerwać stosowanie leku Skilarence i natychmiast wezwać lekarza.

#### Zakażenie mózgu o nazwie postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia jest rzadkim, ale poważnym zakażeniem mózgu, które może prowadzić do ciężkiego kalectwa lub zgonu. W przypadku zauważenia nowego lub nasilenia wcześniej istniejącego osłabienia jednej połowy ciała, niezdarności, zaburzeń widzenia, myślenia lub pamięci, splątania lub zmian osobowości utrzymujących się przez kilka dni należy przerwać stosowanie leku Skilarence i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

#### Zespół Fanconiego

Zespół Fanconiego jest rzadkim, ale poważnym zaburzeniem nerek, które może wystąpić podczas stosowania leku Skilarence. W przypadku zauważenia zwiększenia ilości wydalanego moczu (lub częstotliwości jego oddawania), zwiększonego pragnienia, wypijania większej niż zwykle ilości płynów, osłabienia mięśni, złamania kości albo pojawienia się dolegliwości i bólów należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza w celu przeprowadzenia dalszych badań.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych należy poradzić się lekarza.

#### **Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- zmniejszenie liczby krwinek białych nazywanych limfocytami (limfopenia),
- zmniejszenie liczby wszystkich krwinek białych (leukopenia),
- zaczerwienienie twarzy lub tułowia (nagle zaczerwienienie),
- biegunka,
- wzdęcia, ból lub skurcze brzucha,
- nudności (mdłości).

#### **Często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 10)

- zwiększenie liczby wszystkich krwinek białych (leukocytoza),
- zwiększenie liczby określonych krwinek białych nazywanych eozynofilami,
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi (wykorzystywanych do sprawdzania czynności wątroby),
- nudności,
- zaparcia,
- wiatry (wzdęcia), uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, niestrawność,
- zmniejszenie apetytu,
- ból głowy,
- uczucie zmęczenia,
- osłabienie,
- uczucie gorąca,
- nieprawidłowe odczucia skórne, takie jak swędzenie, palenie, szczypanie, łaskotanie, mrowienie,
- różowe lub czerwone plamy na skórze (rumień).

**Niezbyt często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 100)

- zawroty głowy,
- nadmierna ilość białka w moczu (białkomocz),
- zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi (substancji obecnej we krwi wykorzystywanej do oceny czynności nerek).

**Rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 1000)

- skórna reakcja alergiczna.

**Bardzo rzadko** (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10 000)

- ostra białaczka limfatyczna (rodzaj nowotworu krwi),
- zmniejszenie liczby wszystkich komórek krwi (pancytopenia).

**Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- pólpasiec

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Skilarence**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze, po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Skilarence 30 mg**

- Substancją czynną leku jest fumaran dimetylu. Jedna tabletkę zawiera 30 mg fumaranu dimetylu.
- Pozostałe składniki leku to: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), talk, trietylu cytrynian, tytanu dwutlenek (E171) i symetykon.

### **Jak wygląda lek Skilarence 30 mg i co zawiera opakowanie**

Lek Skilarence 30 mg to biała, okrągła tabletkę o średnicy około 6,8 mm.

Lek Skilarence 30 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 42, 70 i 210 tabletek dojelitowych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. Tabletkę pakowane są w blistry z PVC/PVDC/Aluminium.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark/ Norge/ Sverige**

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

**Deutschland**

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

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

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

**Ελλάδα**

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

**France**

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

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

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

**Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

**Magyarország**

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

**Nederland**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC, Tel: +40 21 412 0017

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: .**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Skilarence 120 mg tabletki dojelitowe dimetylu fumaran

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Skilarence i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Skilarence
3. Jak przyjmować lek Skilarence
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Skilarence
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Skilarence i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Skilarence

Skilarence jest lekiem zawierającym substancję czynną fumaran dimetylu. Fumaran dimetylu działa na komórki układu odpornościowego (naturalnego układu obronnego organizmu). Lek powoduje zmianę aktywności układu odpornościowego poprzez zmniejszanie wytwarzania określonych substancji biorących udział w rozwoju łuszczycy.

##### W jakim celu stosuje się lek Skilarence

Tabletki leku Skilarence są stosowane w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych. Łuszczyca jest chorobą objawiającą się powstawaniem zmian skórnych, charakteryzujących się zgrubieniem, zapaleniem i zaczerwienieniem skóry, które często pokryte są srebrzystymi łuskami.

Odpowiedź na stosowanie leku Skilarence występuje zazwyczaj już w 3. Tygodniu leczenia i poprawia się z czasem. Doświadczenie dotyczące stosowania pokrewnych produktów zawierających fumaran dimetylu wskazuje na utrzymywanie się korzyści z leczenia przez co najmniej 24 miesiące.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Skilarence

##### Kiedy nie przyjmować leku Skilarence:

- jeśli pacjent ma uczulenie na fumaran dimetylu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia żołądka i jelit,
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia wątroby lub nerek,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Skilarence należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

### Monitorowanie

Lek Skilarence może powodować problemy z krwią, wątrobą lub nerkami. Przed rozpoczęciem leczenia i następnie w czasie jego trwania będą wykonywane badania krwi i moczu. Ma to na celu sprawdzenie, czy nie rozwijają się te powikłania i czy pacjent może kontynuować przyjmowanie leku. W zależności od wyników tych badań krwi i moczu lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki leku Skilarence zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (patrz punkt 3), utrzymać aktualną dawkę, zmniejszyć stosowaną dawkę lub całkowicie przerwać leczenie.

### Zakażenia

Krwinki białe pomagają organizmowi w zwalczaniu zakażeń. Lek Skilarence może zmniejszać liczbę krwinek białych. Należy zgłosić lekarzowi, jeśli podejrzewa się obecność zakażenia. Do objawów zakażenia należą: gorączka, ból, bolesność mięśni, ból głowy, utrata apetytu oraz uczucie ogólnego osłabienia. W przypadku wystąpienia poważnego zakażenia albo przed rozpoczęciem stosowania leku Skilarence, albo w trakcie leczenia lekarz może zalecić nieprzyjmowanie leku Skilarence do czasu ustąpienia zakażenia.

### Zaburzenia ze strony żołądka i jelit

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wcześniej występowały u pacjenta problemy dotyczące żołądka lub jelit. Lekarz udzieli porady odnośnie opieki potrzebnej w przypadku terapii z zastosowaniem leku Skilarence.

### **Dzieci i młodzież**

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat nie powinni przyjmować tego leku, ponieważ nie był on badany w tej grupie wiekowej.

### **Lek Skilarence a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu następujących leków:

- **fumaranu dimetylu lub innych fumaranów**, gdyż substancja czynna leku Skilarence, fumaran dimetylu, jest również zawarta w innych lekach, takich jak tabletki, maści i kąpiele. Należy unikać przyjmowania innych produktów zawierających fumaran dimetylu, aby zapobiec przyjęciu zbyt dużej ilości tego leku.
- **innych leków stosowanych w leczeniu łuszczycy**, takich jak metotreksat, retynoidy, psoraleny, cyklosporyna lub inne leki, które wpływają na układ odpornościowy (takie jak leki immunosupresyjne bądź cytostatyki). Jednoczesne stosowanie tych leków z lekiem Skilarence może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na układ odpornościowy.
- **innych leków, które mogą wpływać na czynność nerek**, takich jak metotreksat lub cyklosporyna (stosowane w leczeniu łuszczycy), aminoglikozydy (stosowane w leczeniu zakażeń), leki moczopędne (zwiększające wydalanie moczu), niesteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane w leczeniu bólu) lub sole litu (stosowane w leczeniu choroby dwubiegunowej i depresji). Jednoczesne przyjmowanie tych leków z lekiem Skilarence może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na nerki.

W przypadku wystąpienia ciężkiej lub przedłużającej się biegunki na skutek terapii lekiem Skilarence inne leki mogą nie działać, tak jak powinny. W takiej sytuacji należy powiedzieć o tej biegunce lekarzowi. W przypadku przyjmowania leku antykoncepcyjnego (pigułki) jest to szczególnie ważne, ponieważ jego działanie może ulec osłabieniu i może być konieczne stosowanie dodatkowych metod zapobiegania ciąży. Należy zapoznać się ze wskazówkami zawartymi w ulotce dla pacjenta dotyczącej stosowanego leku antykoncepcyjnego.

W przypadku potrzeby przyjęcia szczepionki należy poradzić się lekarza. Niektóre rodzaje szczepionek (szczepionki żywe) mogą powodować zakażenie, jeśli zostaną zastosowane podczas terapii lekiem Skilarence. Lekarz pomoże w wyborze najlepszego sposobu postępowania.



### **Lek Skilarence a spożywanie alkoholu**

Podczas terapii lekiem Skilarence należy unikać spożywania mocnych napojów alkoholowych (więcej niż 50 ml napoju alkoholowego zawierającego ponad 30% alkoholu w jednostce objętości), ponieważ alkohol może wchodzić w interakcje z tym lekiem. Może to spowodować problemy z żołądkiem i jelitami.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie należy stosować leku Skilarence, jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, ponieważ lek Skilarence może być szkodliwy dla dziecka. Podczas terapii lekiem Skilarence należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w celu uniknięcia zajścia w ciążę w tym czasie (patrz także punkt „Lek Skilarence a inne leki” powyżej). W przypadku chorób dotyczących żołądka lub jelit, które mogą osłabić skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, należy skonsultować się z lekarzem, który zaleci dodatkowe metody antykoncepcji. Podczas terapii lekiem Skilarence nie należy karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek Skilarence może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po przyjęciu leku Skilarence mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku występowania takich objawów należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

### **Lek Skilarence zawiera laktozę.**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **Lek Skilarence zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Skilarence**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Dawka**

Lekarz rozpocznie leczenie od małej dawki leku Skilarence z zastosowaniem tabletek o mocy 30 mg. Pomaga to organizmowi przyzwyczać się do leku i ograniczyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak problemy dotyczące żołądka i jelit. Dawka będzie zwiększana o 30 mg co tydzień w sposób przedstawiony w tabeli poniżej. Po osiągnięciu dawki 120 mg leku Skilarence na dobę, co zwykle następuje od 4. tygodnia, będzie można zacząć stosować tabletki o mocy 120 mg, będzie to wygodniejsze. Podczas przechodzenia od dawki 30 mg do dawki 120 mg należy pamiętać o stosowaniu odpowiedniej tabletki oraz dawki.

Tydzień leczenia	Moc tabletek	Liczba tabletek, które należy przyjąć w ciągu dnia			Liczba tabletek w ciągu dnia	Całkowita dawka dobową
		Podczas śniadania	Podczas obiadu	Podczas kolacji		
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

Lekarz będzie oceniać poprawę uzyskaną po rozpoczęciu stosowania leku Skilarence oraz czy występują działania niepożądane. Jeśli po zwiększeniu dawki wystąpią ciężkie działania niepożądane, lekarz może zalecić powrót do przyjmowania poprzedniej dawki przez pewien czas. Jeśli działania niepożądane nie będą stanowić dużego problemu, dawka będzie zwiększana do momentu dostatecznego opanowania choroby. Może nie być potrzebna maksymalna dawka 720 mg na dobę, którą przedstawiono w powyższej tabeli. Po uzyskaniu dostatecznej poprawy lekarz rozważy sposób stopniowego zmniejszania dawki dobowej leku Skilarence do dawki potrzebnej do utrzymania poprawy.

#### **Sposób podawania**

Tabletki leku Skilarence należy połykać w całości popijając płynem. Tabletkę(-i) należy przyjmować podczas posiłku lub bezpośrednio po jego spożyciu. Tabletki nie należy miażdżyć, dzielić, rozpuszczać ani żuć, ponieważ ma specjalną otoczkę zapobiegającą podrażnieniu żołądka.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Skilarence**

Jeśli pacjent myśli, że przyjął zbyt wiele tabletek leku Skilarence, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Skilarence**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze i kontynuować przyjmowanie leku dokładnie tak, jak jest to opisane w tej ulotce lub dokładnie tak, jak zostało to uzgodnione z lekarzem. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek Skilarence może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań niepożądanych, takie jak zaczerwienienie twarzy lub tułowia (nagle zaczerwienienie), biegunka, problemy żołądkowe i nudności zazwyczaj ulegają złagodzeniu w miarę kontynuacji leczenia.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić podczas stosowania leku Skilarence są reakcje alergiczne lub nadwrażliwości, zaburzenia czynności nerek lub choroba nerek o nazwie zespół Fanconiego oraz ciężkie zakażenie mózgu o nazwie postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia. Częstość ich występowania jest nieznana. Objawy tych działań niepożądanych podano poniżej.

#### Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości

Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości występują rzadko, ale mogą mieć bardzo ciężki charakter. Bardzo częstym działaniem niepożądanym jest zaczerwienienie twarzy lub ciała (nagle zaczerwienienie), mogącym wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób. Niemniej w przypadku wystąpienia zaczerwienienia i przy tym jakiegokolwiek z następujących objawów, takich jak:

- świszczący oddech, problemy z oddychaniem lub duszność,
- obrzęk twarzy, warg, ust czy języka,

należy przerwać stosowanie leku Skilarence i natychmiast wezwać lekarza.

#### Zakażenie mózgu o nazwie postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia jest rzadkim, ale poważnym zakażeniem mózgu, które może prowadzić do ciężkiego kalectwa lub zgonu. W przypadku zauważenia nowego lub nasilenia wcześniej istniejącego osłabienia jednej połowy ciała, niezdarności, zaburzeń widzenia, myślenia lub pamięci, splątania lub zmian osobowości utrzymujących się przez kilka dni należy przerwać stosowanie leku Skilarence i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

#### Zespół Fanconiego

Zespół Fanconiego jest rzadkim, ale poważnym zaburzeniem nerek, które może wystąpić podczas stosowania leku Skilarence. W przypadku zauważenia zwiększenia ilości wydalanego moczu (lub jego częstszego wydalania), zwiększonego pragnienia, wypijania większej niż zwykle ilości płynów, osłabienia mięśni, złamania kości, albo pojawienia się dolegliwości i bólów należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza w celu przeprowadzenia dalszych badań.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych należy poradzić się lekarza.

#### **Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- zmniejszenie liczby krwinek białych nazywanych limfocytami (limfopenia),
- zmniejszenie liczby wszystkich krwinek białych (leukopenia),
- zaczerwienienie twarzy lub tułowia (nagle zaczerwienienie),
- biegunka,
- wzdęcia, ból lub skurcze brzucha,
- nudności (mdłości).

#### **Często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 10)

- zwiększenie liczby wszystkich krwinek białych (leukocytoza),
- zwiększenie liczby określonych krwinek białych nazywanych eozynofilami,
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi (wykorzystywanych do sprawdzania czynności wątroby),
- nudności,
- zaparcia,
- wiatry (wzdęcia), uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, niestrawność,
- zmniejszenie apetytu,
- ból głowy,
- uczucie zmęczenia,
- osłabienie,
- uczucie gorąca,
- nieprawidłowe odczucia skórne, takie jak swędzenie, palenie, szczypanie, łaskotanie, mrowienie,
- różowe lub czerwone plamy na skórze (rumień).

**Niezbyt często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 100)

- zawroty głowy,
- nadmierna ilość białka w moczu (białkomocz),
- zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi (substancji obecnej we krwi wykorzystywanej do oceny czynności nerek).

**Rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 osoby na 1000)

- skórna reakcja alergiczna.

**Bardzo rzadko** (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10 000)

- ostra białaczka limfatyczna (rodzaj nowotworu krwi),
- zmniejszenie liczby wszystkich komórek krwi (pancytopenia).

**Częstość nieznaną** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- półpasiec

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Skilarence**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Skilarence 120 mg**

- Substancją czynną leku jest fumaran dimetylu. Jedna tabletkę zawiera 120 mg fumaranu dimetylu.
- Pozostałe składniki leku to: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), talk, trietylu cytrynian, tytanu dwutlenek (E171), symetykon, indygotyna (E132) i sodu wodorotlenek.

### **Jak wygląda lek Skilarence 120 mg i co zawiera opakowanie**

Lek Skilarence 120 mg to niebieska, okrągła tabletkę o średnicy około 11,6 mm.

Wielkości opakowań: 40, 70, 90, 120, 180, 200, 240, 300, 360 i 400 tabletek dojelitowych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. Tabletkę pakowane są w blistry z PVC/PVDC/Aluminium.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark/ Norge/ Sverige**

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

**Deutschland**

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

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

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

**Ελλάδα**

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

**France**

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

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

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

**Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

**Magyarország**

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

**Nederland**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC, Tel: +40 21 412 0017

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: .**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.