

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Skilarence 30 mg enterotabletter  
Skilarence 120 mg enterotabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Skilarence 30 mg enterotabletter

Hver enterotablet indeholder 30 mg dimethylfumarat.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver enterotablet indeholder 34,2 mg laktose (som monohydrat).

### Skilarence 120 mg enterotabletter

Hver enterotablet indeholder 120 mg dimethylfumarat.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver enterotablet indeholder 136,8 mg laktose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Enterotablet.

### Skilarence 30 mg enterotabletter

Hvid, filmovertrukket, rund, bikonveks tablet med en diameter på cirka 6,8 mm.

### Skilarence 120 mg enterotabletter

Blå, filmovertrukket, rund, bikonveks tablet med en diameter på cirka 11,6 mm.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Skilarence er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne med behov for systemisk lægemiddelbehandling.

### 4.2 Dosering og administration

Skilarence er beregnet til brug under vejledning og opsyn af en læge, som har erfaring med diagnosticering og behandling af psoriasis.

#### Dosering

For at forbedre tolerancen over for Skilarence anbefales det at begynde behandlingen med en lav startdosis med efterfølgende gradvise stigninger. Den første uge tages en dosis på 30 mg én gang dagligt (1 tablet om aftenen). Den anden uge tages en dosis på 30 mg to gange dagligt (1 tablet om morgenen og 1 tablet om aftenen). I tredje uge tages en dosis på 30 mg tre gange dagligt (1 tablet om morgenen, 1 ved middagstid og 1 om aftenen). Fra fjerde uge ændres behandlingen til blot 1 tablet med en dosis på 120 mg om aftenen. Denne dosis øges herefter med én tablet med en dosis på 120 mg

om ugen på forskellige tidspunkter på dagen i de efterfølgende 5 uger som vist i nedenstående tabel. Den maksimalt tilladte daglige dosis er 720 mg (seks 120 mg-tabletter).

Uge	Antal tabletter			Total daglig dosis (mg) af dimethylfumarat
	Morgen	Middag	Aften	
<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

Hvis en bestemt dosisøgning ikke tolereres, kan den midlertidigt reduceres til den sidste tolererede dosis.

Hvis der konstateres behandlingssucces, før den maksimale dosis er nået, er det ikke nødvendigt at øge dosis yderligere. Efter at der er opnået klinisk relevant forbedring af hudlæsioner, bør det overvejes gradvist at reducere den daglige dosis Skilarence til den vedligeholdelsesdosis, som er nødvendig for den enkelte patient.

Dosisændringer kan også være nødvendige, hvis der ses afvigelser i laboratorieværdier (se pkt. 4.4).

#### *Ældre patienter*

Kliniske studier med Skilarence omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og derover til at afgøre, om de reagerer anderledes sammenlignet med patienter under 65 år (se pkt. 5.2). Vurderet ud fra dimethylfumarats farmakologiske egenskaber forventes der ikke at være behov for at foretage dosisjustering hos ældre.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Skilarence er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion og brug af Skilarence er kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Skilarence er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, og brug af Skilarence er kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Skilarence hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data med Skilarence hos børn og unge.

#### Administration

Til oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele med væske under eller umiddelbart efter et måltid.

Overtrækket på enterotabletterne er designet til at forebygge gastrisk irritation. Tabletterne må derfor ikke knuses, deles, opløses eller tygges.

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svære lidelser i mave-tarm-kanalen.
- Svært nedsat lever- eller nyrefunktion.
- Graviditet og amning.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Hæmatologi

Skilarence kan reducere leukocyt- og lymfocytallene (se pkt. 4.8). Det er ikke blevet undersøgt hos patienter med eksisterende lave leukocyt- og lymfocytall.

#### *Før behandling*

Før påbegyndelse af behandling skal der foreligge en aktuel komplet blodtælling (herunder differentialtælling og trombocytall). Behandlingen bør ikke påbegyndes, ved leukopeni under  $3,0 \times 10^9/l$ , lymfopeni under  $1,0 \times 10^9/l$ , eller hvis der konstateres andre patologiske resultater.

#### *Under behandling*

Under behandlingen skal der udføres en komplet blodtælling (med differentialtælling og trombocytall) hver 3. måned. Det er nødvendigt at reagere ved følgende omstændigheder:

#### *Leukopeni*

Hvis der opstår et markant fald i det totale antal hvide blodlegemer, skal situationen overvåges nøje, og behandling bør afbrydes ved niveauer under  $3,0 \times 10^9/l$ .

#### *Lymfopeni*

Hvis lymfocytallene falder under  $1,0 \times 10^9/l$  men er  $\geq 0,7 \times 10^9/l$ , skal der tages blodprøver en gang om måneden, indtil niveauet er  $1,0 \times 10^9/l$  eller derover i to måneder i træk, hvorefter blodprøver igen kan tages hver 3. måned.

Hvis lymfocytallene falder under  $0,7 \times 10^9/l$ , skal blodprøven gentages, og hvis det bekræftes, at niveauerne er under  $0,7 \times 10^9/l$ , skal behandlingen straks afbrydes.

Patienter, som udvikler lymfopeni bør overvåges, efter at behandlingen er stoppet, indtil deres lymfocytall er i det normale område (se pkt. 4.8).

#### *Andre hæmatologiske lidelser:*

Behandlingen bør afbrydes, og der skal udvises forsigtighed, hvis andre patologiske resultater fremkommer. Under alle omstændigheder skal der holdes øje med blodtællingen, indtil værdierne er vendt tilbage til det normale område.

#### Infektioner

Skilarence er en immunmodulator og kan påvirke immunsystemets reaktion på infektion. For patienter med eksisterende klinisk relevante infektioner skal lægen afgøre, om behandlingen skal vente til infektionen er overstået. Hvis en patient udvikler en infektion under behandlingen, bør det overvejes at indstille behandlingen, og fordele og risici bør revurderes, før behandlingen genoptages. Patienter, der får dette lægemiddel, skal instrueres i at rapportere symptomer på infektion til en læge.

#### *Opportunistiske infektioner/progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*

Tilfælde af opportunistiske infektioner, især af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet indberettet med andre dimethylfumarat-holdige produkter (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infektion, der er forårsaget af John Cunningham virus (JCV), der kan være dødelig eller forårsage svære handicap. PML skyldes sandsynligvis en kombination af forskellige faktorer.

En tidligere infektion med JCV betragtes som en forudsætning for udvikling af PML. Risikofaktorer kan omfatte tidligere immunosuppressiv behandling og tilstedeværelse af visse samtidige lidelser (såsom visse autoimmune lidelser eller maligne hæmatologiske tilstande). Et modificeret eller svækket immunforsvar samt genetiske eller miljømæssige faktorer kan også udgøre risikofaktorer.

Vedvarende moderat eller svær lymfopeni under behandling med dimethylfumarat anses også for at være en risikofaktor for PML. Patienter, som udvikler lymfopeni, bør overvåges for tegn og symptomer på opportunistiske infektioner, især for symptomer på PML. Typiske symptomer forbundet med PML er meget forskellige, de forværres over nogle dage til uger, og omfatter tiltagende svaghed i den ene side af kroppen eller bevægeforystyrrelser, synsforstyrrelser og ændringer i tænkemåde, hukommelse og orientering, der fører til forvirring og personlighedsændringer. Hvis der er mistanke om PML, skal behandlingen omgående stoppes, og yderligere relevante neurologiske og radiologiske undersøgelser udføres.

#### Tidligere og samtidig behandling med immunosuppressive eller immunmodulerende behandlinger

Der findes begrænsede data om effekten og sikkerheden af Skilarence hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med andre immunosuppressive eller immunmodulerende behandlinger. Når patienter skiftes over fra sådanne behandlinger til Skilarence, bør halveringstiden og virkningsmekanismen for den anden behandling overvejes for at undgå additiv indvirkning på immunsystemet.

Der findes ingen data om effekten og sikkerheden af Skilarence, når det tages samtidigt med andre immunosuppressive eller immunmodulerende behandlinger (se pkt. 4.5).

#### Allerede eksisterende gastrointestinal sygdom

Skilarence er ikke undersøgt hos patienter som har en eksisterende gastrointestinal sygdom. Det er kontraindiceret hos patienter med alvorlig gastrointestinal sygdom (se pkt. 4.3). Gastrointestinal tolerabilitet kan forbedres ved at følge tidsplanen for dosistitrering, når behandlingen påbegyndes, og ved at tage enterotabletten/-tabletterne med et måltid (se pkt. 4.2 og 4.8).

#### Nyrefunktion

I det placebokontrollerede kliniske fase III-studie sås der under behandlingen ingen påvirkning af nyrefunktionen på tværs af behandlingsgrupper. Skilarence er imidlertid ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, og der er efter markedsføring indberettet tilfælde af nyretoksicitet med fumarsyreestere. Skilarence er derfor kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Nyrefunktion (f.eks. kreatinin, carbamid og urinanalyse) skal undersøges inden behandlingen påbegyndes og derefter hver 3. måned. I tilfælde af en klinisk relevant ændring i nyrefunktionen, især ved mangel på alternative forklaringer, bør det overvejes at reducere dosis eller seponere behandlingen.

#### *Fanconis syndrom*

Det er vigtigt at foretage en tidlig diagnose af Fanconis syndrom og seponere Skilarence-behandlingen for at forhindre opståen af nedsat nyrefunktion og osteomalaci, da syndromet normalt er reversibelt. De vigtigste tegn er: Proteinuri, glukosuri (med normalt blodsukkerniveau), hyperaminoaciduri og fosphaturi (muligvis sideløbende med hypophosphatæmi) (se pkt. 4.8). Progression kan indebære symptomer såsom polyuri, polydipsi og proksimal muskelsvaghed. I sjældne tilfælde kan der forekomme hypophosphatæmisk osteomalaci med ikke-lokaliserede knoglesmerter, forhøjet alkalisk fosfatase i serum samt stressfrakturer. Det skal fremhæves, at Fanconis syndrom kan forekomme uden forhøjede kreatininniveauer eller lav glomerulær filtrationshastighed. Hvis der er uklare symptomer, bør det overvejes, om det kan være Fanconis syndrom, og passende undersøgelser bør iværksættes.

## Leverfunktion

Skilarence er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion og er kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Det anbefales at overvåge leverfunktionen (SGOT, SGPT, gamma-GT, AP) før behandlingsstart og derefter hver 3. måned, da der er observeret en stigning i leverenzymniveauet hos nogle patienter i fase III-studiet (se pkt. 4.8). I tilfælde af en klinisk relevant ændring i leverparametrene, især ved mangel på alternative forklaringer, bør det overvejes at reducere dosen eller seponere behandlingen (se pkt. 4.2).

## Rødmen

Patienter bør gøres opmærksomme på, at de sandsynligvis vil opleve rødmen i de første få uger af behandlingen (se pkt. 4.8).

## Hjælpstoffer

### *Laktose*

Dette lægemiddel indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditærgalactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Skilarence skal derfor anvendes med forsigtighed i kombination med anden systemisk antipsoriatisk terapi (f.eks. methotrexat, retinoider, psoralener, ciclosporin, immunosuppressiva eller cytostatika) (se pkt. 4.4). Under behandlingen bør samtidig anvendelse af andre fumarsyrederivater (topiske eller systemiske) undgås.

Samtidig behandling med nefrotoksiske stoffer (f.eks. methotrexat, ciclosporin, aminoglykosider, diuretika, non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID'er) eller lithium) kan øge risikoen for renale bivirkninger (f.eks. proteinuri) hos patienter, der tager Skilarence.

I tilfælde af svær eller længerevarende diarré under behandling med Skilarence kan absorption af andre lægemidler blive påvirket. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, som kræver absorption i tarmkanalen. Effekten af p-piller kan reduceres, og det anbefales at bruge en alternativ barrieremetode for at forhindre, at præventionen svigter (se ordinationsoplysningerne for p-pillerne).

Det bør undgås at indtage store mængder stærke alkoholiske drikke (mere end 30 % alkohol), da det kan føre til øgede opløsningshastigheder for Skilarence, og kan derfor øge hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger.

Vaccination under behandling med Skilarence er ikke blevet undersøgt. Immunosuppression er en risikofaktor for anvendelsen af levende vacciner. Risikoen ved vaccination bør afvejes mod fordelene.

Der er ingen beviser for interaktion med cytochrom P450 og de mest almindelige efflux- og optagelsestransportører, så der forventes ikke interaktioner med lægemidler, der metaboliseres eller transporteres af disse systemer (se pkt. 5.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fødedygtige alder

Skilarence bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender passende prævention. Det kan være nødvendigt at benytte yderligere præventionsmetoder i tilfælde af mave-/tarmproblemer, der kan reducere effektiviteten af orale præventionsmidler (se pkt. 4.5).

### Graviditet

Der er begrænsede data for anvendelse af dimethylfumarat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Skilarence er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

### Amning

Det er ukendt, om dimethylfumarat/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte eller spædbørn kan ikke udelukkes. Skilarence er derfor kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

### Fertilitet

Der findes ingen humane data eller data fra dyreforsøg om virkningerne af Skilarence på fertiliteten.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Skilarence påvirker ikke eller kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed og træthed efter administration af Skilarence (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger observeret med Skilarence er gastrointestinale bivirkninger, efterfulgt af rødmen og lymfopeni.

### Tabuleret liste over bivirkninger

Følgende er en liste over bivirkninger oplevet af patienter, der blev behandlet med Skilarence under den kliniske udvikling, erfaring efter markedsføring og med Fumaderm, et relateret lægemiddel, som indeholder dimethylfumarat samt andre fumarsyreestere.

Hypigheden af bivirkninger defineres ved hjælp af følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Herpes zoster	Ikke kendt**
Blod og lymfesystem	Lymfopeni Leukopeni Eosinofili Leukocytose Akut lymfatisk leukæmi* Irreversibel pancytopeni*	Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Meget sjælden Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine Paræstesi	Almindelig Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
	Svimmelhed* Progressiv multifokal leukoencefalopati	Ikke almindelig Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Rødmen	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré Oppustet abdomen Abdominalmerter Kvalme Opkastning Dyspepsi Forstoppelse Abdominalt ubehag Flatulens	Meget almindelig Meget almindelig  Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Hud og subkutane væv	Erytem Brændende fornemmelse i huden Pruritus Allergisk hudreaktion	Almindelig Almindelig Almindelig Sjælden
Nyrer og urinveje	Proteinuri Nyresvigt Fanconis syndrom*	Ikke almindelig Ikke kendt Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed Varmefornemmelse Asteni	Almindelig Almindelig Almindelig
Undersøgelser	Forhøjede leverenzymmer Serum kreatinin øget	Almindelig Ikke almindelig

\*Yderligere bivirkninger indberettet med Fumaderm, et relateret lægemiddel, som indeholder dimethylfumarat sammen med andre fumarsyreestere.

\*\*Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Gastrointestinale forstyrrelser*

Data fra det kliniske fase III-studie og fra litteraturen viser, at gastrointestinale gener med dimethylfumarat-holdige produkter typisk forekommer i de første 2 til 3 måneder efter behandlingsstart. Der kunne ikke identificeres en klar relation til dosis eller til risikofaktorer for forekomsten af disse bivirkninger. Diarré var en almindelig bivirkning (36,9 %) hos patienter, der tog Skilarence, og førte til at lægemidlet blev seponeret hos omkring 10 % af patienterne. Mere end 90 % af disse diarréhændelser var af mild til moderat sværhedsgrad (se pkt. 4.4).

De eneste bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen hos >5 % af patienterne var gastrointestinale reaktioner. Anbefalinger vedrørende overvågning og klinisk behandling af bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

#### *Rødmen*

Baseret på observationer i det kliniske fase III-studie og data fra litteraturen vil rødmen typisk forekomme i de første behandlingsuger, og det vil have tendens til at mindskes med tiden. I det kliniske studie oplevede i alt 20,8 % af patienterne, som fik Skilarence, rødmen, som var mild i de fleste tilfælde (se pkt. 4.4). Offentliggjorte kliniske erfaringer med dimethylfumarat-holdige produkter viser, at individuelle episoder af rødmen begynder kort tid efter at tabletterne er taget, og forsvinder inden for få timer.



### *Hæmatologiske forandringer*

Data fra det kliniske fase III-studie samt fra litteraturen viser, at ændringer i hæmatologiske parametre typisk vil forekomme i løbet af de første 3 måneder efter start af behandling med dimethylfumarat. Specielt i det kliniske studie var der et mindre fald i middellymfocytallet, startende mellem uge 3 og 5, og det nåede et maksimum i uge 12, hvor cirka en tredjedel af patienterne havde lymfocytværdier under  $1,0 \times 10^9/l$ . Middel- og medianværdier af lymfocytter lå fortsat inden for det normale område under det kliniske studie. I uge 16 (behandlingsafslutning) var der ingen yderligere nedgang i lymfocytallet. I behandlingsuge 16 viste 13/175 (7,4 %) af patienterne sig at have lymfocyt-niveauer  $< 0,7 \times 10^9/l$ . Blodprøvetagning til sikkerhedskliniske laboratorieprøver ved opfølgende besøg blev kun udført i tilfælde af abnormiteter ved det foregående besøg. Under den behandlingsfri opfølgning observeredes der lymfocyt-niveauer på  $< 0,7 \times 10^9/l$  hos 1/29 (3,5 %) af patienterne efter 6 måneder og 0/28 (0 %) 12 måneder efter behandlingsafslutning. 12 måneder efter, at behandlingen blev stoppet, havde 3/28 (10,7 %) af patienterne lymfocytværdier under  $1,0 \times 10^9/l$ , hvilket repræsenterede 3/279 (1,1 %) af de patienter, der startede med Skilarence.

For det samlede leukocytaltal viste der sig et fald i uge 12 af behandlingen. Det steg langsomt igen i uge 16 (behandlingsafslutning), og 12 måneder efter behandlingen stoppede, havde alle patienter værdier over  $3,0 \times 10^9/l$ .

En forbigående stigning i middelværdier af eosinofile bemærkedes allerede i uge 3, nåede et maksimum i uge 5 og 8, og var vendt tilbage til værdier ved baseline i uge 16.

Anbefalinger vedrørende overvågning og klinisk behandling af hæmatologiske bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Symptomatisk behandling er indiceret i tilfælde af overdosering. Der kendes ingen specifik modgift.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressive midler, andre immunosuppressive midler, ATC-kode: L04AX07.

### Virkningsmekanisme

De anti-inflammatoriske og immunmodulerende virkninger af dimethylfumarat og dets metabolit monomethylfumarat er ikke fuldstændigt belyst, men menes hovedsagelig at skyldes interaktionen med den intracellulære reducerede glutathion i celler, der direkte indgår i patogenesen af psoriasis. Denne interaktion med glutathion fører til hæmning af translokation til kernen og den transkriptionelle aktivitet af den nukleare faktor kappa-light-chain-enhancer af aktiverede B-celler (NF- $\kappa$ B).

Hovedaktiviteten af dimethylfumarat og monomethylfumarat anses for at være immunmodulerende, hvilket resulterer i et skift i T-hjælpercellerne (Th) fra en Th1- og Th17-profil til en Th2-fænotype. Den inflammatoriske cytokinproduktion reduceres med induktion af proapoptotiske aktivitet, hæmning af keratinocytproliferation, reduceret ekspression af adhæsionsmolekyler og formindsket inflammatorisk infiltrat i plaque psoriasis.

## Klinisk effekt og sikkerhed

Sikkerheden og effekten af Skilarence blev undersøgt i et dobbeltblindet, 3-armet, placebo- og aktiv komparator kontrolleret fase III-studie (1102) i patienter med moderat til alvorlig plaque psoriasis (Studie 1102). 704 patienter blev randomiseret til at modtage Skilarence, en aktiv komparator (Funaderm, et kombinationsprodukt med samme indhold af dimethylfumarat plus 3 monoethylfumaratsalte) og placebo i forholdet 2:2:1. Patienter påbegyndte behandling med tabletter indeholdende 30 mg/dag dimethylfumarat eller placebo med optitrering til maksimalt 720 mg/dag i begge aktive behandlingsarme som beskrevet i pkt. 4.2. Hvis der blev observeret behandlingssucces før den maksimale dosis på 720 mg/dag af dimethylfumarat var nået, var det ikke nødvendigt at foretage yderligere dosisforøgelse, og dosis skulle reduceres jævnt til en individuel vedligeholdelsesdosis. I tilfælde af individuel intolerance overfor den øgede dosis i uge 4 til 16 skulle patienten vende tilbage til den sidst tolererede dosis, der blev taget siden starten af uge 4, og den skulle opretholdes ind til behandlingsperiodens afslutning (uge 16). Patienterne modtog behandling i op til 16 uger og opfølgende konsultationer var planlagt i op til 12 måneder efter, at behandlingen var afsluttet.

De demografiske karakteristika og baselinekarakteristika var velafbalancerede mellem behandlingsgrupperne. Ud af de 699 patienter var de fleste kaukasere (99 %) og mænd (65 %) og gennemsnitsalderen var 44 år. De fleste patienter (91 %) var <65 år. De fleste patienter havde moderat psoriasis baseret på PASI score (Psoriasis Area and Severity Index) og lægens overordnede vurdering (PGA; Physician's Global Assessment) ved baseline: den gennemsnitlige PASI-score ved baseline var 16,35, og 60 % af patienterne scorede som moderate ved PGA. De fleste patienter berettede, at psoriasis havde en "meget stor" eller "ekstremt stor" effekt på deres liv baseret på DLQI indeks (valideret mål af livskvaliteten i psoriasis) med en gennemsnitlig DLQI-score på 11,5.

Efter 16 ugers behandling viste Skilarence sig at være bedre end placebo ( $p < 0,0001$ ) baseret på PASI 75 og PGA-scoren helet (clear) eller næsten helet (almost clear) og non-inferior (med en non-inferioritetsmargin på 15 %) i forhold til den aktive komparator ( $p < 0,0003$ ) baseret på PASI 75. \_\_\_\_

### Opsummering af klinisk effekt efter 16 ugers behandling i studie 1102

Hodnoceni	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
<b>Superioritetstestning vs placebo</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-værdi	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
Tosidet 99,24 % CI			
<b>PGA-score helet eller næsten helet, n (%)</b>	10,7, 33,7 <sup>a</sup>	13,5, 36,6 <sup>a</sup>	
p-værdi	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
Tosidet 99,24 % CI			
p-værdi	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
Tosidet 99,24 % CI			
<b>PGA-score helet eller næsten helet, n (%)</b>	9,0, 31,0 <sup>a</sup>	13,3, 35,5 <sup>a</sup>	
	<b>Skilarence N=267</b>		<b>Fumaderm N=273</b>
<b>Non-inferioritet af Skilarence vs. Fumaderm</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)		110 (40,3)
p-værdi		0,0003 <sup>b</sup>	
Ensidet 97,5 % gentaget CI (nedre grænse)		-11,6 <sup>b</sup>	
<b>PGA-score klar eller næsten klar, n (%)</b>	88 (33,0)		102 (37,4)
p-værdi		0,0007 <sup>b</sup>	
Ensidet 97,5 % gentaget CI (nedre grænse)		-13,0 <sup>b</sup>	

Fumaderm = Aktiv komparator, et kombinationsprodukt med samme indhold af dimethylfumarat plus 3 monoethylhydrogenfumaratsalte; n=number of patients with available data (antal patienter med tilgængelige data); N=number of patients in population (antal patienter i population); PASI=Psoriasis Area Severity Index; PGA=Physician's Global Assessment (Lægens overordnede vurdering); <sup>a</sup> Superioritet af Skilarence vs. Placebo med

en forskel på 22,2 % for PASI 75 og 20,0 % for PGA-score klar eller næsten klar, overlegen Fumaderm vs placebo med en forskel på 25,0 % for PASI 75 og 24,4 % for PGA-scoren klar eller næsten klar; <sup>b</sup> Non-inferioritet af Skilarence vs Fumaderm med en forskel på -2,8 % for PASI 75 og -4,4 % for PGA-scoren klar eller næsten klar.

Der var en tendens for mean % ændring fra baseline af total score af effekt-endepunktet PASI, som indikerede start på et klinisk respons på Skilarence allerede i uge 3 (-11,8 %). Dette blev statistisk signifikant sammenlignet med placebo i uge 8 (-30,9 %). Yderligere forbedringer blev set i uge 16 (-50,8 %).

Fordelene ved behandling med Skilarence blev også understøttet af patienternes egen opfattelse af forbedringer i livskvalitet. I uge 16 havde patienter behandlet med Skilarence en lavere gennemsnitlig DLQI sammenlignet med placebo (5,4 vs. 8,8).

Rebound (defineret som en forværring på  $\geq 125$  % af PAS-værdien ved baseline) blev vurderet efter 2 måneder uden behandling og blev påvist ikke at være et klinisk problem med fumarsyreestere, da det blev set hos meget få patienter (Skilarence 1,1 % og aktiv komparator 2,2 % sammenlignet med 9,3 % i placebogruppen).

Langtids effektdata findes pt ikke for Skilarence, men i de farmakokinetiske og kliniske studier blev den systemiske påvirkning, effekt og sikkerhed af Skilarence påvist at være sammenlignelig med den aktive komparator, som indeholder dimethylfumarat. Det er derfor rimeligt at forvente, at langtidsvirkningen af Skilarence også vil være sammenlignelig med dimethylfumarat-holdige produkter. Opretholdelse af langtidsvirkning er velbeskrevet for andre dimethylfumarat-holdige produkter, og de behandlingsmæssige fordele som ses med Skilarence efter 16 uger, kan derfor forventes opretholdt hos patienter behandlet i mindst 24 måneder.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultater af studier med Skilarence i alle undergrupper af den pædiatriske population med psoriasis (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral administration kan dimethylfumarat ikke påvises i plasma, fordi det hurtigt hydrolyseres af esteraser til dets aktive metabolit monomethylfumarat. Efter oral administration af en enkelt tablet Skilarence på 120 mg til raske forsøgspersoner opnåede monomethylfumarat plasma-peak-koncentrationer på omkring 1325 ng/ml og 1311 ng/ml i hhv. fastende eller mæt tilstand. Indtagelse af Skilarence med føde forsinkede  $t_{max}$  af monomethylfumarat fra 3,5 til 9,0 timer.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen af monomethylfumarat er omkring 50 %. Dimethylfumarat viser ikke nogen bindingsaffinitet over for serumproteiner, hvilket yderligere kan bidrage til dets hurtige eliminering i kredsløbet.

### Biotransformation

Biotransformationen af dimethylfumarat involverer ikke cytokrom P450-systemet isoenzymer. *In vitro* forsøg har vist, at monomethylfumarat ved den terapeutiske dosis ikke hæmmer eller inducerer nogen af cytokrom P450-enzymene, det er ikke et substrat eller en hæmmer af P-glycoprotein og er ikke en hæmmer af de mest almindelige efflux- og optagelsestransportører. *In vitro* studier har vist, at dimethylfumarat ved en terapeutisk dosis ikke hæmmer CYP3A4/5 og BCRP og er en svag P-glycoprotein-hæmmer.

*In vitro* forsøg har vist, at hydrolyse af dimethylfumarat til monomethylfumarat sker hurtigt ved pH 8 (pH i tyndtarmen), men ikke ved pH 1 (pH i ventriklen). En del af den samlede dimethylfumarat hydrolyseres af esteraser og det alkaliske miljø i tyndtarmen, mens resten går ind i portåren. Yderligere studier har vist, at dimethylfumarat (og i mindre udstrækning monomethylfumarat) reagerer delvist med reduceret glutathion og danner en glutathion-addukt. Disse addukter blev påvist i dyreundersøgelser i tarmslimhinder hos rotter og i mindre grad i portåren. Ukonjugeret dimethylfumarat kan imidlertid ikke påvises i plasmaet hos dyr eller psoriasispatienter efter oral administration. Ukonjugeret monomethylfumarat kan derimod påvises i plasma. Yderligere metabolisme sker gennem iltning via tricarboxylsyrecyklussen, som danner kuldioxid og vand.

### Elimination

Den primære eliminationsvej er udånding af CO<sub>2</sub> som følge af metabolismen af monomethylfumarat. Kun små mængder intakt monomethylfumarat udskilles gennem urin eller fæces. Den del af dimethylfumarat, der reagerer med glutathion og danner en glutathion-addukt, metaboliseres yderligere til sin mercaptursyre, som udskilles i urinen.

Den tilsyneladende terminale halveringstid af monomethylfumarat er cirka 2 timer.

### Linearitet/non-linearitet

På trods af den store variation mellem forsøgspersoner var den eksponering, som målttes som AUC og C<sub>max</sub> generelt proportional med dosis efter administration af en enkelt dosis på 4 x 30 mg dimethylfumarat-tabletter (samlet dosis på 120 mg) og 2 x 120 mg dimethylfumarat-tabletter (samlet dosis på 240 mg).

### Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da den renale udskillelse spiller en mindre rolle for den totale clearance fra plasma, er det usandsynligt, at en nedsat nyrefunktion kan påvirke Skilarence' farmakokinetiske egenskaber (se pkt. 4.2).

### Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Da dimethylfumarat imidlertid metaboliseres af esteraser og af det alkaliske miljø i tyndtarmen uden inddragelse af cytokrom P450, forventes nedsat leverfunktion ikke at have indflydelse på eksponeringen (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlige farer for mennesker baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet.

### Toksikologi

Nyren blev identificeret som et vigtigt målorgan for toksicitet i non-kliniske forsøg. Nyrefund i hunde omfattede minimal til moderat tubulær hypertrofi, øget forekomst og sværhedsgrad af tubulær vakuolisering samt minimal til let tubulær degenerering, hvilket blev vurderet som toksikologisk relevant. Dosis uden observerede bivirkninger (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL) efter 3 måneders behandling var 30 mg/kg/dag, hvilket svarer til 2,9 gange og 9,5 gange den humane systemiske eksponering ved den højeste anbefalede dosis (720 mg/dag) som henholdsvis AUC- og C<sub>max</sub>-værdier.

### Reproduktionstoksicitet

Der er ikke foretaget fertilitets- eller præ og post-natale udviklingsstudier med Skilarence.

Der var ingen indvirkning på fostervægt eller misdannelser, som kunne tilskrives maternel administration af dimethylfumarat under det embryo-føtale udviklingsstudie i rotter. Der var imidlertid et øget antal fostre med variationerne ”supernumerary liver lobe” (overtal af leverlapper) og ”abnormal iliac alignment” (unormal iliaca tilpasning) ved maternelt toksiske doser. NOAEL for maternel og embryoføtal toksicitet var 40 mg/kg/dag svarende til 0,2 gange og 2,0 gange den humane systemiske eksponering ved den højeste anbefalede dosis (720 mg/dag) som henholdsvis AUC- og C<sub>max</sub>-værdier.

Dimethylfumarat er påvist at krydse placentamembranen ind i det føtale blod i rotter.

#### Kræftfremkaldende egenskaber

Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med Skilarence. Baseret på tilgængelige data, som antyder, at fumarsyreestere kan aktivere cellulære veje i forbindelse med udviklingen af renale tumorer, kan det ikke udelukkes, at eksogent administreret dimethylfumarat vil give anledning til en potentielt kræftfremkaldende aktivitet i nyrerne.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Skilarence 30 mg og 120 mg enterotabletter

##### *Kerne*

Laktosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Croscarmellosenatrium  
Silica, kolloid vandfri  
Magnesiumstearat

#### Skilarence 30 mg enterotabletter

##### *Overtræk*

Methacrylsyre – ethylacrylat copolymer (1:1)  
Talcum  
Triethylcitrat  
Titandioxid (E171)  
Simeticon

#### Skilarence 120 mg enterotabletter

##### *Overtræk*

Methacrylsyre – ethylacrylat copolymer (1:1)  
Talcum  
Triethylcitrat  
Titandioxid (E171)  
Simeticon  
Indigotin (E132)  
Natriumhydroxid

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Skilarence 30 mg enterotabletter

Blister (PVC/PVDC-aluminium): 42, 70 og 210 enterotabletter

Skilarence 120 mg enterotabletter

Blister (PVC/PVDC-aluminium): 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 og 400 enterotabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. juni 2017  
Dato for seneste fornyelse: 21 februar 2022

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL  
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Skilarence i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen opnå enighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Formålet med uddannelsesprogrammet er at informere sundhedspersonale om risikoen for alvorlige infektioner, primært opportunistiske infektioner, såsom progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), og give vejledning om overvågning af lymfocyt- og leukocytællingsabnormiteter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at sundhedspersonale i alle de medlemsstater, hvor Skilarence markedsføres, som forventes at ordinere og udlevere Skilarence, har adgang til følgende uddannelsespakke

- **Vejledningen for sundhedspersonale** skal indeholde følgende hovedelementer:
  - Relevant information om PML (f.eks. alvorlighed, sværhedsgrad, hyppighed, tid til start, reversibilitet af uønsket hændelse hvis relevant)
  - Oplysninger om population med højere risiko for PML
  - Oplysninger om, hvordan risikoen for PML minimeres gennem passende overvågning og behandling, herunder laboratorieovervågning af lymfocyt- og leukocyt-tælling før og under behandlingen samt kriterier for behandlingsophør
  - Vigtigste budskaber, som skal formidles under rådgivning af patienter

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON - SKILARENCE 30 mg ENTEROTABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Skilarence 30 mg enterotabl.  
dimethylfumarat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 30 mg dimethylfumarat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

42 enterotabl.  
70 enterotabl.  
210 enterotabl.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletten må ikke knuses, deles, opløses eller tygges.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

skilarence 30 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERFOLIE - SKILARENCE 30 mg ENTEROTABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Skilarence 30 mg enterotabl.  
dimethylfumarat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Almirall

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON - SKILARENCE 120 mg ENTEROTABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Skilarence 120 mg enterotabl.  
dimethylfumarat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 120 mg dimethylfumarat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletten må ikke knuses, deles, opløses eller tygges.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**



**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

skilarence 120 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERFOLIE - SKILARENCE 120 mg ENTEROTABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Skilarence 120 mg enterotabl.  
dimethylfumarat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Almirall

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Skilarence 30 mg enterotabletter dimethylfumarat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Skilarence
3. Sådan skal du tage Skilarence
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad er Skilarence**

Skilarence er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof dimethylfumarat. Dimethylfumarat virker på celler i immunsystemet (kroppens naturlige forsvar). Det ændrer immunsystemets aktivitet ved at reducere produktionen af visse stoffer, der bidrager til at forårsage psoriasis.

##### **Hvad bruges Skilarence til**

Skilarence-tabletter bruges til at behandle moderat til svær plaque psoriasis hos voksne. Psoriasis er en sygdom, der forårsager fortykkede, betændte, røde områder på huden, ofte dækket af sølvfarvede skæl.

Respons på Skilarence ses generelt allerede i uge 3, og forbedres over tid. Erfaringer med relaterede produkter, som indeholder dimethylfumarat, viser behandlingsmæssige fordele i op til mindst 24 måneder.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Skilarence**

##### **Tag ikke Skilarence**

- hvis du er allergisk over for dimethylfumarat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du har alvorlige problemer med din mave eller tarme
- hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer
- hvis du er gravid eller ammer

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Skilarence.

##### Overvågning

Skilarence kan forårsage problemer med dit blod, din lever eller dine nyrer. Du vil få taget blod-og

urinprøver før behandling og derefter regelmæssigt under behandling. Det er for at sikre, at du ikke får disse komplikationer og kan fortsætte med at tage denne medicin. Afhængigt af resultaterne af disse blod- og urinprøver kan lægen vælge at øge Skilarence-dosen ifølge skemaet i punkt 3), bibeholde din dosis, nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen helt.

### Infektioner

Hvide blodlegemer hjælper din krop med at bekæmpe infektioner. Skilarence kan reducere antallet af hvide blodlegemer. Tal med din læge, hvis du mener, at du muligvis har en infektion. Symptomer omfatter feber, smerte, ømme muskler, hovedpine, appetitløshed og en generel svaghedsfølelse. Hvis du har en alvorlig infektion, enten før behandlingen med Skilarence eller under behandlingen, vil din læge muligvis råde dig til ikke at tage Skilarence, før infektionen er behandlet.

### Lidelser i mave-tarmkanalen

Fortæl din læge, hvis du har eller har haft problemer med maven eller tarmene. Din læge vil fortælle dig, hvilken pleje du skal have under behandlingen med Skilarence.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes af børn og unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Skilarence**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl især lægen, hvis du tager følgende:

- **Dimethylfumarat eller andre fumarater.** Det aktive stof i Skilarence, dimethylfumarat, bruges også i andre lægemidler, såsom tabletter, salver og badeprodukter. Du skal undgå at tage andre produkter, der indeholder fumarater for at undgå, at du tager for meget.
- **Anden medicin, der bruges til at behandle psoriasis,** såsom methotrexat, retinoider, psoralen, ciclosporin eller anden medicin, der påvirker immunsystemet (såsom immunosuppressiva eller cytostatika). Hvis denne type medicin tages med Skilarence, kan risikoen for bivirkninger på dit immunsystem stige.
- **Anden medicin, der kan påvirke din nyrefunktion,** såsom methotrexat eller ciclosporin (anvendes til behandling af psoriasis), aminoglycosider (anvendes til behandling af infektioner), diuretika (som øger urinmængden), non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (bruges til behandling af smerter) eller lithium (bruges til bipolar sygdom og depression). Når denne medicin tages sammen med Skilarence, kan det øge risikoen for bivirkninger i nyrerne.

Hvis du får alvorlig eller længerevarende diarré, fordi du tager Skilarence, vil anden medicin muligvis ikke virke så godt, som den burde. Hvis det sker, skal du tale med din læge om din diarré. Hvis du tager svangerskabsforebyggende medicin (p-piller), er det endnu mere vigtigt, fordi virkningen kan mindskes og det kan være nødvendigt at bruge yderligere metoder til at forhindre graviditet. Se instruktionerne i indlægssedlen for det præventionsmiddel, du tager.

Hvis du skal vaccineres, skal du tale med din læge. Visse typer vacciner (levende vaccine) kan forårsage infektion, hvis de anvendes under behandling med Skilarence. Din læge kan rådgive dig om hvad der er bedst.

### **Brug af Skilarence sammen med alkohol**

Undgå stærke alkoholiske drikkevarer (mere end 50 ml spiritus, der indeholder mere end 30 % alkohol) under behandling med Skilarence, da alkohol kan interagere med denne medicin. Dette kan forårsage mave og tarmproblemer.

### **Graviditet og amning**

Tag ikke Skilarence, hvis du er gravid eller forsøger at blive gravid, da Skilarence kan skade barnet. Brug sikker prævention for at undgå graviditet under behandling med Skilarence (se også "Brug af anden medicin sammen med Skilarence" ovenfor). I tilfælde af mave-/tarmproblemer, der kan

reducere effekten af orale præventionsmidler, skal du tale med din læge, der vil give dig vejledning i yderligere præventionsmetoder.

Du må ikke amme, mens du behandles med Skilarence.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Skilarence kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed eller træthed efter administration af Skilarence. Du skal være forsigtig, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner, hvis du er påvirket.

### Skilarence indeholder laktose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### Skilarence indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan skal du tage Skilarence

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### Dosis

Din læge vil starte din behandling med en lav dosis af Skilarence på 30 mg. Det hjælper din krop med at vænne sig til medicinen og begrænse risikoen for bivirkninger, såsom mave-/tarmproblemer. Din dosis vil blive øget med 30 mg hver uge, som vist i nedenstående tabel. Efter en dosis på 120 mg Skilarence per dag er nået, typisk fra og med uge 4, kan du skifte til 120 mg Skilarence-tabletterne for at gøre det så nemt som muligt. Hvis du skifter tabletter fra 30 mg til 120 mg, skal du sikre dig, at du tager den korrekte tablet og dosis.

Behandlingsuge	Tabletstyrke	Antal tabletter der skal tages dagligt			Antal tabletter pr. dag	Samlet daglig dosis
		Morgen	Middag	Aften		
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

Din læge vil kontrollere, i hvor høj grad din tilstand forbedres, efter at du begynder at tage Skilarence, og vil undersøge, om der er nogen bivirkninger. Hvis du har alvorlige bivirkninger efter en dosisstigning, vil din læge muligvis anbefale, at du midlertidigt går tilbage til den sidste dosis. Hvis bivirkningerne ikke er så generende, øges din dosis, indtil din tilstand er under kontrol. Du vil ikke nødvendigvis have brug for den maksimale dosis på 720 mg pr. dag som angivet i tabellen ovenfor. Når din tilstand er tilstrækkeligt forbedret, vil din læge overveje, hvordan den daglige dosis Skilarence

gradvist kan reduceres til, hvad du har brug for til at opretholde din forbedring.

### **Administration**

Slug Skilarence tabletterne hele med væske. Tag din(e) tablet(ter) under eller umiddelbart efter et måltid. Du må ikke knuse, dele, opløse eller tygge tabletten, da de har et særligt overtræk for at forhindre irritation i maven.

### **Hvis du har taget for meget Skilarence**

Hvis du mener, at du har taget for mange Skilarence-tabletter, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet.

### **Hvis du har glemt at tage Skilarence**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt, og fortsæt med at tage medicinen nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger, såsom rødfarvning af ansigt eller krop (rødmen), diarré, maveproblemer og kvalme, forbedres normalt, når du fortsætter behandlingen.

De mest alvorlige bivirkninger, der kan opstå med Skilarence, er allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner; nyresvigt eller en nyresygdom kaldet Fanconis syndrom; eller en alvorlig hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Det vides ikke, hvor ofte de forekommer. Symptomerne er beskrevet nedenfor.

### Allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner

Allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner er sjældne, men kan være meget alvorlige. Rødmen på ansigtet eller kroppen (blussen) er en meget almindelig bivirkning, som kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer. Men hvis du blusser og får et af følgende tegn:

- hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller åndenød
- hævelse i ansigtet, på læberne eller på tungen

skal du holde op med at tage Skilarence og straks søge læge.

### Hjerneinfektion, kaldet PML

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en sjælden, men alvorlig hjerneinfektion, som kan føre til alvorlig invaliditet eller død. Hvis du bemærker en ny eller forværret svaghed i den ene side af kroppen, klodsethed, synsforstyrrelser eller tanke- eller hukommelsesændringer, forvirring eller personlighedsændringer af flere dages varighed, skal du holde op med at tage Skilarence og hurtigst muligt tale med din læge.

### Fanconis syndrom

Fanconis syndrom er en sjælden, men alvorlig nyrelidelse, som kan forekomme med Skilarence. Hvis du opdager, du lader mere vand (eller oftere); er mere tørstig og drikker mere end normalt; dine muskler virker svagere, du brækker en knogle eller bare har ømhed og smerter, skal du hurtigst muligt tale med din læge, så det kan undersøges nærmere.

Tal med din læge, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger.

### **Meget almindelige** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- fald i bestemte hvide blodlegemer kaldet lymfocytter (lymfopeni)
- fald i alle hvide blodlegemer (leukopeni)
- rødfarvning af ansigtet eller kroppen (rødmen)



- diarré
- oppustet mave, mavesmerter eller mavekramper
- følelse af at skulle kaste op (kvalme)

**Almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- stigning i alle hvide blodlegemer (leukocytose)
- stigning i bestemte hvide blodlegemer kaldet eosinofile blodceller
- stigning i visse enzymer i blodet (bruges til at kontrollere, hvordan din lever har det)
- opkastning
- forstoppelse
- luft i maven (flatulens), maveubehag, fordøjelsesbesvær
- nedsat appetit
- hovedpine
- træthedsfølelse
- svaghed
- varmekfølelse
- unormale følelser i huden, såsom kløe, brændende, stikkende, kildrende eller snurrende følelser
- lyserøde eller røde pletter på huden (erytem)

**Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- svimmelhed
- øget indhold af protein i urinen (proteinuri)
- stigning i serumkreatinin (et stof i blodet, der bruges til at måle, hvor godt dine nyrer fungerer)

**Sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- allergisk hudreaktion

**Meget sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer)

- akut lymfatisk leukæmi (en type blodkræft)
- fald i alle typer blodceller (pancytopeni)

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- helvedesild

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Skilarence 30 mg indeholder:

- Aktivt stof: dimethylfumarat. En tablet indeholder 30 mg dimethylfumarat.
- Øvrige indholdsstoffer: laktosemonohydrat, cellulose, mikrokrySTALLINSK, croscarmellosenatrium, silica, kolloid vandfri, magnesiumstearat, methacrylsyre-ethylacrylat-copolymer (1:1), talcum, triethylcitrat, titandioxid (E171) og simethicon.

### Udseende og pakningsstørrelser

Skilarence 30 mg er en hvid, rund tablet med en diameter på cirka 6,8 mm.

Skilarence 30 mg fås i pakninger indeholdende 42, 70 og 210 enterotabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført. Tabletterne er pakket i PVC/PVDC-aluminiumblister.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
E-08022 Barcelona  
Spanien  
Tlf.: +34 93 291 30 00

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### 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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret****Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Skilarence 120 mg enterotabletter** dimethylfumarat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Skilarence
3. Sådan skal du tage Skilarence
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad er Skilarence**

Skilarence er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof dimethylfumarat. Dimethylfumarat virker på celler i immunsystemet (kroppens naturlige forsvar). Det ændrer immunsystemets aktivitet ved at reducere produktionen af visse stoffer, der bidrager til at forårsage psoriasis.

##### **Hvad bruges Skilarence til**

Skilarence-tabletter bruges til at behandle moderat til svær plaque psoriasis hos voksne. Psoriasis er en sygdom, der forårsager fortykkede, betændte, røde områder på huden, ofte dækket af sølvfarvede skæl.

Respons på Skilarence ses generelt allerede i uge 3, og forbedres over tid. Erfaringer med relaterede produkter, som indeholder dimethylfumarat, viser behandlingsmæssige fordele i op til mindst 24 måneder.

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Skilarence**

##### **Tag ikke Skilarence**

- hvis du er allergisk over for dimethylfumarat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6)
- hvis du har alvorlige problemer med din mave eller tarme
- hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer
- hvis du er gravid eller ammer

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Skilarence.

### Overvågning

Skilarence kan forårsage problemer med dit blod, din lever eller dine nyrer. Du vil få taget blod-og urinprøver før behandling og derefter regelmæssigt under behandling. Dette er for at sikre, at du ikke får disse komplikationer og kan fortsætte med at tage denne medicin. Afhængigt af resultaterne af disse blod- og urinprøver kan lægen vælge at øge Skilarence-dosen ifølge skemaet i punkt 3, bibeholde din dosis, nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen helt..

### Infektioner

Hvide blodlegemer hjælper din krop med at bekæmpe infektioner. Skilarence kan reducere antallet af hvide blodlegemer. Tal med din læge, hvis du mener, at du muligvis har en infektion. Symptomer omfatter feber, smerte, ømme muskler, hovedpine, appetitløshed og en generel svaghedsfølelse. Hvis du har en alvorlig infektion, enten før behandlingen med Skilarence eller under behandlingen, vil din læge muligvis råde dig til ikke at tage Skilarence, før infektionen er opklaret.

### Lidelser i mave-tarmkanalen

Fortæl din læge, hvis du har eller har haft problemer med maven eller tarmene. Din læge vil fortælle dig, hvilken pleje du skal have under behandlingen med Skilarence.

## **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes af børn og unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

## **Brug af anden medicin sammen med Skilarence**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl især lægen, hvis du tager følgende:

- **Dimethylfumarat eller andre fumarater.** Det aktive stof i Skilarence, dimethylfumarat, bruges også i andre lægemidler, såsom tabletter, salver og badeprodukter. Du skal undgå at tage andre produkter, der indeholder fumarater for at undgå, at du tager for meget.
- **Anden medicin, der bruges til at behandle psoriasis**, såsom methotrexat, retinoider, psoralen, ciclosporin eller anden medicin, der påvirker immunsystemet (såsom immunosuppressiva eller cytostatika). Hvis denne type medicin tages med Skilarence, kan risikoen for bivirkninger på dit immunsystem stige.
- **Anden medicin, der kan påvirke din nyrefunktion**, såsom methotrexat eller ciclosporin (anvendes til behandling af psoriasis), aminoglycosider (anvendes til behandling af infektioner), diuretika (som øger urinmængden), non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (bruges til behandling af smerter) eller lithium (bruges til bipolar sygdom og depression). Når denne medicin tages sammen med Skilarence, kan det øge risikoen for bivirkninger i nyrerne.

Hvis du får alvorlig eller længerevarende diarré, fordi du tager Skilarence, vil anden medicin muligvis ikke virke så godt, som den burde. Hvis det sker, skal du tale med din læge om din diarré. Hvis du tager svangerskabsforebyggende medicin (p-piller), er det endnu mere vigtigt, fordi virkningen kan mindskes, og det kan være nødvendigt at bruge yderligere metoder til at forhindre graviditet. Se instruktionerne i indlægssedlen for det præventionsmiddel, du tager.

Hvis du skal vaccineres, skal du tale med din læge. Visse typer vacciner (levende vaccine) kan forårsage infektion, hvis de anvendes under behandling med Skilarence. Din læge kan rådgive dig om hvad der er bedst.

## **Brug af Skilarence sammen med alkohol**

Undgå stærke alkoholiske drikkevarer (mere end 50 ml spiritus, der indeholder mere end 30 % alkohol) under behandling med Skilarence, da alkohol kan interagere med denne medicin. Dette kan forårsage mave og tarmproblemer.

### Graviditet og amning

Tag ikke Skilarence, hvis du er gravid eller forsøger at blive gravid, da Skilarence kan skade barnet. Brug sikker prævention for at undgå graviditet under behandling med Skilarence (se også "Brug af anden medicin sammen med Skilarence" ovenfor). I tilfælde af mave-/tarmproblemer, der kan reducere effekten af orale præventionsmidler, skal du tale med din læge, der vil give dig vejledning i yderligere præventionsmetoder.

Du må ikke amme, mens du behandles med Skilarence.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Skilarence kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed eller træthed efter administration af Skilarence. Du skal være forsigtig, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner, hvis du er påvirket.

### Skilarence indeholder laktose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### Skilarence indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan skal du tage Skilarence

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### Dosis

Din læge vil starte din behandling med en lav dosis af Skilarence på 30 mg. Det hjælper din krop med at vænne sig til medicinen og begrænse risikoen for bivirkninger, såsom mave-/tarmproblemer. Din dosis vil blive øget med 30 mg hver uge, som vist i nedenstående tabel. Efter en dosis på 120 mg Skilarence per dag er nået, typisk fra og med uge 4, kan du skifte til 120 mg Skilarence-tabletterne for at gøre det så nemt som muligt. Hvis du skifter tabletter fra 30 mg til 120 mg, skal du sikre dig, at du tager den korrekte tablet og dosis.

Behandlingsuge	Tabletstyrke	Antal tabletter der skal tages dagligt			Antal tabletter pr. dag	Samlet daglig dosis
		Morgen	Middag	Aften		
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

Din læge vil kontrollere, i hvor høj grad din tilstand forbedres, efter at du begynder at tage Skilarence,

og vil undersøge, om der er nogen bivirkninger. Hvis du har alvorlige bivirkninger efter en dosisstigning, vil din læge muligvis anbefale, at du midlertidigt går tilbage til den sidste dosis. Hvis bivirkningerne ikke er så generende, øges din dosis, indtil din tilstand er under kontrol. Du vil ikke nødvendigvis have brug for den maksimale dosis på 720 mg pr. dag som angivet i tabellen ovenfor. Når din tilstand er tilstrækkeligt forbedret, vil din læge overveje, hvordan den daglige dosis Skilarence gradvist kan reduceres til, hvad du har brug for til at opretholde din forbedring.

#### **Administration**

Slug Skilarence tabletterne hele med væske. Tag din(e) tablet(ter) under eller umiddelbart efter et måltid. Du må ikke knuse, dele, opløse eller tygge tabletten, da den har et særligt overtræk for at forhindre irritation i maven.

#### **Hvis du har taget for meget Skilarence**

Hvis du mener, at du har taget for mange Skilarence-tabletter, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet.

#### **Hvis du har glemt at tage Skilarence**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt, og fortsæt med at tage medicinen nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger, såsom rødfarvning af ansigt eller krop (rødmen), diarré, maveproblemer og kvalme, forbedres normalt, når du fortsætter behandlingen.

De mest alvorlige bivirkninger, der kan opstå med Skilarence, er allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner; nyresvigt eller en nyresygdom kaldet Fanconis syndrom; eller en alvorlig hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Det vides ikke, hvor ofte de forekommer. Symptomerne er beskrevet nedenfor.

#### Allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner

Allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner er sjældne, men kan være meget alvorlige. Rødmen på ansigtet eller kroppen (blussen) er en meget almindelig bivirkning, som kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer. Men hvis du blusser og får et af følgende tegn:

- hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller åndenød
- hævelse i ansigtet, på læberne eller på tungen

skal du holde op med at tage Skilarence og straks søge læge

#### Hjerneinfektion kaldet PML

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en sjælden, men alvorlig hjerneinfektion, som kan føre til alvorlig invaliditet eller død. Hvis du bemærker en ny eller forværret svaghed i den ene side af kroppen, klodsethed, synsforstyrrelser eller tanke- eller hukommelsesændringer, forvirring eller personlighedsændringer af flere dages varighed, skal du holde op med at tage Skilarence og hurtigt tale med din læge.

#### Fanconis syndrom

Fanconis syndrom er en sjælden, men alvorlig nyrelidelse, som kan forekomme med Skilarence. Hvis du opdager, du lader mere vand (eller oftere); er mere tørstig og drikker mere end normalt; dine muskler virker svagere; du brækker en knogle eller bare har ømhed og smerter, skal du hurtigst muligt tale med din læge, så det kan undersøges nærmere.

Tal med din læge, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger.

**Meget almindelige** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- fald i hvide blodlegemer kaldet lymfocytter (lymfopeni)
- fald i alle hvide blodlegemer (leukopeni)
- rødfarvning af ansigtet eller kroppen (rødmen)
- diarré
- oppustet mave, mavesmerter eller mavekramper
- følelse af at skulle kaste op (kvalme)

**Almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- stigning i alle hvide blodlegemer (leukocytose)
- stigning i bestemte hvide blodlegemer kaldet eosinofile blodceller
- stigning i visse enzymer i blodet (bruges til at kontrollere, hvordan din lever har det)
- opkastning
- forstoppelse
- luft i maven (flatulens), maveubehag, fordøjelsesbesvær
- nedsat appetit
- hovedpine
- træthedsfølelse
- svaghed
- varmekfølelse
- unormale følelser i huden, såsom kløe, brændende, stikkende, kildrende eller snurrende følelser
- lyserøde eller røde pletter på huden (erytem)

**Ikke-almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- svimmelhed
- øget indhold af protein i urinen (proteinuri)
- stigning i serumkreatinin (et stof i blodet, der bruges til at måle, hvor godt dine nyrer fungerer)

**Sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- allergisk hudreaktion

**Meget sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer)

- akut lymfatisk leukæmi (en type blodkræft)
- fald i alle typer blodceller (pancytopeni)

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- helvedesild

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.



Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Skilarence 120 mg indeholder**

- Aktivt stof: dimethylfumarat. En tablet indeholder 120 mg dimethylfumarat.
- Øvrige indholdsstoffer: laktosemonohydrat, cellulose, mikrokrySTALLinsk, croscarmellosenatrium, silica, kolloid vandfri, magnesiumstearat, methacrylsyre-ethylacrylat-copolymer (1:1), talkum, triethylcitrat, titandioxid (E171), simethicon, indigokarmin (E132) og natriumhydroxid.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Skilarence 120 mg er en blå, rund tablet med en diameter på cirka 11,6 mm.

Pakningsstørrelser: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 og 400 enterotabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført. Tabletterne er pakket i PVC/PVDC-aluminiumblister.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spanien

Tlf.: +34 93 291 30 00

### **Fremstiller**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret .**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.