

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Skilarence 30 mg enterosolventní tablety
Skilarence 120 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Skilarence 30 mg enterosolventní tablety

Jedna enterosolventní tableta obsahuje dimethylis fumaras 30 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 34,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Skilarence 120 mg enterosolventní tablety

Jedna enterosolventní tableta obsahuje dimethylis fumaras 120 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 136,8 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Skilarence 30 mg enterosolventní tablety

Bílá potahovaná kulatá bikonvexní tableta o průměru přibližně 6,8 mm.

Skilarence 120 mg enterosolventní tablety

Modrá potahovaná kulatá bikonvexní tableta o průměru přibližně 11,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Skilarence je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří vyžadují systémovou farmakologickou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Skilarence je určen k užívání pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostikování a léčbě psoriázy.

Dávkování

Ke zlepšení snášenlivosti přípravku Skilarence se doporučuje začít léčbu nízkou počáteční dávkou, a poté dávku postupně zvyšovat. První týden se užívá dávka 30 mg jednou denně (1 tableta večer). Druhý týden se dávka 30 mg užívá dvakrát denně (1 tableta ráno a 1 tableta večer). Třetí týden se užívá dávka 30 mg třikrát denně (1 tableta ráno, 1 tableta v poledne a 1 tableta večer). Od čtvrtého týdne se přechází pouze na 1 tabletu, tedy dávku 120 mg večer. Tato dávka se poté zvyšuje o

jednu 120 mg tabletu týdně v různou denní dobu po dobu následujících 5 týdnů tak, jak je uvedeno v tabulce níže. Nejvyšší možná denní dávka je 720 mg (šest 120 mg tablet).

Týden	Počet tablet			Celková denní dávka (mg) dimethyl-fumarátu
	Ráno	V poledne	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

Pokud nebude určitá dávka snášena, je možné ji dočasně snížit na poslední snášenou dávku.

Pokud je léčba úspěšná před dosažením nejvyšší dávky, žádné další zvyšování dávky není nutné. Po dosažení klinicky významného zlepšení kožních lézí má být zváženo postupné snižování denní dávky přípravku Skilarence na individuálně požadovanou udržovací dávku.

Úprava dávky může být nutná také v případě zjištění laboratorních parametrů mimo běžná rozmezí (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Klinické studie s přípravkem Skilarence nezahrnovaly dostatečný počet pacientů starších 65 let včetně, aby bylo možné stanovit, zda reagují odlišně v porovnání s pacienty mladšími 65 let (viz bod 5.2). Vzhledem k farmakologii dimethyl-fumarátu se potřeba úpravy dávky u starších pacientů neočekává.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2). Přípravek Skilarence nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, a proto je jeho podávání u těchto pacientů kontraindikováno (viz bod 4.3).

Poruchy funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávek (viz bod 5.2). Přípravek Skilarence nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto je jeho podávání u těchto pacientů kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Skilarence u dětí do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje o přípravku Skilarence u pediatrické populace.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají celé a zapíjejí se tekutinou během jídla nebo ihned po jídle.

Potahová vrstva enterosolventních tablet je určena k prevenci podráždění žaludku. Tablety se proto nesmí drtit, dělit, rozpouštět ani žvýkat.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná gastrointestinální onemocnění.
- Těžká porucha funkce jater nebo ledvin.
- Těhotenství a kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologie

Skilarence může snížit počet leukocytů a lymfocytů (viz bod 4.8). Přípravek nebyl zkoumán u pacientů s již existujícím nízkým počtem leukocytů nebo lymfocytů.

Před léčbou

Před zahájením léčby se doporučuje zkontrolovat aktuální celkový krevní obraz (včetně diferenciálního krevního obrazu a počtu trombocytů). Léčba nemá být zahajována, pokud je zjištěna leukopenie s hodnotami pod $3,0 \times 10^9/l$, lymfopenie s hodnotami pod $1,0 \times 10^9/l$ nebo jiné patologické výsledky.

Během léčby

Během léčby se pak doporučuje provádět celkový krevní obraz s diferenciálem jednou za 3 měsíce. V případech uvedených níže jsou nutná následující opatření:

Leukopenie

Pokud je pozorován pokles celkového počtu leukocytů, je nutné stav pečlivě monitorovat a při poklesu hodnot na méně než $3,0 \times 10^9/l$ má být léčba ukončena.

Lymfopenie

Pokud dojde k poklesu lymfocytů na méně než $1,0 \times 10^9/l$, ale $\geq 0,7 \times 10^9/l$, mají se provádět kontroly krve každý měsíc, dokud se hodnota nevrátí na úroveň $1,0 \times 10^9/l$ nebo vyšší u dvou po sobě jdoucích vyšetřeních krve. Od tohoto okamžiku dále se kontroly mohou znovu provádět každé 3 měsíce.

Pokud dojde k poklesu lymfocytů na méně než $0,7 \times 10^9/l$, musí se vyšetření krve zopakovat a pokud se potvrdí, že hladina je méně než $0,7 \times 10^9/l$, léčba musí být okamžitě ukončena. Pacienti s lymfopenií mají být po ukončení léčby sledováni, dokud se počet lymfocytů nevrátí do normálního rozmezí (viz bod 4.8).

Další hematologické poruchy

V případě jiných patologických výsledků má být léčba ukončena a doporučuje se postupovat opatrně. V každém případě má být sledován krevní obraz, dokud se hodnoty nevrátí do normálního rozmezí.

Infekce

Přípravek Skilarence je imunomodulátor a může mít vliv na to, jak imunitní systém reaguje na infekci. U pacientů s již rozvinutými infekcemi klinického významu má lékař rozhodnout, zda se má zahajovat léčba po odeznění infekce. Pokud se u pacienta rozvine infekce během léčby, má být zváženo přerušení léčby a před jejím opětovným zahájením mají být přehodnoceny přínosy a rizika. Pacienti užívající tento přípravek mají být poučeni, aby příznaky infekce hlásili lékařům.

Oportunní infekce / progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Případy oportunních infekcí, zejména progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), byly hlášeny u jiných přípravků obsahujících dimethyl-fumarát (viz bod 4.8). PML je oportunní infekce způsobovaná virem *Johna Cunninghama* (JCV), která může být fatální nebo způsobit závažné postižení. PML je pravděpodobně způsobována kombinací faktorů.

Za jeden z předpokladů rozvoje PML je považována infekce virem JCV v minulosti. Rizikové faktory mohou zahrnovat prodělanou léčbu imunosupresivy nebo existenci některých souběžných onemocnění

(např. autoimunitních poruch nebo maligních hematologických stavů). Rizikovým faktorem může být také modifikovaný nebo oslabený imunitní systém nebo genetické či environmentální faktory.

Za rizikový faktor PML jsou považovány také přetrvávající středně závažná nebo závažná lymfopenie během léčby dimethyl-fumarátem. U pacientů s lymfopenií proto mají být sledovány známky a příznaky oportunních infekcí, zejména příznaky naznačující PML. Typické příznaky spojované s PML jsou různé, zhoršují se během dnů až týdnů a může se jednat o postupně se rozvíjející slabost v jedné polovině těla nebo nemotornost končetin, poruchy zraku a změny myšlení, paměti a orientace vyvolávající zmatenost nebo změny osobnosti. Při podezření na PML má být léčba ihned ukončena mají být provedena další vhodná neurologická a radiologická vyšetření.

Předchozí a souběžná léčba imunosupresivy nebo imunomodulátory

O účinnosti a bezpečnosti přípravku Skilarence u pacientů, kteří byli v minulosti léčeni imunosupresivy nebo imunomodulátory, jsou k dispozici pouze omezené údaje. Při převádění pacientů z takové léčby na přípravek Skilarence mají být zohledněny poločas vylučování a mechanismus účinku dosavadní léčby, aby se zabránilo aditivnímu účinku na imunitní systém.

O účinnosti a bezpečnosti přípravku Skilarence užívaného souběžně s jinými imunosupresivy nebo imunomodulátory, jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 4.5).

Stávající gastrointestinální onemocnění

Přípravek Skilarence nebyl zkoumán u pacientů s gastrointestinálním onemocněním. Je kontraindikován u pacientů se závažným gastrointestinálním onemocněním (viz bod 4.3). Gastrointestinální snášenlivost lze zlepšit postupným zvyšováním dávky při zahájení léčby a užíváním enterosolventní tablety (tablet) s jídlem (viz bod 4.2 a 4.8).

Funkce ledvin

Během placebem kontrolované klinické studie fáze III nebylo pozorováno zhoršení funkce ledvin během léčby u žádné z léčených skupin. Přípravek Skilarence však nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a během postmarketingového sledování esterů kyseliny fumarové bylo nahlášeno několik případů renální toxicity. Podávání přípravku je proto u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin kontraindikováno (viz bod 4.3).

Vyšetření funkce ledvin (např. kreatinin, dusík močoviny v krvi a rozbor moči) mají být prováděna před zahájením léčby a poté každé 3 měsíce. V případě klinicky významné změny funkce ledvin, zejména pokud neexistuje jiné vysvětlení, je nutné zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Fanconiho syndrom

Včasné stanovení diagnózy Fanconiho syndromu a ukončení léčby přípravkem Skilarence jsou důležité pro prevenci zhoršení funkce ledvin a osteomalacie, neboť tento syndrom obvykle bývá reverzibilní. Nejvýznamnějšími známkami jsou proteinurie, glykosurie (s normálními hodnotami glykemie), hyperaminoacidurie a fosfaturie (případně současně s hypofosfatemii) (viz bod 4.8). Progrese se může projevovat příznaky jako polyurií, polydipsií nebo proximální svalovou slabostí. Ve vzácných případech se mohou objevit hypofosfatemická osteomalacie s nelokalizovanou bolestí kostí, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy v séru nebo únavové zlomeniny. Důležité je, že Fanconiho syndrom se může projevit i bez zvýšených hodnot kreatininu nebo nízké glomerulární filtrace. V případě nejasných příznaků proto má být zvážen Fanconiho syndrom a mají být provedena odpovídající vyšetření.

Funkce jater

Přípravek Skilarence nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a je u těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

Doporučuje se sledovat funkci jater (ALT, AST, gama-GT, AF) před zahájením léčby a poté každé 3 měsíce, neboť během studie fáze III bylo u některých pacientů pozorováno zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8). V případě klinicky významné změny jaterních parametrů, zejména pokud neexistuje jiné vysvětlení, je nutné zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby (viz bod 4.2).

Návaly horka

Pacienty je třeba informovat o tom, že se u nich mohou vyskytnout návaly horka během prvních několika týdnů léčby (viz bod 4.8).

Pomocné látky

Laktóza

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Při souběžném podávání s jinými systémovými léky k léčbě psoriázy (např. methotrexátem, retinoidy, psoraleny, cyklosporinem, imunosupresivy nebo cytostatiky) (viz bod 4.4) má být přípravek Skilarence používán opatrně. Během léčby se nedoporučuje souběžně užívat jiné deriváty (lokální či systémové) kyseliny fumarové.

Souběžná léčba nefrotoickými látkami (např. methotrexát, cyklosporin, aminoglykosidy, diuretika, nesteroidní antiflogistika [NSAID] nebo lithium) může u pacientů užívajících přípravek Skilarence zvyšovat pravděpodobnost nežádoucích účinků (např. proteinurie).

V případě závažného nebo dlouhodobého průjmu během léčby přípravkem Skilarence může být ovlivněna absorpce jiných léčivých přípravků. Je třeba postupovat opatrně při předepisování léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem, jejichž absorpce probíhá v trávicím traktu. Účinnost perorální antikoncepce může být snížena, a proto se jako prevence proti možnému selhání antikoncepce doporučuje používat jednu alternativní bariérovou metodu (viz informace pro předepisování perorální antikoncepce).

Je třeba se vyvarovat konzumace velkého množství silných alkoholických nápojů (obsahujících víc než 30 objemových % alkoholu), protože to může vést k rychlejšímu rozpouštění přípravku Skilarence a následnému častějšímu výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Vakcinace během léčby přípravkem Skilarence nebyla zkoumána. Imunosuprese je rizikový faktor při podávání živých vakcín. Riziko vakcinace má být zvažováno podle přínosu.

Dosud se neprokázalo působení na cytochrom P450 a na nejběžnější efluxní transportéry a transportéry vychytávání, takže se neočekávají žádné interakce u léčivých přípravků metabolizovaných nebo transportovaných těmito systémy (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Přípravek Skilarence není doporučován ženám, které mohou otěhotnět, pokud ne(po)užívají vhodnou antikoncepci. V případě žaludečních a střevních potíží, které mohou snížit účinnost perorální

antikoncepce, mohou být nutné další antikoncepční metody (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání dimethyl-fumarátu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Užívání přípravku Skilarence v těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se dimethyl-fumarát nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence nebo kojence nelze vyloučit. Užívání přípravku v období kojení je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Údaje o účincích přípravku Skilarence na fertilitu lidí nebo zvířat nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Skilarence může mít menší vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání přípravku Skilarence se mohou objevit závratě a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u přípravku Skilarence jsou gastrointestinální účinky, návaly horka a lymfopenie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na zkušenostech pacientů léčených přípravkem Skilarence během klinického vývoje, postmarketingových zkušeností, a přípravkem Fumaderm, což je související léčivý přípravek obsahujícím dimethyl-fumarát s dalšími estery kyseliny fumarové.

Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny podle následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	Herpes zoster	Není známo**
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie Leukopenie Eozinofilie Leukocytóza Akutní lymfatická leukemie* Ireverzibilní pancytopenie*	Velmi časté Velmi časté Časté Časté Velmi vzácné Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Parestzie Závratě* Progresivní multifokální leukoencefalopatie	Časté Časté Méně časté Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Velmi časté

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky	Frekvence
Gastrointestinální poruchy	Průjem Abdominální distenze Abdominální bolest Nauzea Zvracení Dyspepsie Zácpa Břišní diskomfort Flatulence	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté Časté Časté Časté Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Erytém Pocit pálení kůže Pruritus Alergická kožní reakce	Časté Časté Časté Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie Selhání ledvin Fanconiho syndrom*	Méně časté Není známo Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava Pocit horka Astenie	Časté Časté Časté
Vyšetření	Zvýšení jaterních enzymů Zvýšení kreatininu v séru*	Časté Méně časté

* Další nežádoucí účinky přípravku Fumaderm, což je podobný léčivý přípravek obsahující dimethyl-fumarát s dalšími estery kyseliny fumarové

**Nežádoucí účinky hlášené v období po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální poruchy

Z údajů z klinické studie fáze III i z literatury vyplývá, že výskyt gastrointestinálních poruch při užívání přípravků obsahujících dimethyl-fumarát je nejpravděpodobnější během prvních 2 až 3 měsíců po zahájení léčby. Zjevnou souvislost s dávkou ani žádné rizikové faktory výskytu těchto nežádoucích účinků se však nepodařilo odhalit. Mezi pacienty užívajícími přípravek Skilarence byl nejčastějším nežádoucím účinkem (36,9 %) průjem, přičemž vysadit léčivý přípravek muselo přibližně 10 % pacientů. Více než 90 % těchto průjemových příhod bylo mírně až středně závažných (viz bod 4.4). Nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby u > 5 % pacientů, byly pouze gastrointestinální účinky. Doporučení pro monitorování a klinické zvládání nežádoucích účinků viz bod 4.4.

Návaly horka

Podle pozorování v klinické studii fáze III i podle údajů z literatury je výskyt návalů nejpravděpodobnější během počátečních týdnů léčby a s postupem času se snižuje. V klinickém hodnocení se návaly projevily celkem u 20,8 % pacientů užívajících přípravek Skilarence a ve většině případů byly mírné (viz bod 4.4). V publikovaných klinických zkušenostech s přípravky obsahujícími dimethyl-fumarát se uvádí, že individuální epizody návalů začínají obvykle krátce po užití tablet a odeznívají během několika málo hodin.

Hematologické změny

Z údajů z klinické studie fáze III i z literatury vyplývá, že změny hematologických parametrů jsou nejpravděpodobnější během prvních 3 měsíců po zahájení léčby dimethyl-fumarátem. Konkrétně v klinické studii došlo k mírnému poklesu průměrných hodnot počtu lymfocytů počínaje 3. až 5. týdnem s maximem ve 12. týdnu, kdy přibližně jedna třetina pacientů měla hodnoty lymfocytů nižší než $1,0 \times 10^9/l$. Průměrná hodnota a medián hodnoty lymfocytů se ještě během klinické studie vrátily do normálního rozmezí. V 16. týdnu (na konci léčby) už k žádnému dalšímu snížení počtu lymfocytů nedošlo. V 16. týdnu léčby byly u 13/175 (7,4 %) pacientů zaznamenány počty lymfocytů $<0,7 \times 10^9/l$. Odběry vzorků krve na bezpečnostní klinická laboratorní vyšetření při kontrolních návštěvách byly prováděny pouze v případě abnormalit při předchozí návštěvě. Během následného sledování bez léčby byly u 1/29 (3,5 %) pacientů zjištěny počty lymfocytů $<0,7 \times 10^9/l$ za 6 měsíců a u 0/28 (0 %) za 12 měsíců po ukončení léčby. Za 12 měsíců po ukončení léčby 3/28 (10,7 %) pacienti měli hodnoty lymfocytů pod $1,0 \times 10^9/l$, což představovalo 3/279 (1,1 %) z pacientů, kteří začali užívat přípravek Skilarence.

V případě celkového počtu leukocytů se pokles projevil ve 12. týdnu léčby. V 16. týdnu (na konci léčby) se začal opět pomalu zvyšovat a ve 12. měsíci po ukončení léčby byly hodnoty u všech pacientů vyšší než $3,0 \times 10^9/l$.

Již ve 3. týdnu bylo zaznamenáno přechodné zvýšení průměrných hodnot eozinofilů, které dosáhly maxima v 5. a 8. týdnu a v 16. týdnu se vrátily na výchozí hodnoty.

Doporučení pro monitorování a klinické řešení hematologických nežádoucích účinků viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je indikována symptomatická léčba. Není známe žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX07

Mechanismus účinku

Protizánětlivé a imunomodulační účinky dimethyl-fumarátu a jeho metabolitu monomethyl-fumarátu nejsou zcela objasněny, ale jsou zřejmě vyvolány především interakcí s intracelulárním redukováným glutathionem buněk, které se přímo podílejí na patogenezi psoriázy. Tato interakce s glutathionem má za následek inhibici nukleární translokace a transkripční aktivitu nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B).

Za hlavní aktivitu dimethyl-fumarátu a monomethyl-fumarátu se považuje imunomodulační účinek, který má za následek down regulaci pomocných T-buněk (Th) Th1 a Th17 a modulaci směrem k fenotypům Th2. Snižuje se produkce zánětlivého cytokinu a dochází k indukci apoptózy, inhibici proliferace keratinocytů, sníženou expresi adhezivních molekul a redukci infiltrace zánětlivými buňkami v psoriatických lézích.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Skilarence byly hodnoceny v jedné dvojité zaslepené, trojramenné, placebem a aktivním komparátorem kontrolované studii fáze III (1102) u pacientů se středně těžkou a těžkou ložiskovou psoriázou (studie 1102). Bylo randomizováno 704 pacientů v poměru 2:2:1 k léčbě přípravkem Skilarence, aktivním komparátorem (Fumaderm, což je kombinovaný přípravek se stejným obsahem dimethyl-fumarátu v kombinaci se třemi solemi monoethyl-fumarátu) nebo placebem. Pacienti zahájili léčbu tabletami obsahujícími 30 mg dimethyl-fumarátu, nebo placebo denně, které byly v obou ramenech s aktivní léčbou titrovány až na 720 mg denně, jak je popsáno v bodě 4.2. Pokud byla léčba úspěšná před dosažením nejvyšší dávky 720 mg dimethyl-fumarátu denně, nebylo nutné žádné další zvyšování dávek a dávky byly postupně sníženy na individuální udržovací dávku. Pokud jednotliví pacienti nebyli schopni zvýšenou dávku během 4. až 16. týdne tolerovat, přešli na poslední tolerovanou dávku užitou od začátku 4. týdne, ve které pokračovali až do skončení léčebného období (16. týden). Pacienti byli léčeni po dobu až 16 týdnů a kontrolní návštěvy byly plánovány až po dobu 12 měsíců po skončení léčby.

Z hlediska demografie a výchozího stavu byly léčebné skupiny dobře vyvážené. Z 699 pacientů byla většina bělochů (99 %) a mužů (65 %) a průměrný věk činil 44 let. Většina pacientů (91 %) byla ve věku <65 let. Většina pacientů trpěla středně těžkou psoriázou, vyhodnocenou podle výchozího skóre psoriatické plochy a indexu závažnosti (PASI) a celkového hodnocení lékařem (PGA): průměrné výchozí skóre PASI bylo 16,35 a 60 % pacientů mělo podle PGA středně těžkou formu. Převážný počet pacientů hlásil „velmi velký“ nebo „mimořádně velký“ vliv psoriázy na kvalitu života, který byl hodnocen podle dotazníku Dermatologický index kvality života (DLQI) s průměrným skóre DLQI 11,5.

Po 16 týdnech léčby bylo prokázáno, že přípravek Skilarence je účinnější než placebo na základě klinické odpovědi PASI 75 a skóre PGA „čisté“ nebo „téměř čisté“ a minimálně stejně účinný (za použití meze stejné účinnosti 15 %) jako aktivní komparátor ($p < 0,0003$) na základě klinické odpovědi PASI 75.

Souhrn klinické účinnosti po 16 týdnech léčby ve studii 1102

Hodnocení	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
Testování superiority oproti placebu			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
Hodnota p	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Dvoustranný 99,24% interval spolehlivosti	10,7, 33,7 ^a	13,5, 36,6 ^a	
Skóre PGA čisté nebo téměř čisté, n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
Hodnota p	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Dvoustranný 99,24% interval spolehlivosti	9,0, 31,0 ^a	13,3, 35,5 ^a	
	Skilarence N=267		Fumaderm N=273
Non-inferiorita přípravku Skilarence oproti přípravku Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
Hodnota p		0,0003 ^b	
Jednostranný opakovaný 97,5% interval spolehlivosti (dolní limit)		-11,6 ^b	
Skóre PGA čisté nebo téměř čisté, n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
Hodnota p		0,0007 ^b	
Jednostranný opakovaný 97,5% interval spolehlivosti (dolní limit)		-13,0 ^b	

Fumaderm = aktivní srovnávací přípravek = kombinovaný přípravek se stejným obsahem dimethyl-fumarátu plus tři soli monoethyl-fumarátu; n = počet pacientů s dostupnými údaji; N = počet pacientů v populaci; PASI = výchozí skóre psoriatické plochy a indexu závažnosti; PGA = celkové hodnocení lékařem; ^a superiorita přípravku Skilarence oproti placebu

při rozdílu 22,2% pro skóre PASI 75 a 20,0 % pro čisté nebo téměř čisté skóre PGA, převaze přípravku Fumaderm oproti placebu s rozdílem 25,0 % pro PASI 75 a 24,4 % pro čisté nebo téměř čisté skóre PGA; ^b Non-inferiorita přípravku Skilarence oproti přípravku Fumaderm s rozdílem -2,8 % pro PASI 75 a -4,4 % pro čisté nebo téměř čisté skóre PGA.

Byl zaznamenán trend vývoje průměrné procentuální změny skóre indexu oblasti postižení a závažnosti lupénky PASI, cílového parametru účinnosti, naznačující nástup klinické odpovědi na přípravek Skilarence už ve 3. týdnu (-11,8 %), který byl ve srovnání s placebem až do 8. týdne statisticky významný (-30,9 %). Další zlepšení bylo pozorováno v 16. týdnu (-50,8 %).

Přínosy léčby přípravkem Skilarence byly podporovány také zlepšením kvality života vnímaným samotnými pacienty. V 16. týdnu vykazovali pacienti léčení přípravkem Skilarence nižší průměrnou hodnotu indexu kvality života při dermatologickém postižení DLQI oproti placebu (5,4 oproti 8,8).

Zhoršení (definované jako zhoršení ≥ 125 % z výchozí hodnoty PASI) bylo hodnoceno po 2 měsících bez léčby a prokázalo se, že při podávání esterů kyseliny fumarové nepředstavuje klinickou obavu, neboť bylo doloženo pouze u velmi malého počtu pacientů (u přípravku Skilarence 1,1 % a u aktivního komparátoru 2,2 %, zatímco v placebo skupině 9,3 %).

Při dlouhodobé léčbě přípravky obsahujícími dimethyl-fumarát bylo pozorováno udržení účinnosti. Ve farmakokinetických a klinických studiích bylo prokázáno, že systémová expozice, účinnost i bezpečnost přípravku Skilarence jsou srovnatelné s aktivním srovnávacím přípravkem obsahujícím dimethyl-fumarát. Proto lze důvodně předpokládat, že i dlouhodobá účinnost přípravku Skilarence bude srovnatelná s přípravky obsahujícími dimethyl-fumarát.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Skilarence u všech podskupin pediatrické populace v indikaci psoriázy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání není dimethyl-fumarát detekován v plazmě, protože se rychle hydrolyzuje esterázou na aktivní metabolit monomethyl-fumarát. Po perorálním podání jedné tablety přípravku Skilarence s dávkou 120 mg zdravým dobrovolníkům dosahovala nejvyšší plazmatická koncentrace monomethyl-fumarátu přibližně 1 325 ng/ml nalačno a 1 311 ng/ml po jídle. Užívání přípravku Skilarence s jídlem zpozdilo t_{max} monomethyl-fumarátu ze 3,5 na 9,0 hodin.

Distribuce

Monomethyl-fumarát se váže na plazmatické proteiny přibližně z 50 %. Dimethyl-fumarát nevykazuje žádnou vazebnou afinitu k sérovým proteinům, což se může také podílet na jeho rychlém vylučování z krevního oběhu.

Biotransformace

Biotransformace dimethyl-fumarátu nemá vliv na izoenzymy cytochromu P450. Studie *in vitro* prokázaly, že monomethyl-fumarát v terapeutických dávkách nepůsobí jako inhibitor nebo induktor enzymů cytochromu P450 a nejedná se o substrát nebo inhibitor P-glykoproteinu ani o inhibitor nejčastějších efluxních transportérů a transportérů vychytávání. Studie *in vitro* prokázaly, že dimethyl-fumarát v terapeutické dávce nepůsobí jako inhibitor CYP3A4/5 a BCRP a je slabým inhibitorem P-glykoproteinu.

Studie *in vitro* prokázaly, že k hydrolyze dimethyl-fumarátu na monomethyl-fumarát dochází rychle při pH 8 (pH v tenkém střevě), nikoli však při pH 1 (pH v žaludku). Část celkového dimethyl-

fumarátu se hydrolyzuje esterázami a alkalickým prostředím tenkého střeva, zatímco zbytek se dostává do krevního oběhu portální žílou. Další studie prokázaly, že dimethyl-fumarát (a v menší míře také monomethyl-fumarát) částečně reaguje s redukováným glutathionem a vytváří tak adukt glutathionu. Tyto adukty byly zjištěny ve zvířecích studiích ve střevní sliznici potkanů a v menší míře v krvi z portální žíly. V plazmě odebírané zvířatům nebo pacientům s psoriázou po perorálním podání však není zjistitelný nekonjugovaný dimethyl-fumarát. Naopak nekonjugovaný monomethyl-fumarát v plazmě zjistitelný je. K dalšímu metabolismu dochází prostřednictvím oxidace v rámci cyklu trikarboxylových kyselin za vzniku oxidu uhličitého a vody.

Eliminace

Primární cestou eliminace dimethyl-fumarátu je exhalace CO₂, ke které dochází metabolickým zpracováním monomethyl-fumarátu; pouze malé množství intaktního monomethyl-fumarátu je vyloučeno do moči nebo stolice. Část dimethyl-fumarátu, která reaguje s glutathionem a vytváří tak adukt glutathionu, je dále metabolizována na kyselinu merkapturovou, které je vylučována do moči.

Zjevný terminální poločas monomethyl-fumarátu je přibližně 2 hodiny.

Linearita/nelinearita

Navzdory vysoké variabilitě mezi pacienty byla expozice měřená jako AUC a C_{max} zpravidla úměrná dávce při jednorázovém podání 4 x 30 mg tablety dimethyl-fumarátu (celková dávka 120 mg) a 2 x 120 mg tablety dimethyl-fumarátu (celková dávka 240 mg).

Porucha funkce ledvin

Nebyly prováděny žádné studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že má renální eliminace na celkovou plazmatickou clearance jen malý podíl, je nepravděpodobné, že by porucha funkce ledvin mohla ovlivnit farmakokinetické vlastnosti přípravku Skilarence (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Nebyly prováděny žádné studie u pacientů s poruchou funkce jater. Nicméně vzhledem k tomu, že se dimethyl-fumarát metabolizuje prostřednictvím esteráz a alkalického prostředí v tenkém střevě bez zapojení systému cytochromu P450, neočekává se, že by porucha funkce jater měla vliv na expozici (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxikologie

V neklinických studiích byly ledviny stanoveny jako hlavní cílový orgán toxicity. Zjištěné změny na ledvinách u psů zahrnovaly minimální až středně závažnou tubulární hypertrofii, zvýšenou incidenci a závažnost tubulární vakuolizace a minimální až mírně závažnou tubulární degeneraci, které byly považovány za toxikologicky významné. Nejvyšší dávka, při které ještě nebyly pozorovány nežádoucí účinky (NOAEL) po 3 měsících léčby byla 30 mg/kg/den, což odpovídá 2,9násobku systémové expozice u lidí při podávání nejvyšší doporučené dávky (720 mg/den) pro hodnotu AUC, resp. 9,5násobku pro hodnotu C_{max}.

Reprodukční toxicita

Nebyly provedeny žádné studie vlivu přípravku Skilarence na fertilitu nebo vývoj plodu před porodem a po porodu.

Při podávání dimethyl-fumarátu nebyly během vývoje embrya/plodu u potkanů pozorovány žádné účinky na tělesnou hmotnost plodu nebo malformace. Došlo však ke zvýšenému počtu plodů s „nadpočetnými jaterními laloky“ a „abnormálním postavením kyčelní kosti“ při podání dávek toxických pro samici. Dávka NOAEL pro vyhodnocení toxicity pro matku a embryo/plod byla 40 mg/kg/den, což odpovídá 0,2násobku systémového vystavení u lidí při podávání nejvyšší doporučené dávky (720 mg/den) pro hodnotu AUC, resp. 2,0násobku pro hodnotu C_{max} .

Bylo prokázáno, že dimethyl-fumarát u potkanů prochází placentální membránou do krve plodu.

Karcinogeneze

Nebyly prováděny žádné studie karcinogeneze ve spojení s přípravkem Skilarence. Na základě dostupných údajů, z nichž vyplývá, že estery kyseliny fumarové mohou aktivovat buněčné dráhy související s rozvojem ledvinových nádorů, nelze vyloučit potenciální tumorigenní aktivitu exogenně podávaného dimethyl-fumarátu na ledviny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Skilarence 30 mg a 120 mg enterosolventní tablety

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Skilarence 30 mg enterosolventní tablety

Potahová vrstva

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1
Mastek
Triethyl-citrát
Oxid titaničitý (E171)
Simetikon

Skilarence 120 mg enterosolventní tablety

Potahová vrstva

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1
Mastek
Triethyl-citrát
Oxid titaničitý (E171)
Simetikon
Indigokarmín (E132)
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skilarence 30 mg enterosolventní tablety

42, 70 a 210 enterosolventních tablet v PVC/PVDC/hliníkovém blistrovém balení.

Skilarence 120 mg enterosolventní tablety

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 a 400 enterosolventních tablet v PVC/PVDC/Al blistrovém balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. června 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 21 února 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Skilarence na trh v každém členském státu musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) nechat schválit kompetentním národním úřadem obsah a formát vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, distribučních modalit a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Cílem vzdělávacího programu je informovat zdravotníky o riziku závažných infekcí, zejména oportunních infekcí jako je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a poskytnout pokyny k monitorování abnormalit počtů lymfocytů a leukocytů.

MAH musí zajistit, aby v každém členském státu, kde je přípravek Skilarence uváděn na trh, odborní zdravotničtí pracovníci, kteří budou přípravek Skilarence předepisovat a dávkovat, měli přístup k níže popsanému balíčku edukačních materiálů.

- **Pokyny pro odborné zdravotnické pracovníky** mají obsahovat následující klíčové prvky:
 - Relevantní informace o PML (např. závažnost, tíže, frekvence, čas do začátku, reverzibilita nežádoucích účinků, podle toho, co bude vhodné)

- Podrobnosti ohledně populací s vyšším rizikem PML
- Podrobnosti o minimalizaci rizika PML vhodným monitorováním a léčbou, včetně laboratorního monitorování lymfocytů a leukocytů před léčbou a během léčby a kritéria pro ukončení léčby
- Základní informace, které je třeba sdělit pacientům při konzultacích

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL – SKILARENCE 30 mg ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Skilarence 30 mg enterosolventní tablety
dimethylis fumaras

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dimethylis fumaras 30 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

42 enterosolventních tablet
70 enterosolventních tablet
210 enterosolventních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tabletu nedrťte, nerozlamujte, nerozpouštějte ani nežvýkejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

skilarence 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR– SKILARENCE 30 mg ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Skilarence 30 mg enterosolventní tablety
dimethylis fumaras

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Almirall

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL – SKILARENCE 120 mg ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Skilarence 120 mg enterosolventní tablety
dimethylis fumaras

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dimethylis fumaras 120 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

40 enterosolventních tablet
70 enterosolventních tablet
90 enterosolventních tablet
100 enterosolventních tablet
120 enterosolventních tablet
180 enterosolventních tablet
200 enterosolventních tablet
240 enterosolventních tablet
300 enterosolventních tablet
360 enterosolventních tablet
400 enterosolventních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tabletu nedrťte, nerozlamujte, nerozpouštějte ani nežvýkejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

skilarence 120 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR – SKILARENCE 120 mg ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Skilarence 120 mg enterosolventní tablety
dimethylis fumaras

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Almirall

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Skilarence 30 mg enterosolventní tablety dimethylis fumaras

Přečtěte si pozorně příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Skilarence a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Skilarence užívat
3. Jak se přípravek Skilarence užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak se přípravek Skilarence uchovává
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Skilarence a k čemu se používá

Co je přípravek Skilarence

Přípravek Skilarence je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku dimethyl-fumarát. Dimethyl-fumarát působí na buňky imunitního systému (přírozené obranyschopnosti organismu). Mění činnost imunitního systému omezením tvorby určitých látek podílejících se na vzniku lupénky (psoriázy).

K čemu se přípravek Skilarence používá

Tablety přípravku Skilarence se používají k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Psoriáza je onemocnění, které způsobuje na kůži ztlustělé zánětlivé červené plochy, které jsou pokryty stříbřitými šupinami.

Odpověď na léčbu přípravkem Skilarence se obecně projevuje už ve 3. týdnu a postupem času se ještě zlepšuje. Zkušenosti s podobnými přípravky obsahujícími dimethyl-fumarát ukazují, že přínos léčby trvá minimálně 24 měsíců.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Skilarence užívat

Neužívejte přípravek Skilarence

- jestliže jste alergický(á) na dimethyl-fumarát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte závažné žaludeční nebo střevní potíže,
- jestliže máte závažné jaterní nebo ledvinové problémy,
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Skilarence se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Monitorování

Přípravek Skilarence může způsobit potíže s krví, játry nebo ledvinami. K vyloučení těchto komplikací, a abyste mohl(a) užívat tento lék dál, podstoupíte před léčbou krevní testy a rozbor moči

a poté je budete podstupovat pravidelně během léčby. Podle výsledků těchto krevních testů a rozborů moči Vám lékař bude moci zvýšit dávku přípravku Skilarence podle naplánovaného schématu (viz bod 3), zachovat stávající dávku, snížit dávku nebo léčbu zcela ukončit.

Infekce

Bílé krvinky pomáhají organismu čelit infekcím. Přípravek Skilarence může snižovat počet bílých krvinek. Pokud si budete myslet, že máte nějakou infekci, řekněte to svému lékaři. K příznakům patří horečka, bolest, bolest svalů, bolest hlavy, nechutenství a pocit celkové slabosti. Pokud máte závažnou infekci už před zahájením léčby přípravkem Skilarence nebo se u Vás rozvine během léčby, možná Vám lékař doporučí, abyste přípravek Skilarence neužíval(a), dokud infekce neodezní.

Poruchy trávicího ústrojí

Pokud máte nebo jste měl(a) nějaké potíže se žaludkem nebo střevy, řekněte o tom svému lékaři. Lékař Vám poradí, jakou léčbu budete muset užívat během léčby přípravkem Skilarence.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen k podávání dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože v této věkové skupině nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Skilarence

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře zejména, pokud užíváte následující léky:

- **Dimethyl-fumarát nebo jiné fumaráty:** Léčivá látka přípravku Skilarence dimethyl-fumarát je obsažena i v jiných léčivých přípravcích, a to ve formě tablet, mastí nebo přísad do koupele. Neužívejte další přípravky, které obsahují fumaráty, abyste neužil(a) příliš velké množství.
- **Jiné léčivé přípravky k léčbě lupénky,** např. methotrexát, retinoidy, psoraleny a cyklosporin nebo jiné léky ovlivňující imunitní systém (například imunosupresiva nebo cytostatika). Souběžné užívání těchto léků s přípravkem Skilarence může zvýšit riziko vzniku nežádoucích účinků na Váš imunitní systém.
- **Další léky, které mohou mít vliv na funkci ledvin,** např. methotrexát nebo cyklosporin (k léčbě lupénky), aminoglykosidy (k léčbě infekcí), diuretika (zvyšují tvorbu moči), nesteroidní antiflogistika (k léčbě bolesti) nebo lithium (k léčbě bipolární poruchy a deprese). Užívání těchto léků společně s přípravkem Skilarence by mohlo zvyšovat riziko nežádoucích účinků na ledviny.

Pokud budete kvůli užívání přípravku Skilarence trpět závažným nebo dlouhodobým průjmem, nemusí ostatní léky působit tak, jak mají. V takovém případě si o průjmu promluvte s lékařem. Zvláště důležité je to tehdy, pokud užíváte antikoncepci (tablety), protože by to mohlo snižovat její účinek a možná budete muset k zabránění těhotenství používat další metody. Viz pokyny v příbalové informaci k antikoncepci, kterou užíváte.

Pokud máte podstoupit očkování, poraďte se se svým lékařem. Některé typy očkování (tzv. živé vakcíny) mohou vyvolat infekci, pokud byste je podstoupil(a) během léčby přípravkem Skilarence. Lékař Vám poradí, co pro Vás bude nejlepší.

Přípravek Skilarence a alkohol

Během léčby přípravkem Skilarence se vyvarujte konzumace koncentrovaných alkoholických nápojů (více než 50 ml alkoholického nápoje obsahujícího více než 30 objemových % alkoholu), protože alkohol může s přípravkem vzájemně reagovat. Mohlo by to způsobit žaludeční a střevní potíže.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo se snažíte otěhotnět, přípravek Skilarence neužívejte, protože přípravek Skilarence může poškodit Vaše dítě. K zabránění otěhotnění během léčby přípravkem Skilarence používejte účinné metody antikoncepce (viz též výše „Další léčivé přípravky a přípravek Skilarence“). V případě žaludečních a střevních potíží, které by mohly snížit účinnost perorální (ústí užívané) antikoncepce, se poraďte se svým lékařem, který Vám poradí další antikoncepční metody. Během léčby přípravkem Skilarence nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Skilarence může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po užití přípravku Skilarence můžete pociťovat závrať nebo únavu. Pokud se u Vás objeví, dbejte opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů.

Přípravek Skilarence obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Skilarence obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Skilarence užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka

Lékař zahájí Vaši léčbu nízkou dávkou přípravku Skilarence podáváním 30 mg tablet. To pomůže organismu zvyknout si na lék a zmírnit riziko nežádoucích účinků, jako jsou žaludeční a střevní potíže. Každý týden se pak dávka zvýší o 30 mg podle údajů uvedených v tabulce níže. Po dosažení dávky 120 mg přípravku Skilarence za den, obvykle počínaje 4. týdnem, můžete kvůli pohodlnějšímu užívání přejít na 120 mg tablety. Při přechodu z 30 mg na 120 mg tablety se prosím ujistěte, že používáte správnou tabletu a dávku.

Léčebný týden	Druh tablety	Kolik tablet užít během dne			Počet tablet denně	Celková denní dávka
		Ráno	V poledne	Večer		
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

Lékař bude ověřovat, jak se Váš stav po zahájení léčby přípravkem Skilarence zlepšuje, a bude sledovat nežádoucí účinky. Pokud se u Vás projeví závažné nežádoucí účinky po zvýšení dávky,

možná Vám lékař doporučí, abyste se dočasně vrátil(a) k předchozí dávce. Pokud Vás nežádoucí účinky nebudou tolik obtěžovat, bude Vám dávka zvyšována, dokud nebude Váš stav dobře zvládnán. Je možné, že maximální dávku 720 mg denně, uvedenou v tabulce výše, nebudete potřebovat. Jakmile se Váš stav dostatečně zlepší, zváží lékař, jak postupně snížit denní dávku přípravku Skilarence na dávku potřebnou k udržení zlepšeného stavu.

Způsob podání

Tablety přípravku Skilarence polykejte celé a zapíjejte je. Tabletou (tablety) užívejte během jídla nebo bezprostředně po jídle. Tablety nedrťte, nerozlamujte, nerozpouštějte ani nežvýkejte, protože mají speciální potahovou vrstvu, který pomáhá zabránit podráždění žaludku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Skilarence, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Skilarence, neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Skilarence

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Vezměte si další dávku v obvyklý čas a pokračujte v užívání léku přesně podle pokynů v této příbalové informaci nebo přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků, jako například zrudnutí v obličeji či po těle (návaly horka), průjem, žaludeční potíže a pocit na zvracení, se obvykle s postupem léčby zmírňují.

K nejzávažnějším nežádoucím účinkům, které se mohou projevit při užívání přípravku Skilarence, patří alergické nebo hypersenzitivní reakce, ledvinové selhání nebo onemocnění ledvin zvané Fanconiho syndrom nebo závažná infekce mozku zvaná progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Není známo, jak často se projevují. Příznaky jsou popsány níže.

Alergické nebo hypersenzitivní reakce

Alergické nebo hypersenzitivní reakce jsou vzácné, ale mohou být velmi závažné. Zrudnutí v obličeji nebo po těle (návaly horka) je velmi častým nežádoucím účinkem, který se může vyskytnout až u 1 z 10 osob. Pokud však zrudnete v obličeji a současně máte kterýkoli z následujících příznaků:

- sípot, potíže s dýcháním nebo dušnost,
- otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka

přestaňte užívat přípravek Skilarence a ihned zavolejte lékaře.

Infekce mozku nazývaná PML

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je vzácná, ale závažná infekce mozku, která může vést k závažnému poškození nebo úmrtí. Pokud zaznamenáte novou slabost v jedné polovině těla nebo zhoršení stávající slabosti, nemotornost, změny vidění, myšlení nebo paměti, zmatenost nebo změny osobnosti přetrvávající déle než jen několik dnů, přestaňte přípravek Skilarence užívat a ihned navštivte svého lékaře.

Fanconiho syndrom

Fanconiho syndrom je vzácné, ale závažné onemocnění ledvin, k němuž může dojít při užívání přípravku Skilarence. Pokud si všimnete, že vylučujete větší množství moči (nebo močíte častěji), máte větší žízeň a pijete víc než obvykle nebo že máte menší sílu ve svalech, zlomíte si kost nebo Vás bolí různé části těla, promluvte si o tom co nejdříve se svým lékařem, aby Vás mohl důkladněji vyšetřit.

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, řekněte o tom svému lékaři.

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob)

- pokles počtu bílých krvinek zvaných lymfocyty (lymfopenie)
- pokles počtu všech bílých krvinek (leukopenie)
- zrudnutí v obličeji nebo po těle (návaly horka)
- průjem
- nadýmání, bolest břicha či křeče v břiše
- pocit na zvracení (nauzea)

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- zvýšení počtu všech bílých krvinek (leukocytóza)
- zvýšení počtu specifických bílých krvinek zvaných eosinofily
- zvýšená hladina některých enzymů v krvi (sleduje se podle nich stav jater)
- pocit na zvracení
- zácpa
- plynatost (flatulence), nepříjemné pocity v břiše, trávicí potíže
- snížená chuť k jídlu
- bolest hlavy
- pocit únavy
- slabost
- pocit horka
- zvláštní pocity na kůži, jako je svědění, pálení, bodání, svědění nebo brnění
- růžové nebo červené skvrny na pokožce (erytém)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- závrať
- zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)
- zvýšení hladiny kreatininu v séru (látky v krvi, podle které se měří správná funkce ledvin)

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)

- alergická kožní reakce

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000)

- akutní lymfatická leukemie (typ zhoubného onemocnění krve)
- snížení počtu všech krvinek (pancytopenie)

Není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit)

- pásový opar

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Skilarence uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Skilarence 30 mg obsahuje

- Léčivou látkou je dimethylis fumaras. Jedna tableta obsahuje dimethylis fumaras 30 mg.
- Dalšími složkami jsou: monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1
- mastek, triethyl-citrát, oxid titaničitý (E171) a simetikon.

Jak přípravek Skilarence 30 mg vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Skilarence 30 mg jsou bílé kulaté tablety o průměru přibližně 6,8 mm.

Přípravek Skilarence 30 mg je k dostání v baleních obsahujících 42, 70 a 210 enterosolventních tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Tablety jsou baleny v PVC/PVDC/hliníkových blistrech.

Držitel rozhodnutí o registraci

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Španělsko

Tel. +34 93 291 30 00

Výrobce

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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) 30 711 15 10

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Skilarence 120 mg enterosolventní tablety dimethylis fumaras

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Skilarence a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Skilarence užívat
3. Jak se přípravek Skilarence užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak se přípravek Skilarence uchovává
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Skilarence a k čemu se používá

Co je přípravek Skilarence

Přípravek Skilarence je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku dimethyl-fumarát. Dimethyl-fumarát působí na buňky imunitního systému (přirozené obranyschopnosti organismu). Mění činnost imunitního systému omezením tvorby určitých látek podílejících se na vzniku lupénky (psoriázy).

K čemu se přípravek Skilarence používá

Tablety přípravku Skilarence se používají k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Psoriáza je onemocnění, které způsobuje na kůži ztlustělé zánětlivé červené plochy, které jsou pokryty stříbřitými šupinami.

Odpověď na léčbu přípravkem Skilarence se obecně projevuje už ve 3. týdnu a postupem času se ještě zlepšuje. Zkušenosti s podobnými přípravky obsahujícími dimethyl-fumarát ukazují, že přínos léčby trvá minimálně 24 měsíců.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Skilarence užívat

Neužívejte přípravek Skilarence

- jestliže jste alergický(á) na dimethyl-fumarát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte závažné žaludeční nebo střevní potíže,
- jestliže máte závažné jaterní nebo ledvinové problémy,
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Skilarence se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Monitorování

Přípravek Skilarence může způsobit potíže s krví, játry nebo ledvinami. K vyloučení těchto komplikací, a abyste mohl(a) užívat tento lék dál, podstoupíte před léčbou krevní testy a rozbor moči a poté je budete podstupovat pravidelně během léčby. Podle výsledků těchto krevních testů a rozborů

moči lékař může rozhodnout o zvýšení dávky přípravku Skilarence dle doporučeného schématu (viz bod 3), zachovat stávající dávku, snížit dávku nebo léčbu zcela ukončit.

Infekce

Bílé krvinky pomáhají organismu čelit infekcím. Přípravek Skilarence může snižovat počet bílých krvinek. Pokud si budete myslet, že máte nějakou infekci, řekněte to svému lékaři. K příznakům patří horečka, bolest, bolest svalů, bolest hlavy, nechutenství a pocit celkové slabosti. Pokud máte závažnou infekci už před zahájením léčby přípravkem Skilarence nebo se u Vás rozvine během léčby, možná Vám lékař doporučí, abyste přípravek Skilarence neužíval(a), dokud infekce neodezní.

Poruchy trávicího ústrojí

Pokud máte nebo jste měl(a) nějaké potíže se žaludkem nebo střevy, řekněte o tom svému lékaři. Lékař Vám poradí, jakou léčbu budete muset užívat během léčby přípravkem Skilarence.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen k podávání dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože v této věkové skupině nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Skilarence

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře zejména, pokud užíváte následující léky:

- **Dimethyl-fumarát nebo jiné fumaráty:** Léčivá látka přípravku Skilarence dimethyl-fumarát je obsažena i v jiných léčivých přípravcích, a to ve formě tablet, mastí nebo přísadách do koupele. Neužívejte další přípravky, které obsahují fumaráty, abyste neužil(a) příliš velké množství.
- **Jiné léčivé přípravky k léčbě lupénky,** např. methotrexát, retinoidy, psoraleny, cyklosporin nebo jiné léky ovlivňující imunitní systém (například imunosupresiva nebo cytostatika). Souběžné užívání těchto léků s přípravkem Skilarence může zvýšit riziko vzniku nežádoucích účinků na Váš imunitní systém.
- **Další léky, které mohou mít vliv na funkci ledvin,** např. methotrexát (k léčbě lupénky), aminoglykosidy (k léčbě infekcí), diuretika (zvyšují tvorbu moči), nesteroidní antiflogistika (k léčbě bolesti) nebo lithium (k léčbě bipolární poruchy a deprese). Užívání těchto léků společně s přípravkem Skilarence by mohlo zvyšovat riziko nežádoucích účinků na ledviny.

Pokud budete kvůli užívání přípravku Skilarence trpět závažným nebo dlouhodobým průjmem, nemusí ostatní léky působit tak, jak mají. V takovém případě si o průjmu promluvte s lékařem. Zvláště důležité je to tehdy, pokud užíváte antikoncepci (tablety), protože by to mohlo snižovat její účinek a možná budete muset k zabránění těhotenství používat další metody. Viz pokyny v příbalové informaci k antikoncepci, kterou užíváte.

Pokud máte podstoupit očkování, poraďte se se svým lékařem. Některé typy očkování (tzv. živé vakcíny) mohou vyvolat infekci, pokud byste je podstoupil(a) během léčby přípravkem Skilarence. Lékař Vám poradí, co pro Vás bude nejlepší.

Přípravek Skilarence a alkohol

Během léčby přípravkem Skilarence se vyvarujte konzumace koncentrovaných alkoholických nápojů (více než 50 ml alkoholického nápoje obsahujícího více než 30 objemových % alkoholu), protože alkohol může s přípravkem vzájemně reagovat. Mohlo by to způsobit žaludeční a střevní potíže.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo se snažíte otěhotnět, přípravek Skilarence neužívejte, protože přípravek Skilarence může poškodit Vaše dítě. K zabránění otěhotnění během léčby přípravkem Skilarence používejte účinné metody antikoncepce (viz též výše „Další léčivé přípravky a přípravek Skilarence“). V případě žaludečních a střevních potíží, které by mohly snížit účinnost perorální (ústí užívané) antikoncepce, se poraďte se svým lékařem, který Vám poradí další antikoncepční metody.

Během léčby přípravkem Skilarence nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Skilarence může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po užití přípravku Skilarence můžete pociťovat závrať nebo únavu. Pokud se u Vás objeví, dbejte opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů.

Přípravek Skilarence obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Skilarence obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Skilarence užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka

Lékař zahájí Vaši léčbu nízkou dávkou přípravku Skilarence (podáváním 30 mg tablet). To pomůže organismu zvyknout si na lék a zmírnit riziko nežádoucích účinků, jako jsou žaludeční a střevní potíže. Každý týden se pak dávka zvýší o 30 mg podle údajů uvedených v tabulce níže. Po dosažení dávky 120 mg přípravku Skilarence za den, obvykle počínaje 4. týdnem, můžete kvůli pohodlnějšímu užívání přejít na 120 mg tablety. Při přechodu z 30 mg na 120 mg tablety se prosím ujistěte, že používáte správnou tabletu a dávku.

Léčebný týden	Síla tablety	Kolik tablet užít během dne			Počet tablet za den	Celková denní dávka
		Snídaně	Oběd	Večeře		
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

Lékař bude ověřovat, jak se Váš stav po zahájení léčby přípravkem Skilarence zlepšuje, a bude sledovat nežádoucí účinky. Pokud se u Vás projeví závažné nežádoucí účinky po zvýšení dávky, možná Vám lékař doporučí, abyste se dočasně vrátil(a) k předchozí dávce. Pokud Vás nežádoucí účinky nebudou tolik obtěžovat, bude Vám dávka zvyšována, dokud nebude Váš stav dobře zvládnán. Je možné, že maximální dávku 720 mg denně, uvedenou v tabulce výše, nebudete potřebovat. Jakmile se Váš stav dostatečně zlepší, zváží lékař, jak postupně snížit denní dávku přípravku Skilarence na dávku potřebnou k udržení zlepšeného stavu.

Způsob podání

Tablety přípravku Skilarence polykejte celé a zapíjejte je. Tabletou (tablety) užívejte během jídla nebo bezprostředně po jídle. Tablety nedrťte, nerozlamujte, nerozpouštějte ani nežvýkejte, protože mají speciální potahovou vrstvu, která pomáhá bránit podráždění žaludku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Skilarence, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Skilarence, neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Skilarence

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Vezměte si další dávku v obvyklý čas a pokračujte v užívání léku přesně podle pokynů v této příbalové informaci nebo přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků, jako například zrudnutí v obličeji či po těle (návaly horka), průjem, žaludeční potíže a pocit na zvracení, se obvykle s postupem léčby zmírní.

K nejzávažnějším nežádoucím účinkům, které se mohou projevit při užívání přípravku Skilarence, patří alergické nebo hypersenzitivní reakce, ledvinové selhání nebo onemocnění ledvin zvané Fanconiho syndrom nebo závažná infekce mozku zvaná progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Není známo, jak často se projevují. Příznaky jsou popsány níže.

Alergické nebo hypersenzitivní reakce

Alergické nebo hypersenzitivní reakce jsou vzácné, ale mohou být velmi závažné. Zrudnutí v obličeji nebo po těle (návaly horka) je velmi častým nežádoucím účinkem, který se může vyskytnout až u 1 z 10 osob. Pokud však zrudnete v obličeji a současně máte kterýkoli z následujících příznaků:

- sípota, potíže s dýcháním nebo dušnost,
- otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka

přestaňte užívat přípravek Skilarence a ihned zavolejte lékaře.

Infekce mozku nazývaná PML

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je vzácná, ale závažná infekce mozku, která může vést k závažnému poškození nebo úmrtí. Pokud zaznamenáte novou slabost v jedné polovině těla nebo zhoršení stávající slabosti, nemotornost, změny vidění, myšlení nebo paměti, zmatenost nebo změny osobnosti přetrvávající déle než jen několik dnů, přestaňte přípravek Skilarence užívat a ihned navštivte svého lékaře.

Fanconiho syndrom

Fanconiho syndrom je vzácné, ale závažné onemocnění ledvin, k němuž může dojít při užívání přípravku Skilarence. Pokud si všimnete, že vylučujete větší množství moči (nebo močíte častěji), máte větší žízeň a pijete víc než obvykle nebo že máte menší sílu ve svalích, zlomíte si kost nebo Vás bolí různé části těla, promluvte si o tom co nejdříve se svým lékařem, aby Vás mohl důkladněji vyšetřit.

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, řekněte o tom svému lékaři:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob)

- pokles počtu specifických bílých krvinek zvaných lymfocyty (lymfopenie)
- pokles počtu všech bílých krvinek (leukopenie)
- zrudnutí v obličeji nebo po těle (návaly horka)
- průjem
- nadýmání, bolest břicha či křeče v břiše
- pocit na zvracení (nauzea)

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- zvýšení počtu všech bílých krvinek (leukocytóza)
- zvýšení počtu specifických bílých krvinek zvaných eosinofily
- zvýšená hladina některých enzymů v krvi (sleduje se podle nich stav jater)
- pocit na zvracení
- zácpa
- plynatost (flatulence), nepříjemné pocity v břiše, trávicí potíže
- snížená chuť k jídlu
- bolest hlavy
- pocit únavy
- slabost
- pocit horka
- zvláštní pocity na kůži, jako je svědění, pálení, bodání, svědění nebo brnění
- růžové nebo červené skvrny na pokožce (erytém)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- závratě
- zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)
- zvýšení hladiny kreatininu v séru (látko v krvi, podle které se měří správná funkce ledvin)

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)

- alergická kožní reakce

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000)

- akutní lymfatická leukemie (typ zhoubného onemocnění krve)
- snížení počtu všech krvinek (pancytopenie)

Není známoé (z dostupných údajů nelze frekvenci určit)

- pásový opar

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Skilarence uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní

prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Skilarence 120 mg obsahuje

- Léčivou látkou je dimethylis fumaras. Jedna tableta obsahuje dimethylis fumaras 120 mg.
- Dalšími složkami jsou: monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1,
- mastek, triethyl-citrát, oxid titaničitý (E171), simetikon, indigokarmín (E132) a hydroxid sodný.

Jak přípravek Skilarence 120 mg vypadá a co obsahuje toto balení

Skilarence 120 mg jsou modré kulaté tablety o průměru přibližně 11,6 mm.

Velikosti balení: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 a 400 enterosolventních tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Tablety jsou baleny v PVC/PVDC/hliníkových blistrech.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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) 30 711 15 10

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.