

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Skilarence 30 mg gastrorezistentné tablety
Skilarence 120 mg gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Skilarence 30 mg gastrorezistentné tablety

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 30 mg dimetylfumarátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 34,2 mg laktózy (ako monohydrát).

Skilarence 120 mg gastrorezistentné tablety

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 120 mg dimetylfumarátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 136,8 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta

Skilarence 30 mg gastrorezistentné tablety

Biela, filmom obalená, okrúhla, bikonvexná tableta s priemerom približne 6,8 mm.

Skilarence 120 mg gastrorezistentné tablety

Modrá, filmom obalená, okrúhla, bikonvexná tableta s priemerom približne 11,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Skilarence je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej alebo ťažkej ložiskovej psoriázy, ktorí potrebujú systémovú medikamentóznú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Skilarence je indikovaný na použitie pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v diagnostike a liečbe psoriázy.

Dávkovanie

Na zlepšenie tolerancie lieku Skilarence sa odporúča začať liečbu nízkou začiatočnou dávkou s jej následným postupným zvyšovaním. V prvom týždni sa užíva 30 mg dávka raz denne (1 tableta večer). V druhom týždni sa užíva 30 mg dávka dvakrát denne (1 tableta ráno a 1 večer). V treťom týždni sa užíva 30 mg dávka trikrát denne (1 tableta ráno, 1 napoludnie a 1 večer). Od štvrtého týždňa sa prechádza na 1 tabletu v dávke 120 mg užívanú večer. Počas nasledujúcich 5 týždňov sa dávka

zvyšuje o jednu 120 mg tabletu každý týždeň a užíva sa v rôznych časoch dňa, ako uvádza nasledujúca tabuľka. Maximálna povolená denná dávka je 720 mg (šesť 120 mg tabliet).

| Týždeň | Počet tabliet | | | Celková denná dávka (mg) dimetylfumarátu |
|--------------------------|---------------|-------------|-------|---|
| | Ráno | Napolyudnie | Večer | |
| 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 |

Ak zvýšenie jednotlivých dávky nie je tolerované, môže sa dočasne znížiť na poslednú tolerovanú dávku.

Ak je liečba úspešná pred dosiahnutím maximálnej dávky, nie je potrebné ďalšie zvyšovanie dávky. Po dosiahnutí klinicky relevantného zlepšenia kožných lézií sa má zväziť postupné znižovanie dennej dávky lieku Skilarence na udržiavaciu dávku, potrebnú pre daného jednotlivca.

Úprava dávky môže byť potrebná aj v prípade výskytu laboratórnych parametrov mimo normy (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

Klinické štúdie lieku Skilarence nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, aby bolo možné určiť, či títo pacienti reagujú na liek odlišne v porovnaní s pacientmi vo veku do 65 rokov (pozri časť 5.2). Na základe farmakológie dimetylfumarátu sa u starších pacientov nepredpokladá potreba úpravy dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Skilarence sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, a preto je liečba liekom Skilarence týmto pacientom kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Skilarence sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto je liečba liekom Skilarence týmto pacientom kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Skilarence u detí vo veku do 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje o liečbe liekom Skilarence u pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa užívajú počas jedla alebo bezprostredne po jedle a musia sa prehltnúť celé a zapiť tekutinou. Obal gastrorezistentných tabliet je navrhnutý tak, aby zabránil podráždeniu žalúdka. Preto sa tablety nesmú drviť, deliť, rozpúšťať ani hrýzť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažné poruchy gastrointestinálneho traktu.
- Závažná porucha funkcie pečene a obličiek.
- Gravidita a dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematológia

Skilarence môže znižovať počet leukocytov a lymfocytov (pozri časť 4.8). Tento liek sa neskúmal u pacientov s existujúcim nízkym počtom leukocytov a lymfocytov.

Pred liečbou

Pred začiatkom liečby má byť k dispozícii aktuálne vyšetrenie celkového krvného obrazu (vrátane diferenciálneho leukogramu a počtu krvných doštičiek). Liečba sa nemá začať, ak je hodnota leukopénie pod $3,0 \times 10^9/l$, lymfopénie pod $1,0 \times 10^9/l$ alebo sú zistené iné patologické výsledky.

Počas liečby

Počas liečby sa má každé 3 mesiace vykonať celkový krvný obraz s diferenciálnym leukogramom. V nasledujúcich prípadoch sú potrebné ďalšie opatrenia:

Leukopénia

V prípade výrazného poklesu celkového počtu bielych krviniek sa musí stav dôkladne monitorovať a liečba sa má prerušiť pri poklese na hodnotu nižšiu ako $3,0 \times 10^9/l$.

Lymfopénia

Ak počet lymfocytov klesne pod $1,0 \times 10^9/l$, ale je $\geq 0,7 \times 10^9/l$, mala by sa krv monitorovať každý mesiac, až kým sa počet nevráti na úroveň $1,0 \times 10^9/l$ alebo vyššiu pri dvoch, po sebe nasledujúcich, testoch krvi, kedy sa môže monitorovanie opäť vykonávať každé 3 mesiace.

Ak počet lymfocytov klesne pod $0,7 \times 10^9/l$, test krvi sa musí opakovať a ak budú hladiny potvrdené pod hodnotou $0,7 \times 10^9/l$, liečba sa musí ihneď ukončiť.

Pacientov s vyvinutou lymfopéniou je potrebné monitorovať po ukončení liečby, až kým sa počet lymfocytov nevráti na normálnu hodnotu (pozri časť 4.8).

Iné hematologické poruchy

V prípade výskytu iných patologických výsledkov sa má liečba prerušiť a ďalej sa má postupovať opatrne. V každom prípade je potrebné monitorovať krvný obraz, až kým sa hodnoty nevrátia do normálneho rozsahu.

Infekcie

Skilarence je imunomodulátor a môže pôsobiť na spôsob reakcie imunitného systému na infekciu. U pacientov s existujúcimi klinicky významnými infekciami by mal lekár rozhodnúť, či má liečba začať ihneď po vyliečení infekcie. Ak sa u pacienta rozvinie infekcia počas liečby, má sa zväziť prerušenie liečby a pred opätovným začatím liečby by sa mali opätovne prehodnotiť prínosy a riziká. Pacienti užívajúci tento liek majú byť poučení o tom, aby hlásili príznaky infekcie lekárovi.

Oportúnne infekcie/progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Prípady oportúnnych infekcií, najmä progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) boli hlásené pri iných liekoch s obsahom dimetylfumarátu (pozri časť 4.8). PML je oportúnna infekcia spôsobená Johnom-Cunnighamovým vírusom (JCV), ktorá môže byť fatálna alebo môže spôsobiť ťažké zdravotné postihnutia. PML pravdepodobne spôsobuje niekoľko faktorov.

Predchádzajúca infekcia vírusom JCV sa považuje za predpoklad vzniku PML. K rizikovým faktorom

môže patriť predchádzajúca imunosupresívna liečba a niektoré súbežné choroby (ako niektoré autoimunitné poruchy alebo malígne hematologické ochorenia). Modifikovaný alebo oslabený imunitný systém, ako aj genetické alebo environmentálne faktory môžu tiež predstavovať rizikové faktory.

Pretrvávajúca stredne závažná alebo závažná lymfopénia pri liečbe dimetylfumarátom sa tiež považuje za rizikový faktor vzniku PML. Pacienti, u ktorých sa vyvinula lymfopénia sa musia monitorovať na prejavy a príznaky oportúnnych infekcií, najmä príznaky indikujúce PML. Typické príznaky spojené s PML sú rôzne, zhoršujúce sa v priebehu dní až týždňov a zahŕňajú progresívnu slabosť na jednej strane tela alebo nemotornosť končatín, poruchy videnia a zmeny v myslení, pamäti a orientácii, ktoré vedú k zmätenosti a zmenám osobnosti. Ak existuje podozrenie na PML, liečba sa musí okamžite ukončiť a musia sa vykonať ďalšie príslušné neurologické a rádiologické vyšetrenia.

Predchádzajúce alebo súbežné imunosupresívne alebo imunomodulačné liečby

O účinnosti a bezpečnosti lieku Skilarence u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení inými imunosupresívnymi alebo imunomodulačnými liečbami je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov. Pri zmene z týchto terapií na liečbu liekom Skilarence je potrebné vziať do úvahy polčas a mechanizmus účinku inej liečby, aby sa predišlo aditívnym účinkom na imunitný systém.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku Skilarence pri súbežnom užívaní s inými imunosupresívnymi alebo imunomodulárnymi liečbami (pozri časť 4.5).

Existujúce gastrointestinálne ochorenie

Skilarence nebol skúmaný u pacientov s existujúcim gastrointestinálnym ochorením. Je kontraindikovaný pacientom s ťažkým gastrointestinálnym ochorením (pozri časť 4.3). Gastrointestinálna znášanlivosť sa môže zlepšiť pomocou nasledujúcej schémy titrácie dávky na začiatku liečby a užívaním gastrorezistentnej tablety/gastrorezistentných tabliet s jedlom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Funkcia obličiek

Počas placebom kontrolovanej klinickej štúdie fázy III sa pri liečbe v jednotlivých liečebných skupinách nepozorovalo zhoršenie funkcie obličiek. Skilarence sa však neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a niektoré prípady renálnej toxicity s esterami kyseliny fumarovej boli hlásené po uvedení lieku na trh. Preto je Skilarence kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Funkciu obličiek (napr. kreatinín, dusík močoviny v krvi a rozbor moču) je potrebné skontrolovať pred začiatkom liečby a následne každé 3 mesiace. V prípade klinicky relevantnej zmeny funkcie obličiek, a to najmä, ak neexistuje alternatívne vysvetlenie, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Fanconiho syndróm

Včasná diagnóza Fanconiho syndrómu a prerušenie liečby liekom Skilarence sú dôležité pri prevencii vzniku poruchy funkcie obličiek a osteomalácie, keďže syndróm je obvyčajne reverzibilný.

Najdôležitejšími prejavmi sú: proteinúria, glukozúria (s normálnymi hladinami cukru v krvi), hyperaminoacidúria a fosfatúria (s možnou súbežnou hypofosfatémiou) (pozri časť 4.8). Pri progresii sa môžu vyskytnúť príznaky ako polyúria, polydipsia a slabosť proximálnych svalov. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť hypofosfatemická osteomalácia s nelokalizovanou bolesťou kostí, zvýšená alkalická fosfatáza v sére a únavové zlomeniny. Je dôležité, že k Fanconiho syndrómu môže dôjsť aj bez zvýšených hladín kreatinínu, či zníženej miery glomerulárnej filtrácie. V prípade nejasných príznakov by sa mal Fanconiho syndróm vziať do úvahy a mali by sa vykonať príslušné vyšetrenia.

Funkcia pečene

Skilarence nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a je týmto pacientom kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Pred začiatkom liečby a následne každé 3 mesiace sa odporúča monitorovať funkciu pečene (SGOT, SGPT, gama-GT, AP), pretože u niektorých pacientov v štúdií fázy III (pozri časť 4.8) bola pozorovaná zvýšená hladina pečeňových enzýmov. V prípade klinicky relevantnej zmeny pečeňových parametrov, najmä ak neexistujú alternatívne vysvetlenia, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Sčervenanie

Pacienti si majú byť vedomí toho, že sa u nich v prvých niekoľkých týždňoch liečby pravdepodobne vyskytnú návaly horúčavy (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Skilarence by sa mal v kombinácii s inou systémovou liečbou psoriázy (napr. metotrexátom, retinoidmi, psoralénmi, cyklosporínom, imunosupresívami alebo cytostatikami) používať opatrne (pozri časť 4.4). Počas liečby je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu iných derivátov kyseliny fumarovej (lokálnemu či systémovému).

Súbežná liečba nefrotoxickými liečivami (napr. metotrexátom, cyklosporínom, aminoglykozidmi, diuretikami, nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSA) alebo lítiom) môže zvýšiť možnosť renálnych nežiaducich reakcií (napr. proteinúrie) u pacientov liečených liekom Skilarence.

V prípadoch závažnej alebo dlhotrvajúcej hnačky počas liečby liekom Skilarence môže dôjsť k ovplyvneniu vstrebávania iných liekov. Pri predpisovaní liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré vyžadujú vstrebávanie v tráviacom trakte, je potrebné postupovať opatrne. Účinnosť perorálnej antikoncepcie môže byť znížená a na prevenciu možného zlyhania antikoncepcie sa odporúča použitie alternatívnej, bariérovej metódy antikoncepcie (pozri písomné informácie o predpisovaní perorálnej antikoncepcie).

Konzumácia veľkého množstva silných alkoholických nápojov (s obsahom viac ako 30 % obj alkoholu) môže viesť ku zvýšenej rýchlosti rozpúšťania lieku Skilarence, čo môže zvýšiť výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, a preto je potrebné sa jej vyhýbať.

Vakcinácia počas liečby liekom Skilarence nebola skúmaná. Imunosupresia je rizikovým faktorom pri používaní živých vakcín. Riziká a prínosy vakcinácie je potrebné zvážiť.

Keďže neexistujú dôkazy o interakcii s cytochrómom P450 a najčastejšími efluxnými transportérmi a transportérmi vychytávania, neočakávajú sa žiadne interakcie s liekmi metabolizovanými alebo prenášanými týmito systémami (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Užívanie Skilarence sa neodporúča ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu. V prípade žalúdočných a tráviacich ťažkostí, ktoré môžu znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie, môže byť potrebné používanie dodatočných antikoncepčných metód (pozri časť 4.5).

Gravidita

V súvislosti s používaním dimetylfumarátu u gravidných žien je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Skilarence je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa dimetylfumarát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov alebo dojčiat sa nedá vylúčiť. Preto je Skilarence kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch lieku Skilarence na ľudskú a zvieraciu fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Skilarence má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní lieku Skilarence sa môžu objaviť závraty a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najbežnejšími nežiaducimi účinkami pozorovanými s liekom Skilarence sú účinky na gastrointestinálny trakt nasledované sčervenaním a lymfopéniou.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam obsahuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli u pacientov liečených liekom Skilarence počas klinického vývoja, na základe skúseností po uvedení na trh a skúseností s Fumadermom, príbuzným liekom s obsahom dimetylfumarátu, spolu s ďalšími esterami kyseliny fumarovej.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduce účinky | Frekvencia |
|-------------------------------------|--|--|
| Infekcie a nákazy | Herpes zoster | Neznáme** |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Lymfopénia Leukopénia Eozinofília Leukocytóza Akútna lymfatická leukémia* Ireverzibilná pancytopenia* | Veľmi časté Veľmi časté Časté Časté Veľmi zriedkavé Veľmi zriedkavé |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Znížená chuť do jedla | Časté |

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduce účinky | Frekvencia |
|--|--|---|
| Poruchy nervového systému | Bolesť hlavy Parestézia Závraty* Progresívna multifokálna leukoencefalopatia | Časté Časté Menej časté Neznáme |
| Poruchy ciev | Sčervenanie | Veľmi časté |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Hnačka Abdominálna distenzia Bolesť brucha Nauzea Vracanie Dyspepsia Zápcha Abdominálny diskomfort Flatulencia | Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Časté Časté Časté Časté Časté |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Erytém Pocit pálenia kože Svrbenie Alergické reakcie na koži | Časté Časté Časté Zriedkavé |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Proteinúria Zlyhanie obličiek Fanconiho syndróm* | Menej časté Neznáme Neznáme |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Únava Pocity horúčavy Asténia | Časté Časté Časté |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov Zvýšená hladina sérového kreatinínu | Časté Menej časté |

* Ďalšie nežiaduce účinky hlásené s Fumadermom, príbuzným liekom s obsahom dimetylfumarátu, spolu s ďalšími esterami kyseliny fumarovej.

** Nežiaduce reakcie hlásené na základe skúseností po uvedení na trh.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Gastrointestinálne poruchy

Údaje z klinickej štúdie fázy III ako aj z literatúry ukazujú, že gastrointestinálne poruchy spôsobené liekmi s obsahom dimetylfumarátu sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytnú počas prvých 2 až 3 mesiacov od začiatku liečby. Pri výskyte týchto nežiaducich účinkov nebol identifikovaný žiadny priamy vzťah s dávkou ani žiadnym rizikovým faktorom. U pacientov užívajúcich Skilarence bola hnačka častým nežiaducim účinkom (36,9 %), čo viedlo k vysadeniu lieku približne u 10 % pacientov. Viac ako 90 % z týchto prípadov hnačky malo slabú až miernu intenzitu (pozri časť 4.4).

Jediné nežiaduce účinky, ktoré viedli k ukončeniu liečby u >5 % pacientov, boli gastrointestinálne účinky. Odporúčania na monitorovanie a klinický manažment nežiaducich účinkov, pozri časť 4.4.

Sčervenanie kože

Na základe pozorovaní v klinickej štúdiu fázy III, ako aj údajov z literatúry sa najpravdepodobnejšie sčervenanie vyskytuje počas prvých týždňov liečby a časom ustúpi. V klinickej štúdiu celkovo 20,8 % pacientov liečených Skilarence zaznamenalo návaly horúčavy, ktoré boli vo väčšine prípadov slabé (pozri časť 4.4). Zverejnené klinické štúdie s liekmi obsahujúcimi dimetylfumarát ukazujú, že jednotlivé epizódy sčervenania obyčajne začali krátko po užití tabliet a ustúpili v priebehu niekoľkých hodín.

Hematologické zmeny

Údaje z klinickej štúdie fázy III ako aj z literatúry ukazujú, že zmeny v hematologických parametroch

sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytnú počas prvých 3 mesiacov od začiatku liečby dimetylfumarátom. V klinickej štúdií došlo najmä k miernemu zníženiu priemerného počtu lymfocytov medzi 3. a 5. týždňom s dosiahnutým maximom v 12. týždni, keď približne jedna tretina pacientov mala hodnoty lymfocytov pod úrovňou $1,0 \times 10^9/l$. Priemerné a stredné hodnoty lymfocytov zostali v normálnom rozmedzí počas klinickej štúdie. V 16. týždni (ukončenie liečby) nedošlo k ďalšiemu poklesu počtu lymfocytov. V 16. týždni liečby malo 13/175 (7,4 %) pacientov hladiny lymfocytov $<0,7 \times 10^9/l$. Odbery vzoriek krvi pre klinické, bezpečnostné, laboratórne testy pri kontrolných návštevách boli vykonané iba v prípade výsledkov mimo normy pri predchádzajúcej návšteve. Pri následnej kontrole v čase bez liečby boli pozorované hladiny lymfocytov $<0,7 \times 10^9/l$ u 1/29 (3,5 %) pacientov po 6 mesiacoch a 0/28 (0 %) po 12 mesiacoch po ukončení liečby. 12 mesiacov po ukončení liečby malo 3/28 (10,7 %) pacientov hodnoty lymfocytov pod úrovňou $1,0 \times 10^9/l$, čo zodpovedá 3/279 (1,1 %) pacientom, ktorí začali užívať liek Skilarence.

Celkový počet leukocytov viditeľne poklesol v 12. týždni liečby a pomaly sa opäť zvyšoval v 16. týždni (ukončenie liečby). 12 mesiacov po ukončení liečby mali všetci pacienti hodnoty nad úrovňou $3,0 \times 10^9/l$.

Prechodné zvýšenia priemerných hodnôt eozinofilov boli pozorované už v 3. týždni, dosiahli maximum v 5. a 8. týždni a vrátili sa späť k východiskovým hodnotám v 16. týždni.

Odporúčania na monitorovanie a klinický manažment nežiaducich účinkov, pozri časť 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania je indikovaná symptomatická liečba. Nie je známe žiadne špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX07

Mechanizmus účinku

Protizápalové a imunomodulačné účinky dimetylfumarátu a jeho metabolitu monometylfumarátu nie sú úplne objasnené, ale sú považované predovšetkým za dôsledok interakcie s intracelulárnym redukovaným glutatiómom v bunkách, ktoré sa priamo podieľajú na patogenéze psoriázy. Táto interakcia s glutatiómom vedie k inhibícii translokácie do jadra a transkripčnej aktivity nukleárneho faktora kappas, –zosilňovača (enhancera) ľahkých reťazcov aktivovaných B-lymfocytov (NF- κ B).

Hlavný účinok dimetylfumarátu a monometylfumarátu je imunomodulačný, dôsledkom je posun pomocných T-lymfocytov (Th) z profilu Th1 a Th17 na fenotyp Th2. Produkcia zápalového cytokínu je znížená indukciou proapoptotických signálov, inhibícia proliferácie keratinocytov, znížená expresia adhézných molekúl a znížené prenikanie zápalových infiltrátov do psoriatických ložísk.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť lieku Skilarence bola vyhodnotená v jednej dvojito zaslepenej, placebom a aktívnou referenčnou vzorkou kontrolovanej štúdií fázy III (1102) v 3 skupinách na pacientoch so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou (štúdia 1102). 704 pacientov bolo randomizovaných

na užívanie lieku Skilarence, aktívna referenčná vzorka (Fumaderm, kombinovaný prípravok s rovnakým obsahom dimetylfumarátu spolu s 3 soľami monometylfumarátu) a placebo v pomere 2:2:1. Pacienti začali liečbu tabletami obsahujúcimi 30 mg dimetylfumarátu na deň alebo placebo, pri titrácii až na maximálnu hodnotu 720 mg/deň v oboch aktívnych liečebných skupinách, ako je popísané v časti 4.2. V prípadoch, keď bola liečba úspešná pred dosiahnutím maximálnej dávky 720 mg/deň dimetylfumarátu, nebolo nutné dávku ďalej zvyšovať a bola rovnomerne znižovaná na individuálnu udržiavaciu dávku. V prípade individuálnej neznášanlivosti zvýšenej dávky počas 4. až 16. týždňa bola dávka pacientovi znížená na poslednú tolerovanú dávku užívanú od začiatku 4. týždňa, a táto dávka bola potom udržiavaná do konca obdobia liečby (16. týždeň). Pacienti boli liečení až 16 týždňov a kontroly boli naplánované až do 12 mesiacov po ukončení liečby.

Demografické charakteristiky na začiatku liečby boli v oboch liečebných skupinách vyvážené. Zo 699 pacientov prevažovali belosi (99 %) a muži (65 %) a priemerný vek bol 44 rokov. Väčšina pacientov (91 %) bola vo veku do 65 rokov. Väčšina pacientov mala na začiatku liečby stredne ťažkú psoriázu stanovenú na základe indexu PASI (Psoriasis Area and Severity Index) a celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment, PGA): stredná hodnota indexu PASI na začiatku liečby bola 16,35 a 60 % pacientov získalo skóre PGA zodpovedajúce stredne ťažkej psoriáze. Väčšina pacientov označila vplyv psoriázy na základe dotazníka Dermatology Life Quality Index (DLQI) na ich život za „veľmi silný“ alebo „extrémne silný“, pričom stredná hodnota DLQI bola 11,5.

Po 16 týždňoch liečby sa zistilo, že Skilarence bol účinnejší ako placebo ($p < 0,0001$) na základe klinickej odpovede PASI 75 a skórePGA „čisté“ alebo „takmer čisté“ a je minimálne rovnako účinný (pri použití miery rovnakej účinnosti 15 %) ako aktívna referenčná vzorka ($p < 0,0003$) na základe skóre PASI 75.

Súhrn klinickej účinnosti po 16 týždňoch liečby v štúdiu 1102

| Hodnotenie | Skilarence N=267 | Placebo N=131 | Fumaderm N=273 |
|---|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Testovanie účinnosti vs. placebo | | | |
| PASI 75, n (%) | 100 (37,5) | 20 (15,3) | 110 (40,3) |
| p-hodnota | | <0,0001 ^a | <0,0001 ^a |
| Obojstranný IS 99,24 % | | 10,7; 33,7 ^a | 13,5; 36,6 ^a |
| Úplné alebo takmer úplné vymiznutie podľa bodového hodnotenia PGA, n (%) | 88 (33,0) | 17 (13,0) | 102 (37,4) |
| p-hodnota | | <0,0001 ^a | <0,0001 ^a |
| Obojstranný IS 99,24 % | | 9,0; 31,0 ^a | 13,3; 35,5 ^a |
| | Skilarence N=267 | | Fumaderm N=273 |
| Non-inferiorita Skilarence vs. Fumaderm | | | |
| PASI 75, n (%) | 100 (37,5) | | 110 (40,3) |
| p-hodnota | | 0,0003 ^b | |
| Jednostranný, opakovaný IS 97,5 % (dolná hranica) | | -11,6 ^b | |
| Úplné alebo takmer úplné vymiznutie podľa bodového hodnotenia PGA, n (%) | 88 (33,0) | | 102 (37,4) |
| p-hodnota | | 0,0007 ^b | |
| Jednostranný, opakovaný IS 97,5 % (dolná hranica) | | -13,0 ^b | |

Fumaderm = Aktívna referenčná vzorka, kombinovaný prípravok s rovnakým obsahom dimetylfumarátu a 3 soľami monoethylhydrogenfumarátu; n = počet pacientov s dostupnými údajmi; N = počet pacientov v populácii; PASI= Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment, celkové hodnotenie lekára; ^a = prevaha Skilarence v porovnaní s placebom s rozdielom 22,2 % pre PASI 75 a 20,0 % pre čisté alebo takmer čisté skóre PGA, prevaha Fumadermu v porovnaní s placebom s rozdielom 25,0 % pre PASI 75 a 24,4% pre čisté alebo takmer čisté skóre PGA; ^b Non-inferiorita Skilarence v porovnaní s Fumadermom s rozdielom -2,8% pre PASI 75 a -4,4 % pre čisté alebo takmer čisté skórePGA.

Bol zaznamenaný trend vo vývoji strednej percentuálnej zmeny skóre PASI, cieľového ukazovateľa účinnosti, čo naznačuje nástup klinickej odpovede na Skilarence už v 3. týždni (-11,8 %), čo je štatisticky významné v porovnaní s placebom až do 8. týždňa (-30,9 %). Ďalšie zlepšenie bolo pozorované v 16. týždni (-50,8 %).

Prínosy liečby liekom Skilarence boli tiež potvrdené zlepšením kvality života, ktoré vnímali samotní pacienti. V 16. týždni mali pacienti liečení liekom Skilarence nižšiu priemernú hodnotu DLQI v porovnaní s placebom (5,4 oproti 8,8).

Rebound (definovaný ako zhoršenie $\geq 125\%$ začiatočnej hodnoty PASI) bol hodnotený po 2 mesiacoch od prerušenia liečby a ukázalo sa, že pri esteroch kyseliny fumarovej nebol klinicky závažný, keďže bol zaznamenaný v prípade veľmi malého množstva pacientov (Skilarence 1,1 % a aktívna referenčná vzorka 2,2 % v porovnaní so skupinou s placebom 9,3 %).

Údaje o dlhodobej účinnosti nie sú v súčasnosti pre Skilarence k dispozícii, avšak v štúdiách farmakokinetiky a klinických štúdiách sa systémová expozícia, účinnosť a bezpečnosť lieku Skilarence ukázali ako porovnateľné voči aktívnej referenčnej vzorkes obsahom dimetylfumarátu. Preto sa logicky očakáva, že dlhodobá účinnosť lieku Skilarence bude tiež porovnateľná s liekmi s obsahom dimetylfumarátu (DMF). Udržanie dlhodobej účinnosti bolo tiež popísané pre iné produkty s obsahom dimetylfumarátu a preto sa očakáva, že prínosy liečby liekom Skilarence pozorované v 16. týždni budú udržané u dlhodobo liečebných pacientov, aspoň po dobu 24 mesiacov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Skilarence vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s psoriázou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní nie je dimetylfumarát detekovaný v plazme, pretože sa rýchlo hydrolyzuje esterázami na aktívny metabolit, monometylfumarát. Po perorálnom podaní jednej 120 mg tablety lieku Skilarence zdravým osobám dosiahla plazmatická koncentrácia monometylfumarátu maximálnu hodnotu 1 325 ng/ml v prípade užitia nalačno, alebo 1 311 ng/ml v prípade užitia po jedle. Užívanie lieku Skilarence s jedlom spomalilo čas do dosiahnutia t_{max} koncentrácie monometylfumarátu z 3,5 na 9,0 hodín.

Distribúcia

Väzba monometylfumarátu na plazmatické bielkoviny je približne 50 %. Dimetylfumarát nevykazuje žiadnu väzbovú afinitu k sérovým bielkovinám, ktoré môžu ďalej prispievať k jeho rýchlej eliminácii z krvného obehu.

Biotransformácia

Biotransformácia dimetylfumarátu nezapája izoenzyémy cytochrómu P450. Štúdie *in vitro* preukázali, že monometylfumarát v liečebnej dávke neinhibuje ani neindukuje žiadne enzýmy cytochrómu P450, nie je substrátom ani inhibítorom P-glykoproteínu a nie je inhibítorom najčastejších efluxných transportérov a transportérov vychytávania. Štúdie *in vitro* preukázali, že dimetylfumarát v liečebnej dávke neinhibuje CYP3A4/5 a BCRP a je slabým inhibítorom P-glykoproteínu.

Štúdie *in vitro* ukázali, že hydrolyza dimetylfumarátu na monometylfumarát prebieha rýchlo pri pH 8 (pH v tenkom čreve), avšak nie pri pH 1 (pH v žalúdku). Časť celkového dimetylfumarátu sa hydrolyzuje pomocou esteráz a v zásaditom prostredí v tenkom čreve, zatiaľ čo zvyšok vstupuje do portálnej žily (vrátnice). Ďalšie štúdie preukázali, že dimetylfumarát (a v menšej miere monometylfumarát) čiastočne reaguje s redukovaným glutatiónom za vzniku aduktu glutatiónu. Tieto adukty boli zistené v štúdiách na zvieratách v črevnej sliznici potkanov a v menšom množstve v krvi portálnej žily. Nekonjugovaný dimetylfumarát však nie je možné zistiť v plazme zvierat ani u psoriatických pacientov po perorálnom podaní. Naopak nekonjugovaný monometylfumarát je detekovateľný

v plazme. K ďalšej metabolizácii dochádza prostredníctvom oxidácie v cykle trikarboxylových kyselín, počas ktorého vzniká oxid uhličitý a voda.

Eliminácia

Vydychovanie CO₂ v dôsledku metabolizmu monometylfumarátu je hlavným spôsobom eliminácie; močom alebo stolicou sa vylučuje iba malé množstvo nezmeneného monometylfumarátu. Časť dimetylfumarátu, ktorá reaguje s glutatiómom za vzniku aduktu glutatiónu, sa ďalej metabolizuje na merkapturovú kyselinu, ktorá sa vylučuje močom.

Zdanlivý terminálny eliminačný polčas monometylfumarátu je približne 2 hodiny.

Linearita/nelinearita

Napriek vysokej interindividuálnej variabilite bola expozícia meraná ako AUC a C_{max} po podaní jednorazovej dávky 4 x 30 mg tabliet dimetylfumarátu (celková dávka 120 mg) a 2 x 120 mg tabliet dimetylfumarátu (celková dávka 240 mg) celkovo úmerná podanej dávke.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli vykonané žiadne špecifické štúdie. Pretože však eliminácia obličkami nie je významná pre celkový plazmatický klírens, je nepravdepodobné, že by porucha funkcie obličiek ovplyvnila farmakokinetické vlastnosti lieku Skilarence (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne špecifické štúdie. Pretože je však dimetylfumarát metabolizovaný esterázami a v zásaditom prostredí tenkého čreva bez účasti cytochrómu P450, neočakáva sa, že porucha funkcie pečene bude mať vplyv na expozíciu (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe konvenčných farmakologických štúdií bezpečnosti a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Toxikológia

V predklinických štúdiách boli obličky identifikované ako hlavný cieľový orgán toxického pôsobenia. Zistenia na obličkách psov zahŕňali minimálnu až stredne ťažkú tubulárnu hypertrofiu, zvýšený výskyt a závažnosť tubulárnej vakuolizácie a minimálnu až miernu tubulárnu degeneráciu. Tieto prejavy boli považované za toxikologicky relevantné. Dávka bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) bola po 3 mesiacoch liečby 30 mg/kg/deň, čo zodpovedá 2,9-násobku hodnoty AUC a 9,5-násobku C_{max} systémovej expozície človeka pri najvyššej odporúčanej dávke (720 mg/deň).

Reprodukčná toxicita

S liekom Skilarence neboli vykonané žiadne štúdie fertility, ani štúdie prenatálneho a postnatálneho vývinu.

Neboli zistené žiadne účinky na telesnú hmotnosť alebo malformácie plodu, ktoré by sa dali pripísať podávaniu dimetylfumarátu matke v gravidite počas štúdie embryo-fetálneho vývinu na potkanoch. Došlo však ku zvýšeniu počtu plodov s odchýlkami, ako je „viacpočetný pečeňový lalok“ a „abnormálne bedrové usporiadanie“, pri dávkach toxických pre matku. Hodnota NOAEL pre maternálnu a embryo-fetálnu toxicitu bola 40 mg/kg/deň, čo zodpovedá 0,2-násobku hodnoty AUC a 2,0-násobku C_{max} systémovej expozície pri najvyššej odporúčanej dávke (720 mg/deň).

Ukázalo sa, že u potkanov dimetylfumarát prechádza cez placentárnu membránu do fetálnej krvi.

Karcinogenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogénnych účinkov lieku Skilarence. Na základe dostupných údajov, ktoré naznačujú, že estery kyseliny fumarovej môžu aktivovať bunkové dráhy spojené so vznikom obličkových nádorov, nemôže byť vylúčená potenciálna tumorogénna aktivita exogénne podávaného dimetylfumarátu na obličky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Skilarence 30 mg a 120 mg gastrorezistentné tablety

Jadro

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
bezvodý koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

Skilarence 30 mg gastrorezistentné tablety

Obal

kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1: 1)
mastenec
trietylitrát
oxid titaničitý (E171)
simetikón

Skilarence 120 mg gastrorezistentné tablety

Obal

kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1: 1)
mastenec
trietylitrát
oxid titaničitý (E171)
simetikón
indigokarmín (E132)
hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Skilarence 30 mg gastrorezistentné tablety

42, 70 a 210 gastrorezistentných tabliet v blistroch PVC/PVDC-hliník.

Skilarence 120 mg gastrorezistentné tablety

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 a 400 gastrorezistentných tabliet v blistroch PVC/PVDC-hliník.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. jún 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. február 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Skilarence na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť obsah a formát programu vzdelávania, vrátane komunikačných prostriedkov, distribučných postupov a všetkých ďalších aspektov programu, s príslušným vnútroštátnym orgánom.

Cieľom programu vzdelávania je informovať zdravotníckych pracovníkov o riziku vzniku závažných infekcií, predovšetkým oportúnnych infekcií, ako je progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) a poskytnúť usmernenie pri monitorovaní počtu lymfocytov a leukocytov, ak sú mimo normy. Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa liek Skilarence uvádza na trh, mali zdravotnícki pracovníci, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať a vydávať liek Skilarence, prístup k nasledujúcemu vzdelávaciemu balíčku.

- **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov** bude obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:
 - Príslušné informácie o PML (napr. závažnosť, kritickosť, frekvencia, čas nástupu, reverzibilita nežiaducich účinkov, ak prichádza do úvahy)
 - Podrobné informácie o populácii s vyšším rizikom vzniku PML

- Podrobné informácie o minimalizácii rizika PML pomocou vhodného monitorovania a manažmentu, vrátane laboratórneho monitorovania lymfocytov a leukocytov pred liečbou a počas liečby a kritérií pre ukončenie liečby
- Najdôležitejšie informácie, ktoré sa majú odkomunikovať s pacientom v rámci poradenstva.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA – SKILARENCE 30 mg GASTROREZISTENTNÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Skilarence 30 mg gastrorezistentné tablety
dimetylfumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 30 mg dimetylfumarátu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

42 gastrorezistentných tabliet
70 gastrorezistentných tabliet
210 gastrorezistentných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety nedrvtte, nedel'te, nerozpúšťajte ani nehryzte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

skilarence 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER – SKILARENCE 30 mg GASTROREZISTENTNÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Skilarence 30 mg gastrorezistentné tablety
dimetylfumarát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Almirall

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA – SKILARENCE 120 mg GASTROINTESTINÁLNE TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Skilarence 120 mg gastrorezistentné tablety
dimetylfumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 120 mg dimetylfumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

40 gastrorezistentných tabliet
70 gastrorezistentných tabliet
90 gastrorezistentných tabliet
100 gastrorezistentných tabliet
120 gastrorezistentných tabliet
180 gastrorezistentných tabliet
200 gastrorezistentných tabliet
240 gastrorezistentných tabliet
300 gastrorezistentných tabliet
360 gastrorezistentných tabliet
400 gastrorezistentných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety nedrvte, nedeľte, nerozpúšťajte ani nehryzte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

skilarence 120 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER – SKILARENCE 120 mg GASTROINTESTINÁLNE TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Skilarence 120 mg gastrorezistentné tablety
dimetylfumarát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Almirall

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Skilarence 30 mg gastrorezistentné tablety dimetylfumarát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Skilarence a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Skilarence
3. Ako užívať Skilarence
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Skilarence
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Skilarence a na čo sa používa

Čo je Skilarence

Skilarence je liek, ktorý obsahuje liečivo dimetylfumarát. Dimetylfumarát pôsobí na bunky imunitného systému (prirodzený obranný systém tela). Mení aktivitu imunitného systému znížením produkcie určitých látok zodpovedných za vznik psoriázy.

Na čo sa Skilarence používa

Tablety Skilarence sa používajú na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Psoriáza je ochorenie spôsobujúce zhrubnuté, zapálené červené miesta na koži, ktoré sú často pokryté striebřistými šupinami.

Reakciu na liek Skilarence možno obyčajne pozorovať už v 3. týždni a časom sa zlepšuje. Skúsenosti s podobnými liekmi s obsahom dimetylfumarátu ukazujú, že liečba je prospešná minimálne po dobu 24 mesiacov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Skilarence

Neužívajte Skilarence

- ak ste alergický na dimetylfumarát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažné problémy so žalúdkom alebo črevami
- ak máte závažné ochorenie pečene alebo obličiek
- ak ste tehotná alebo dojčíte

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Skilarence, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Monitoring

Skilarence vám môže spôsobiť problémy s krvou, pečeňou alebo obličkami. Pred liečbou a následne

pravidelne počas liečby podstúpite vyšetrenia krvi a moču. Tieto vyšetrenia sa vykonajú preto, aby sa kontroloval výskyt týchto komplikácií a možnosť ďalšieho pokračovania užívania tohto lieku. V závislosti od výsledkov vyšetrení krvi a moču sa môže lekár rozhodnúť zvýšiť dávku lieku Skilarence podľa odporúčaného harmonogramu (pozri časť 3), ponechať dávku nezmenenú, znížiť vašu dávku alebo liečbu úplne ukončiť.

Infekcie

Biele krvinky pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciami. Skilarence môže znížiť počet bielych krviniek. Ak si myslíte, že máte infekciu, obráťte sa na svojho lekára. K príznakom infekcie patrí horúčka, bolesť, bolesť svalov, bolesť hlavy, strata chuti do jedla a celkový pocit slabosti. Ak máte závažnú infekciu, buď pred liečbou liekom Skilarence alebo počas nej, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste neužívali Skilarence až do vyliečenia infekcie.

Poruchy tráviaceho traktu

Ak máte, alebo ste mali žalúdočné alebo črevné problémy, informujte o tom svojho lekára. Váš lekár vás poučí o starostlivosti, ktorú budete počas liečby liekom Skilarence potrebovať.

Deti a dospelí

Tento liek nesmú užívať deti a dospelí vo veku do 18 rokov, pretože nebol v tejto vekovej skupine skúšaný.

Iné lieky a Skilarence

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Svojho lekára informujte najmä vtedy, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- **Dimetylfumarát alebo iné fumaráty.** Liečivo v lieku Skilarence, dimetylfumarát, sa tiež používa v iných liekoch, ako sú tablety, masti a prípravky do kúpeľa. Musíte sa vyhýbať iným prípravkom, ktoré obsahujú fumaráty, aby ste zabránili užitiu veľmi veľkého množstva.
- **Ostatné lieky používané na liečbu psoriázy** ako je metotrexát, retinoidy, psoralény, cyklosporín, alebo iné lieky, ktoré účinkujú na imunitný systém (ako napríklad imunosupresíva alebo cytostatiká). Užívanie týchto liekov s liekom Skilarence by mohlo zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov na váš imunitný systém.
- **Iné lieky, ktoré môžu pôsobiť na funkciu obličiek** ako je metotrexát alebo cyklosporín (používané na liečbu psoriázy), aminoglykozidy (používané na liečbu infekcií), diuretiká (ktoré zvyšujú tvorbu moču), nesteroidné protizápalové lieky (používané na liečbu bolesti), alebo lítium (používané na liečbu bipolárnej poruchy a depresie). Tieto lieky môžu pri užívaní spolu s liekom Skilarence zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov na obličky.

Ak dostanete závažnú alebo dlhotrvajúcu hnačku z dôvodu užívania lieku Skilarence, nemusia ostatné lieky účinkovať podľa očakávania. V takom prípade sa poraďte so svojím lekárom. Je to mimoriadne dôležité najmä v prípade, ak užívate antikoncepciu (v tabletovej forme), pretože účinok môže byť znížený a na prevenciu otehotnenia budú potrebné ďalšie metódy. Pozrite písomnú informáciu pre používateľa používanej antikoncepcie.

Ak potrebujete očkovanie, poraďte sa so svojím lekárom. Niektoré druhy očkovacích látok (živé očkovacie látky) môžu počas liečby liekom Skilarence vyvolať infekciu. Váš lekár vám poradí, čo je pre vás najlepšie.

Skilarence a alkohol

Počas liečby liekom Skilarence sa vyhýbajte konzumácii silných alkoholických nápojov (viac ako 50 ml liehovín s obsahom alkoholu viac ako 30 obj %), pretože alkohol sa môže s týmto liekom vzájomne ovplyvňovať. To môže vyvolať žalúdočné a črevné problémy.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Skilarence, ak ste tehotná, alebo ak sa snažíte otehotnieť, pretože Skilarence môže vášmu

dieťaťu uškodiť. Počas liečby liekom Skilarence používajte účinné metódy antikoncepcie, aby ste zabránili tehotenstvu (pozri tiež vyššie časť „Iné lieky a Skilarence“). V prípade žalúdočných a tráviacich ťažkostí, ktoré môžu znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie, sa poraďte so svojim lekárom, ktorý vám poskytne informácie o ďalších metódach antikoncepcie. Počas liečby liekom Skilarence nedejčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Skilarence má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po užití lieku Skilarence môžete pociťiť závraty alebo únavu. V takom prípade dávajte pri vedení vozidla a obsluhu strojov pozor.

Skilarence obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Skilarence obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Skilarence

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávka

Váš lekár začne liečbu nízkou dávkou lieku Skilarence s použitím 30 mg tabliet. Vášmu telu to pomôže privyknuť si na tento liek a obmedzí sa tým riziko vedľajších účinkov, ako napríklad žalúdočné a tráviace problémy. Dávka sa bude zvyšovať o 30 mg každý týždeň podľa nasledujúcej tabuľky. Keď dosiahnete dávku 120 mg lieku Skilarence denne, zvyčajne od 4. týždňa, môžete začať užívať 120 mg tablety pre pohodlnejšie dávkovanie. Pri prechode z 30 mg tabliet na 120 mg tablety sa uistite, že užívate správne tablety a správnu dávku.

| Týždeň liečby | Sila tablety | Koľko tabliet užiť počas dňa | | | Počet tabliet za deň | Celková denná dávka |
|---------------|--------------|------------------------------|------|--------|----------------------|---------------------|
| | | Raňajky | Obed | Večera | | |
| 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 |

Váš lekár bude kontrolovať, ako sa váš stav zlepšuje, potom ako začnete užívať Skilarence a skontroluje, či sa u vás prejavujú vedľajšie účinky. Ak sa u vás prejavujú závažné vedľajšie účinky po zvýšení dávky, môže vám váš lekár odporučiť prechodné zníženie dávky na predchádzajúcu dávku. Ak vedľajšie účinky nie sú príliš obmedzujúce, vaša dávka sa bude zvyšovať, kým nenastane účinná

kontrola vášho stavu. Podávanie maximálnej dávky 720 mg/deň, ako je uvedené v tabuľke vyššie, nemusí byť potrebné. Po dostatočnom zlepšení vášho stavu váš lekár zväži postupné znižovanie dennej dávky lieku Skilarence na dávku, ktorá toto zlepšenie udrží.

Spôsob podávania

Tablety Skilarence prehltnite vcelku a zapite vodou (perorálne použitie). Tabletu alebo tablety užívajte počas jedla alebo hneď po jedle. Tablety nedrvtite, nedeľte, nerozpúšťajte ani nehryzte, pretože majú špeciálny povrch, ktorý chráni pred podráždením žalúdka.

Ak užíjete viac Skilarence, ako máte

Ak si myslíte, že ste užili veľmi veľa tabliet Skilarence, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Skilarence

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase a pokračujte v užívaní lieku presne podľa popisu v tejto písomnej informácii alebo presne podľa dohody s lekárom. Ak si nie ste ničím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z uvedených vedľajších účinkov, ako je sčervenanie kože na tvári alebo na tele (nával horúčavy), hnačka, žalúdočné problémy a nevoľnosť obyčajne ustúpia časom pri pokračovaní liečby.

K najzávažnejším vedľajším účinkom, ktoré sa môžu vyskytnúť pri užívaní lieku Skilarence patria alergické alebo reakcie precitlivenosti, zlyhanie obličiek alebo ochorenie obličiek nazývané Fanconiho syndróm alebo ťažká infekcia mozgu nazývaná progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Ich frekvencia výskytu nie je známa. Ďalšie informácie o príznakoch nájdete nižšie.

Alergické reakcie alebo reakcie precitlivenosti

Alergické reakcie alebo reakcie precitlivenosti sú zriedkavé, ale môžu byť veľmi závažné. Sčervenanie kože na tvári alebo na tele (návaly horúčavy) je veľmi častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb. Ak sa však u vás prejaví sčervenanie a niektorý z nasledujúcich prejavov:

- sipot, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavica,
- opuch tváre, pier, úst alebo jazyka,

prestaňte užívať Skilarence a ihneď informujte svojho lekára.

Infekcia mozgu nazývaná PML

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) je zriedkavá ale závažná infekcia mozgu, ktorá môže viesť k ťažkým zdravotným postihnutiam alebo k úmrtiu. Ak spozorujete novú alebo zhoršujúcu sa slabosť na jednej polovici tela, nemotornosť, zmeny videnia, myslenia alebo pamäti, zmätenosť, alebo zmeny osobnosti, ktoré trvajú niekoľko dní, prestaňte užívať Skilarence a ihneď informujte svojho lekára.

Fanconiho syndróm

Fanconiho syndróm je zriedkavá, ale závažná porucha funkcie obličiek, ku ktorej môže dôjsť pri užívaní lieku Skilarence. Ak spozorujete vylučovanie väčšieho množstva moču (alebo častejšie vylučovanie moču), ste často smädný a pijete viac ako obyčajne, vaše svaly sa zdajú byť slabšie, zlomíte si kosť, alebo máte bolesti, obráťte sa čo najskôr na svojho lekára, aby sa mohol tento stav dôkladnejšie vyšetriť.

Ak sa u vás prejaví niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- zníženie počtu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú lymfocyty (lymfopénia)
- zníženie počtu všetkých bielych krviniek (leukopénia)
- sčervenanie kože na tvári alebo na tele (návaly horúčavy)
- hnačka
- nadúvanie, bolesť žalúdka alebo žalúdočné kŕče
- pocity na vracanie (nevoľnosť)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zvýšenie počtu všetkých bielych krviniek (leukocytóza)
- zvýšenie počtu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú eozinofily
- zvýšené hodnoty niektorých enzýmov v krvi (potrebných na kontrolu zdravotného stavu vašej pečene)
- pocit choroby
- zápcha
- plynatosť (flatulencia), žalúdočné ťažkosti, poruchy trávenia
- znížená chuť do jedla
- bolesť hlavy
- pocit únavy
- slabosť
- pocity horúčavy
- neobvyklé pocity na koži, ako je svrbenie, pálenie, pichanie, šteklenie alebo brnenie
- ružové alebo červené škvrny na koži (erytém)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- závraty
- nadmerné množstvo bielkovín v moči (proteinúria)
- zvýšenie sérového kreatinínu (látka v krvi, ktorá sa používa na meranie funkcie vašich obličiek)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- alergické reakcie na koži

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- akútna lymfatická leukémia (druh rakoviny krvi)
- zníženie všetkých druhov krviniek (pancytopenia)

Neznáme (frekvenciu vedľajších účinkov nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- pásový opar

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Skilarence

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Skilarence 30 mg obsahuje

- Liečivo je dimetylfumarát. Jedna tableta obsahuje 30 mg dimetylfumarátu.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý, kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1), mastenec, trietyltriat, oxid titaničitý (E171) a simetikón.

Ako Skilarence 30 mg vyzerá a obsah balenia

Skilarence 30 mg je biela, okrúhla tableta s priemerom približne 6,8 mm.

Skilarence 30 mg je dostupný v baleniach obsahujúcich 42, 70 a 210 gastrorezistentných tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Tablety sú balené v blistroch PVC/PVDC-hliník.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Španielsko

Tel. +34 93 291 30 00

Výrobca

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Skilarence 120 mg gastrorezistentné tablety dimetylfumarát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Skilarence a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Skilarence
3. Ako užívať Skilarence
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Skilarence
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Skilarence a na čo sa používa

Čo je Skilarence

Skilarence je liek, ktorý obsahuje liečivo dimetylfumarát. Dimetylfumarát pôsobí na bunky imunitného systému (prirodzený obranný systém tela). Mení aktivitu imunitného systému znížením produkcie určitých látok zodpovedných za vznik psoriázy.

Na čo sa Skilarence používa

Tablety Skilarence sa používajú na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Psoriáza je ochorenie spôsobujúce zhrubnuté, zapálené, červené miesta na koži, ktoré sú často pokryté striebřistými šupinami.

Reakciu na liek Skilarence možno obvyčajne pozorovať už v 3. týždni a časom sa zlepšuje. Skúsenosti s podobnými liekmi s obsahom dimetylfumarátu ukazujú, že liečba je prospešná minimálne po dobu 24 mesiacov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Skilarence

Neužívajte Skilarence

- ak ste alergický na dimetylfumarát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažné problémy so žalúdkom alebo črevami
- ak máte závažné ochorenie pečene alebo obličiek
- ak ste tehotná alebo dojčíte

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Skilarence, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Monitoring

Skilarence vám môže spôsobiť problémy s krvou, pečeňou alebo obličkami. Pred liečbou a následne pravidelne počas liečby podstúpíte vyšetrenia krvi a moču. Tieto vyšetrenia sa vykonávajú preto, aby sa

kontroloval výskyt týchto komplikácií a možnosť ďalšieho pokračovania užívania tohto lieku. V závislosti od výsledkov vyšetrení krvi a moču sa môže lekár rozhodnúť zvýšiť dávku lieku Skilarence podľa odporúčaného harmonogramu (pozri časť 3), ponechať dávku nezmenenú, znížiť vašu dávku alebo liečbu úplne ukončiť.

Infekcie

Biele krvinky pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciami. Skilarence môže znížiť počet bielych krviniek. Ak si myslíte, že máte infekciu, obráťte sa na svojho lekára. K príznakom infekcie patrí horúčka, bolesť, bolesť svalov, bolesť hlavy, strata chuti do jedla a celkový pocit slabosti. Ak máte závažnú infekciu, buď pred liečbou liekom Skilarence alebo počas nej, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste neužívali Skilarence až do vyliečenia infekcie.

Poruchy tráviaceho traktu

Ak máte, alebo ste mali žalúdočné alebo črevné problémy, informujte o tom svojho lekára. Váš lekár vás poučí o starostlivosti, ktorú budete počas liečby liekom Skilarence potrebovať.

Deti a dospelí

Tento liek nesmú užívať deti a dospelí vo veku do 18 rokov, pretože nebol v tejto vekovej skupine skúmaný.

Iné lieky a Skilarence

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Svojho lekára informujte najmä vtedy, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- **Dimetylfumarát alebo iné fumaráty.** Liečivo v lieku Skilarence, dimetylfumarát, sa tiež používa v iných liekoch, ako sú tablety, masti a prípravky do kúpeľa. Musíte sa vyhýbať iným prípravkom, ktoré obsahujú fumaráty, aby ste zabránili užitiu veľmi veľkého množstva.
- **Ostatné lieky používané na liečbu psoriázy** ako je metotrexát, retinoidy, psoralény, cyklosporín, alebo iné lieky, ktoré účinkujú na imunitný systém (ako napríklad imunosupresíva alebo cytostatiká). Užívanie týchto liekov s liekom Skilarence by mohlo zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov na váš imunitný systém.
- **Iné lieky, ktoré môžu pôsobiť na funkciu obličiek** ako je metotrexát alebo cyklosporín (používané na liečbu psoriázy), aminoglykozidy (používané na liečbu infekcií), diuretiká (ktoré zvyšujú tvorbu moču), nesteroidné protizápalové lieky (používané na liečbu bolesti), alebo lítium (používané na liečbu bipolárnej poruchy a depresie). Tieto lieky môžu pri užívaní spolu s liekom Skilarence zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov na obličky.

Ak dostanete závažnú alebo dlhotrvajúcu hnačku z dôvodu užívania lieku Skilarence, nemusia ostatné lieky účinkovať podľa očakávania. V takom prípade sa poraďte so svojím lekárom. Je to mimoriadne dôležité najmä v prípade, ak užívate antikoncepciu (v tabletovej forme), pretože účinok môže byť znížený a na prevenciu otehotnenia budú potrebné ďalšie metódy. Pozri písomnú informáciu pre používateľa používanej antikoncepcie.

Ak potrebujete očkovanie, poraďte sa so svojím lekárom. Niektoré druhy očkovacích látok (živé očkovacie látky) môžu vyvolať počas liečby liekom Skilarence infekciu. Váš lekár vám poradí, čo je pre vás najlepšie.

Skilarence a alkohol

Počas liečby liekom Skilarence sa vyhýbajte konzumácii silných alkoholických nápojov (viac ako 50 ml liehovín s obsahom alkoholu viac ako 30 obj %), pretože alkohol sa môže s týmto liekom vzájomne ovplyvňovať. To môže vyvolať žalúdočné a črevné problémy.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Skilarence, ak ste tehotná, alebo ak sa snažíte otehotnieť, pretože Skilarence môže vášmu dieťaťu uškodiť. Počas liečby liekom Skilarence používajte účinné metódy antikoncepcie, aby ste

zabránili tehotenstvu (pozri tiež vyššie časť „Iné lieky a Skilarence“). V prípade žalúdočných a tráviacich ťažkostí, ktoré môžu znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie, sa poraďte so svojim lekárom, ktorý vám poskytne informácie o ďalších metódach antikoncepcie. Počas liečby liekom Skilarence nedejčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Skilarence má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po užití lieku Skilarence môžete pociťiť závraty alebo únavu. V takom prípade dávajte pri vedení vozidla a obsluhu strojov pozor.

Skilarence obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Skilarence obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Skilarence

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávka

Váš lekár začne liečbu nízkou dávkou lieku Skilarence s použitím 30 mg tabliet. Vášmu telu to pomôže privyknuť si na tento liek a obmedzí sa tým riziko vedľajších účinkov ako napríklad žalúdočné a tráviace problémy. Dávka sa bude zvyšovať o 30 mg každý týždeň podľa nasledujúcej tabuľky. Keď dosiahnete dávku 120 mg lieku Skilarence denne, zvyčajne od 4. týždňa, môžete začať užívať 120 mg tablety pre pohodlnejšie dávkovanie. Pri prechode z 30 mg tabliet na 120 mg tablety sa uistite, že užívate správne tablety a správnu dávku.

| Týždeň liečby | Sila tablety | Koľko tabliet užiť počas dňa | | | Počet tabliet za deň | Celková denná dávka |
|---------------|--------------|------------------------------|------|--------|----------------------|---------------------|
| | | Raňajky | Obed | Večera | | |
| 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 |

Váš lekár bude kontrolovať, ako sa váš stav zlepšuje, potom ako začnete užívať Skilarence a skontroluje, či sa u vás prejavujú vedľajšie účinky. Ak sa u vás prejavujú závažné vedľajšie účinky po zvýšení vašej dávky, môže vám váš lekár odporučiť prechodné zníženie dávky na predchádzajúcu dávku. Ak vedľajšie účinky nie sú príliš obmedzujúce, vaša dávka sa bude zvyšovať, kým nenastane účinná kontrola vášho stavu. Podávanie maximálnej dávky 720 mg/deň, ako je uvedené v tabuľke

vyššie, nemusí byť potrebné. Po dostatočnom zlepšení vášho stavu váš lekár zváži postupné znižovanie dennej dávky lieku Skilarence na dávku, ktorá toto zlepšenie udrží.

Spôsob podávania

Tablety Skilarence prehltnite vcelku a zapite vodou (perorálne použitie). Tabletu alebo tablety užívajte počas alebo hneď po jedle. Tablety nedrvtvte, nedeľte, nerozpúšťajte ani nehryzte, pretože majú špeciálny povrch, ktorý chráni pred podráždením žalúdka.

Ak užijete viac Skilarence, ako máte

Ak si myslíte, že ste užili veľmi veľa tabliet Skilarence, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Skilarence

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase a pokračujte v užívaní lieku presne podľa popisu v tejto písomnej informácii alebo presne podľa dohody s lekárom. Ak si nie ste ničím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z uvedených vedľajších účinkov, ako je sčervenanie kože na tvári alebo na tele (nával horúčavy), hnačka, žalúdočné problémy a nevoľnosť obyčajne ustúpia časom pri pokračovaní liečby.

K najzávažnejším vedľajším účinkom, ktoré sa môžu vyskytnúť pri užívaní lieku Skilarence patria alergické alebo reakcie precitlivenosti, zlyhanie obličiek alebo ochorenie obličiek nazývané Fanconiho syndróm alebo ťažká infekcia mozgu nazývaná progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Ich frekvencia výskytu nie je známa. Ďalšie informácie o príznakoch nájdete nižšie.

Alergické reakcie alebo reakcie precitlivenosti

Alergické reakcie alebo reakcie precitlivenosti sú zriedkavé, ale môžu byť veľmi závažné. Sčervenanie kože na tvári alebo na tele (návaly horúčavy) je veľmi častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb. Ak sa však u vás prejaví sčervenanie a niektorý z nasledujúcich príznakov:

- sipot, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavica,
- opuch tváre, pier, úst alebo jazyka,

prestaňte užívať Skilarence a ihneď informujte svojho lekára.

Infekcia mozgu nazývaná PML

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) je zriedkavá ale závažná infekcia mozgu, ktorá môže viesť k ťažkým zdravotným postihnutiam alebo k úmrtiu. Ak spozorujete novú alebo zhoršujúcu sa slabosť na jednej polovici tela, nemotornosť, zmeny videnia, myslenia alebo pamäti, zmätenosť, alebo zmeny osobnosti, ktoré trvajú niekoľko dní, prestaňte užívať Skilarence a ihneď informujte svojho lekára.

Fanconiho syndróm

Fanconiho syndróm je zriedkavá, ale závažná porucha funkcie obličiek, ku ktorej môže dôjsť pri užívaní lieku Skilarence. Ak spozorujete vylučovanie väčšieho množstva moču (alebo častejšie vylučovanie moču), ste často smädný a pijete viac ako obyčajne, vaše svaly sa zdajú byť slabšie, zlomíte si kosť, alebo máte bolesti, obráťte sa čo najskôr na svojho lekára, aby sa mohol tento stav dôkladnejšie vyšetriť.

Ak sa u vás prejaví niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- zníženie počtu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú lymfocyty (lymfopénia)
- zníženie počtu všetkých bielych krviniek (leukopénia)
- sčervenanie kože na tvári alebo na tele (návaly horúčavy)
- hnačka
- nadúvanie, bolesť žalúdka alebo žalúdočné kŕče
- pocity na vracanie (nevoľnosť)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zvýšenie počtu všetkých bielych krviniek (leukocytóza)
- zvýšenie počtu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú eozinofily
- zvýšené hodnoty niektorých enzýmov v krvi (potrebných na kontrolu zdravotného stavu vašej pečene)
- pocit choroby
- zápcha
- plynatosť (flatulencia), žalúdočné ťažkosti, poruchy trávenia
- znížená chuť do jedla
- bolesť hlavy
- pocit únavy
- slabosť
- pocity horúčavy
- neobvyklé pocity na koži, ako je svrbenie, pálenie, pichanie, šteklenie alebo brnenie
- ružové alebo červené škvrny na koži (erytém)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- závraty
- nadmerné množstvo bielkovín v moči (proteinúria)
- zvýšenie sérového kreatinínu (látka v krvi, ktorá sa používa na meranie funkcie vašich obličiek)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- alergické reakcie na koži

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- akútna lymfatická leukémia (druh rakoviny krvi)
- zníženie všetkých druhov krviniek (pancytopenia)

Neznáme (frekvenciu vedľajších účinkov nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- pásový opar

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Skilarence

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Skilarence 120 mg obsahuje

- Liečivo je dimetylfumarát. Jedna tableta obsahuje 120 mg dimetylfumarátu.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý, kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1), mastenec, trietylcitrát, oxid titaničitý (E171), simetikón, indigokarmín (E132) a hydroxid sodný.

Ako Skilarence 120 mg vyzerá a obsah balenia

Skilarence 120 mg je modrá, okrúhla tableta s priemerom približne 11,6 mm.

Veľkosti balenia: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 a 400 gastrorezistentných tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Tablety sú balené v blistroch PVC/PVDC-hliník.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Španielsko

Tel. +34 93 291 30 00

Výrobca

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.