**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Skilarence 30 mg стомашно‑устойчиви таблетки

Skilarence 120 mg стомашно‑устойчиви таблетки

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Skilarence 30 mg

Всяка стомашно‑устойчива таблетка съдържа 30 mg диметилфумарат.

Skilarence 120 mg

Всяка стомашно‑устойчива таблетка съдържа 120 mg диметилфумарат.

Помощно вещество с известно действие

Skilarence 30 mg

Всяка стомашно‑устойчива таблетка съдържа 34,2 mg лактоза (като монохидрат).

Skilarence 120 mg

Всяка стомашно‑устойчива таблетка съдържа 136,8 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Стомашно‑устойчива таблетка.

Skilarence 30 mg

Бяла, филмирана, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър приблизително 6,8 mm.

Skilarence 120 mg

Синя, филмирана, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с диаметър приблизително 11,6 mm.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Skilarence е показан за лечение на умерено тежък до тежък плакатен псориазис при възрастни, които се нуждаят от системна лекарствена терапия.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Skilarence е предназначен за употреба под ръководството и наблюдението на лекар с опит в диагностицирането и лечението на псориазис.

Дозировка

За да се подобри поносимостта, се препоръчва да се започне лечение с ниска първоначална доза и последващо постепенно увеличение на дозата. През първата седмица Skilarence 30 mg се приема веднъж дневно (1 таблетка вечер). През втората седмица Skilarence 30 mg се приема два пъти дневно (1 таблетка сутрин и 1 вечер). През третата седмица Skilarence 30 mg се приема три пъти дневно (1 таблетка сутрин, 1 на обяд и 1 вечер). От четвъртата седмица се преминава към лечение с прием само на 1 таблетка Skilarence 120 mg вечер. Тази доза след това се увеличава с 1 таблетка Skilarence 120 mg на седмица, по различно време на деня, през следващите 5 седмици, както е показано в таблицата по‑долу. Разрешената максимална дневна доза е 720 mg (3 x 2  таблетки Skilarence 120 mg).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Седмица** | **Брой таблетки** | | | **Обща дневна доза (mg)** |
|  | **Сутрин** | **Обед** | **Вечер** | **диметилфумарат** |
| **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 |

Ако увеличението на дадена доза не се понася, тя може временно да се намали до последната поносима доза.

Ако лечението е успешно преди достигане на максималната доза, не е необходимо по‑нататъшно увеличаване на дозата. След постигане на клинично значимо подобрение на кожните лезии трябва да се обмисли постепенно намаляване на дневната доза Skilarence до необходимата индивидуална поддържаща доза.

Промени в дозата може да са необходими и ако се наблюдават отклонения в лабораторните показатели (вж. точка 4.4).

*Пациенти в старческа възраст*

Клиничните проучвания на Skilarence не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали те отговарят различно на лечението в сравнение с пациентите под 65 години (вж. точка 5.2). На база на фармакологията на диметилфумарат не се очаква да се наложи коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

*Бъбречно увреждане*

При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2). Skilarence не е проучен при пациенти с тежко бъбречно увреждане и при тези пациенти употребата на Skilarence е противопоказана (вж. точка 4.3).

*Чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2). Skilarence не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане и при тези пациенти употребата на Skilarence е противопоказана (вж. точка 4.3).

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Skilarence при педиатрична популация на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни за употребата на Skilarence при педиатрична популация.

Начин на приложение

Skilarence е за перорално приложение. Таблетките Skilarence трябва да се поглъщат цели с течност по време на или веднага след хранене.

Покритието на стомашно‑устойчивите таблетки е създадено да предотвратява дразнене на стомаха. Затова таблетките не трябва да се раздробяват, разделят, разтварят или дъвчат.

**4.3 Противопоказания**

* Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
* Тежки стомашно‑чревни нарушения.
* Тежко чернодробно или бъбречно увреждане.
* Бременност и кърмене.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Хематология

Skilarence може да доведе до намаляване броя на левкоцитите и лимфоцитите (вж. точка 4.8). Той не е проучен при пациенти, които вече имат нисък брой левкоцити или лимфоцити.

*Преди лечението*

Преди започване на лечение със Skilarence трябва да има на разположение резултати от актуално изследване на пълна кръвна картина (включително диференциална кръвна картина и брой тромбоцити). Лечението не трябва да се започва, ако се открият левкопения под 3,0x109/l, лимфопения под 1,0x109/l или други патологични резултати.

*По време на лечението*

По време на лечението се препоръчва на всеки 3 месеца да се прави изследване на пълна кръвна картина с диференциално броене. Трябва да се вземат мерки при следните обстоятелства:

*Левкопения:* Ако се открие явно намаление в общия брой левкоцити, състоянието трябва внимателно да се проследява и лечението със Skilarence трябва да се прекрати при нива под 3,0x109/l.

*Лимфопения:* Ако броят на лимфоцитите падне под 1,0x109/l, но е ≥0,7x109/l, проследяването на кръвта трябва да се извършва ежемесечно, докато нивата се върнат на 1,0x109/l или по‑високи при два последователни кръвни теста, на който етап проследяването отново може да се прави на всеки 3 месеца.

Ако броят на лимфоцитите падне под 0,7x109/l, кръвният тест трябва да бъде повторен и ако се потвърди, че нивата са под 0,7x109/l, тогава лечението трябва незабавно да се прекрати. Пациентите, които развият лимфопения, трябва да се проследяват след спиране на лечението до връщане на броя на лимфоцитите в нормални граници (вж. точка 4.8).

*Други хематологични нарушения*

Терапията трябва да се прекрати и се препоръчва повишено внимание, ако се появят други патологични резултати. Във всеки случай кръвната картина трябва да се следи до връщане на стойностите в нормални граници.

Инфекции

Skilarence е имуномодулатор и може да повлияе на начина, по който имунната система реагира на инфекция. За пациенти със съществуващи преди това клинично значими инфекции, лекарят трябва да реши дали лечение със Skilarence трябва да се започне само след като се излекува инфекцията. Ако даден пациент развие инфекция по време на лечението със Skilarence, трябва да се обмисли прекъсване на лечението, както и отново да се преценят ползите и рисковете преди повторното стартиране на терапията. Пациентите, които получават Skilarence, трябва да бъдат инструктирани да съобщават симптомите на инфекция на лекар.

*Опортюнистични инфекции/прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML*)

Съобщава се за случаи на опортюнистични инфекции, особено за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) при други продукти, съдържащи диметилфумарат (вж. точка 4.8). PML е опортюнистична инфекция, причинявана от вируса на Джон Кънингам (*John‑Cunningham virus*, JCV), която може да е летална или да доведе до тежка инвалидност. PML вероятно се причинява от комбинация от фактори.

Предишна инфекция с JCV се счита за предпоставка за развитие на PML. Рисковите фактори могат да включват предишно имуносупресиращо лечение и наличието на някои съпътстващи заболявания (като някои автоимунни заболявания или злокачествени хематологични заболявания). Модифицираната или отслабена имунна система, както и генетичните фактори или факторите на околната среда също може да представляват рискови фактори.

Персистиращата умерена или тежка лимфопения по време на лечението с диметилфумарат също се счита за рисков фактор за PML. Пациенти, които развият лимфопения, трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на опортюнистични инфекции, особено за симптоми, показателни за PML. Типичните симптоми, свързани с PML са разнообразни, влошават се с дни до седмици и включват прогресираща слабост в една част на тялото или непохватност на крайниците, нарушаване на зрението и промени в мисленето, паметта и ориентацията, които водят до обърканост и личностни промени. Ако има съмнение за PML, лечението със Skilarence трябва незабавно да се прекрати и да се извършат допълнителни подходящи неврологични и рентгенологични прегледи.

Предишно и съпътстващо лечение с имуносупресиращи или имуномодулиращи терапии

Има ограничени данни относно ефикасността и безопасността на Skilarence при пациенти, които преди това са били лекувани с други имуносупресиращи или имуномодулиращи терапии. Когато пациентите преминават от подобни терапии към Skilarence трябва да се вземе под внимание полуживота и начина на действие на другата терапия, за да се избегнат адитивни ефекти върху имунната система.

Липсват данни относно ефикасността и безопасността на Skilarence, когато се приема едновременно с други имуносупресиращи или имуномодулиращи терапии (вж. точка 4.5).

Съществуващо пред това стомашно-чревно заболяване

Skilarence не е проучено при пациенти със съществуващо преди това стомашно-чревно заболяване. Skilarence е противопоказан за употреба при пациенти с тежко стомашно-чревно заболяване (вж. точка 4.3). Стомашно-чревната поносимост може да се подобри чрез спазване на графика за титриране на дозата при започване на лечението със Skilarence и чрез приемане на Skilarence с храна (вж. точки 4.2 и 4.8).

Бъбречна функция

Тъй като елиминирането чрез бъбреците играе незначителна роля в клирънса на Skilarence от плазмата, малко вероятно е бъбречното увреждане да повлияе на фармакокинетичните характеристики и следователно не се очаква необходимост от коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

По време на плацебо контролирано клинично изпитване фаза III не е наблюдавано влошаване на бъбречната функция по време на терапия в лечебните групи. Skilarence, обаче, не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане и се съобщава за няколко случая на бъбречна токсичност при постмаркетингово наблюдение с естери на фумарова киселина. Затова Skilarence е противопоказен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

Бъбречната функция (напр. креатинин, уреен азот в кръвта и анализ на урина) трябва да се проверява преди започване на лечението и на всеки 3 месеца след това. В случай на клинично значима промяна в бъбречната функция, особено при липса на алтернативни обяснения, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

*Синдром на Фанкони*

Ранното диагностициране на синдрома на Фанкони и прекратяването на лечението със Skilarence са от значение за предотвратяване появата на бъбречно увреждане и остеомалация, тъй като синдромът обикновенно е обратим. Най-важните признаци са: протеинурия, глюкозурия (с нормални нива на кръвната захар), хипераминоацидурия и фосфатурия (вероятно едновременно с хипофосфатемия). Прогресията може да включва симптоми като полиурия, полидипсия и проксимална мускулна слабост. В редки случаи може да се появят хипофосфатемична остеомалация с нелокализирана болка в костите, повишена алкална фосфатаза в серума и стрес фрактури. Важното е, че синдромът на Фанкони може да се появи без повишени нива на креатинина или ниска скорост на гломеруларна филтрация. При неясни симптоми трябва да се има предвид синдром на Фанкони и да се извършат съответните прегледи.

Чернодробна функция

Skilarence не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане и е противопоказан при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Препоръчва се да се следят показателите на чернодробната функция (SGOT, SGPT, gamma‑GT, AP), преди започване на лечението и на всеки 3 месеца след това, тъй като при някои пациенти се наблюдава повишаване на чернодробните ензими в проучването Фаза III. В случай на клинично значима промяна в чернодробните показатели, особено при липса на алтернативни обяснения, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Зачервяване на лицето или тялото

Пациентите трябва да знаят, че през първите седмици от приема на Skilarence има вероятност да получат зачервяване на лицето или тялото (вж. точка 4.8).

Лактоза

Skilarence съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Skilarence трябва да се прилага внимателно в комбинация с друга системна антипсориатична терапия (напр. метотрексат, ретиноиди, псоралени, циклоспорин, имуносупресори или цитостатици) (вж. точка 4.4). По време на лечението със Skilarence трябва да се избягва едновременната употреба на други производни на фумарова киселина (локални или системни).

Едновременната терапия с нефротоксични вещества (напр. метотрексат, циклоспорин, аминогликозиди, диуретици, НСПВС или литий) може да увеличи възможността за нежелани реакции от страна на бъбреците (напр. протеинурия) при пациенти, които приемат Skilarence.

В случаи на тежка или продължителна диария по време на лечението със Skilarence, може да бъде засегната абсорбцията на други лекарствени продукти. Трябва да се внимава при предписването на лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, които изискват абсорбция в чревния тракт. Ефикасността на пероралните контрацептиви може да се намали и се препоръчва използването на алтернативен бариерен метод на контрацепция за предотвратяване на евентуален неуспех на контрацепцията (вж. информацията за предписване на пероралния контрацептив).

Консумирането на големи количества силни алкохолни напитки (с над 30% алкохол в обемно изражение) трябва да се избягва, защото може да доведе до увеличена скорост на разтваряне на Skilarence и, следователно, може да увеличи честотата на стомашно-чревните нежелани реакции.

Ваксинирането по време на лечението със Skilarence не е проучено. Имуносупресията е рисков фактор за употребата на живи ваксини. Рискът от ваксинация трябва да се прецени спрямо ползата.

Няма данни за взаимодействие на Skilarence с цитохром P450 и най-често срещаните ефлуксни и захващащи транспортери, следователно не се очакват взаимодействия с лекарствени продукти, метаболизирани или транспортирани от тези системи (вж. точка 5.2).

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал

Skilarence не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват подходяща контрацепция. При пациентки, които имат диария по време на лечението със Skilarence, ефектът на пероралните контрацептиви може да се намали и може да са необходими допълнителни бариерни методи за контрацепция (вж. точка 4.5).

Бременност

Има ограничени данни от употребата на диметилфумарат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Skilarence е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали диметилфумарат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените или кърмачетата. Следователно, Skilarence е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на Skilarence върху фертилитета при хора или животни.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Skilarence може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Могат да се появят замаяност и умора след приложение на Skilarence (вж. точка 4.8).

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Резюме на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции, наблюдавани при приема на Skilarence в клиничното проучване Фаза III (1102) при пациенти с псориазис са стомашно-чревни събития (62,7%), зачервяване на лицето или тялото (20,8%) и лимфопения (10,0%). Повечето нежелани реакции се считат за леки и не са довели до прекратяване на изпитваното лечение. Единствените нежелани реакции, които са довели до прекратяване на лечението при >5% от пациентите са стомашно‑чревни реакции. За препоръките за проследяване и клиничното овладяване на нежеланите реакции, вижте точка 4.4.

Табличен списък на нежеланите реакции

По‑долу е даден списък на нежеланите реакции, появили се при пациенти, лекувани със Skilarence по време на клиничното проучване и с Фумадерм, подобен лекарствен продукт, съдържащ диметилфумарат заедно с други естери на фумаровата киселина.

Честотата на нежеланите реакции се определя, като се използва следната конвенция: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| **Системо‑органен клас** | **Нежелани реакции** | **Честота** |
| --- | --- | --- |
| Инфекции и инфестации | Херпес зостер | С неизвестна честота\*\* |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Лимфопения  Левкопения  Еозинофилия  Левкоцитоза  Остра лимфобластна левкeмия\*  Необратима панцитопения\* | Много чести  Много чести  Чести  Чести  Много редки  Много редки |
| Метаболитни и хранителни нарушения | Намален апетит | Чести |
| Нарушения на нервната система | Главоболие  Парестезия  Замаяност\*  Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия | Чести  Чести  Нечести  Неизвестни |
| Съдови нарушения | Зачервяване на лицето или тялото | Много чести |
| Стомашно‑чревни нарушения | Диария  Подуване на корема  Коремни болки  Гадене  Повръщане  Диспепсия  Запек  Коремен дискомфорт  Флатуленция | Много чести  Много чести  Много чести  Много чести  Чести  Чести  Чести  Чести  Чести |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Еритема  Усещане за парене по кожата  Пруритус  Алергична кожна реакция | Чести  Чести  Чести  Редки |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Протеинурия  Бъбречна недостатъчност  Синдром на Фанкони\* | Нечести  Неизвестни  Неизвестни |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Умора  Чувство на горещина  Астения | Чести  Чести  Чести |
| Изследвания | Повишени чернодробни ензими  Повишен серумен креатинин | Чести  Нечести |

\* Допълнителни нежeлани реакции, съобщени при Фумадерм, сроден лекарствен продукт, който съдържа диметилфумарат заедно с други естери на фумаровата киселина.

\*\*Нежелани реакции, съобщавани при постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

*Стомашно-чревни смущения*

Данни от клинично проучване Фаза III, както и от литературата, показват, че стомашно‑чревните нарушения при употреба на продукти, съдържащи диметилфумарат, най-често се появяват през първите 2 до 3 месеца след започване на лечението. Не могат да бъдат установени забележима връзка с дозата и рисковите фактори за появата на тези нежелани реакции. Честа нежелана реакция е диарията (36,9%) сред пациентите, които приемат Skilarence, което води до спиране на лекарствения продукт при около 10% от пациентите. Повече от 90% от тези събития на диария са леки до тежки по тежест (вж. точка 4.4).

*Зачервяване на лицето или тялото*

На базата на наблюденията в клиничното проучване от Фаза III, както и на литературните данни, зачервяването на лицето или тялото може да се случи най-вече в първите седмици на лечението и има тенденция да намалява с времето. В клиничното проучване общо 20,8% от пациентите, които получават Skilarence, изпитват зачервяване на лицето и тялото, което в повечето случаи е леко (вж. точка 4.4). Публикуван клиничен опит с продукти, съдържащи диметилфумарат показва, че отделни епизоди на зачервяване на лицето или тялото обикновено започват малко след приема на таблетките и преминават в рамките на няколко часа.

*Хематологични промени*

Данни от клиничното проучване Фаза III, както и от литературата, показват, че промените в хематологичните показатели по всяка вероятност се появят през първите 3 месеца след започване на лечението с диметилфумарат. По-специално, в клиничното проучване има леко намаление на средния брой на лимфоцитите, което започва между седмици 3 и 5 и достига своя максимум на седмица 12, когато приблизително една трета от пациентите имат стойности на лимфоцитите под 1,0x109/l. Средните стойности и медианата на стойностите на лимфоцитите остават в нормални граници по време на клиничното проучване. На седмица 16 (край на лечението) няма допълнителен спад в броя на лимфоцитите. На седмица 16 от лечението, при 13/175 (7,4%) от пациентите е отбелязано, че имат нива на лимфоцитите <0,7x 109/l. Вземане на кръвни проби за клинични лабораторни тестове с оглед на безопасността при визитите за проследяване е правено само в случаи на аномалии при предишната визита. По време на проследяването след лечението, нива на лимфоцитите <0,7x 109/l са наблюдавани при 1/29 (3,5%) от пациентите на 6-тия месец и при 0/28 (0%) на 12-тия месец след спиране на лечението. На 12-тия месец след спиране на лечението 3/28 (10,7%) от пациентите са имали стойности на лимфоцитите под 1,0x109/l, което би представлявало 3/279 (1,1%) от пациентите, започнали лечение със Skilarence.

За общия брой на левкоцитите има явен спад на седмица 12 от лечението; той бавно се повишава отново на седмица 16 (край на лечението); и 12 месеца след спиране на лечението всички пациенти имат стойности над 3,0x109/l.

Забелязва се преходно увеличение на средните стойности на еозофилите още на седмица 3, които достигат своя максимум на седмица 5 и 8 и се връщат към стойностите на изходното ниво на седмица 16.

За препоръки относно проследяването и за клиничното овладяване на хематологичните нежелани реакции вижте точка 4.4.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Предозиране**

При предозиране е показано симптоматично лечение. Не е известен специфичен антидот.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други имуносупресанти, ATC код: L04AX07.

Механизъм на действие

Противовъзпалителните и имуномодулиращите ефекти на диметилфумарат и неговия метаболит монометилфумарат не са напълно изяснени, но се смята, че се дължат предимно на взаимодействието с вътреклетъчния редуциран глутатион на клетки, пряко свързани с патогенезата на псориазиса. Това взаимодействие с глутатиона води до инхибирането на транслокацията в ядрото и транскрипционната активност на ядрения фактор капа, усилващ леката верига на активирани B‑клетки (NF‑κB).

Счита се, че основното действие на диметилфумарат и монометилфумарат е имуномодулиращо, което води до промяна в Т‑хелперните клетки (Th) от Th1 и Th17 профил на Th2 фенотип. Производството на възпалителен цитокин е намалено с индуциране на проапоптотични събития, инхибиране на кератиноцитната пролиферация, намалена експресия на адхезионни молекули и намален възпалителен инфилтрат в псориатичните плаки.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Skilarence е оценена в едно двойносляпо, контролирано с плацебо и активен компаратор, проучване Фаза III (1102) с 3 рамена при пациенти с умерено тежък до тежък плакатен псориазис (Проучване 1102). 704 пациента са рандомизирани да получават Skilarence, активен компаратор (Fumaderm, комбиниран продукт със същото съдържание на диметилфумарат плюс 3 моноетил фумаратни соли) и плацебо в съотношение 2:2:1. Пациентите започват лечение с дневен прием на таблетки, съдържащи 30 mg/ден диметилфумарат или плацебо, титрирани до максимум 720 mg/ден в двете рамена на активно лечение, както е описано в точка 4.2. Ако лечението е било успешно, преди достигане на максималната доза диметилфумарат 720 mg/ден, не е било необходимо по‑нататъшно увеличаване на дозата и тя е трябвало постепенно да се намалява до индивидуална поддържаща доза. В случай на индивидуална непоносимост към увеличената доза през Седмици 4 до 16, пациентът е трябвало да се върне към последната поносима доза, приета от началото на Седмица 4, която е трябвало да се поддържа до края на периода на лечение (Седмица 16). Пациентите са получавали лечение в продължение на до 16 седмици и са били планирани визити за проследяване в продължение на до 12 месеца след спиране на лечението.

Демографските и изходните характеристики са били добре балансирани между групите на лечение. От 699 пациента повечето са били от европеидната (кавказка) раса (99%) и от мъжки пол (65%), а средната възраст е била 44 години. Повечето пациенти (91%) са били на възраст <65 години. Повечето пациенти са имали умерено тежък псориазис въз основа на скоровете за Индекса на тежестта и степента на засягане при псориазис (PASI) и Общата оценка на лекаря (PGA) на изходно ниво: средният PASI скор на изходно ниво е бил 16,35 и 60% от пациентите са били оценени като имащи умерено тежък псориазис въз основа на скора от общата оценка на лекаря (PGA). По‑голямата част от пациентите съобщават за „много голямо” или „изключително голямо” въздействие на псориазиса върху техния живот въз основа на Дерматологичния индекс за качеството на живот (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) със среден DLQI скор 11,5.

След 16‑седмично лечение се установява, че Skilarence превъзхожда плацебо (p<0,0001) въз основа на PASI 75 и PGA скор, даващ основание за оценка „чисти” или „почти чисти” и „не по‑малко ефективен“ (като се използва граница за „не по-малка ефективност” от 15 %) спрямо активния компаратор (p<0,0003) въз основа на PASI 75.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Резюме на клиничната ефикасност след 16 седмично лечение в проучване 1102** | | | | | | | |
| **Оценка** | **Skilarence** | | **Плацебо** | | | **Fumaderm** | |
|  | **N=267** | | **N=131** | | | **N=273** | |
| **Тест за превъзходство спрямо плацебо** | | | | | | | |
| **PASI 75**, n (%) | 100 (37.5) | | 20 (15.3) | | | 110 (40.3) | |
| p-стойност | <0.0001a | | | <0.0001a | | | |
| Двустранно 99.24% CI | 10.7, 33.7a | | | 13.5, 36.6a | | | |
| **PGA скор, даващ основание за оценка „чист” или „почти чист”** (%) | 88 (33.0) | | 17 (13.0) | | | 102 (37.4) | |
| p-стойност | <0.0001a | | | <0.0001a | | | |
| Двустранно 99.24% CI | 9.0, 31.0 a | | | 13.3, 35.5 a | | | |
|  | | **Skilarence** | | | **Fumaderm** | | |
|  | | **N=267** | | | **N=273** | | |
| **Не по-малка ефективност на Skilarence спрямо Fumaderm** | |  | | |  | | |
| **PASI 75**, n (%) | | 100 (37.5) | | | 110 (40.3) | | |
| p-стойност | | 0.0003b | | | | | |
| Едностранно 97.5% повтарящ се CI (долна граница) | | -11.6b | | | | | |
| **PGA скор, даващ основание за оценка „чист” или „почти чист”,** n (%) | | 88 (33.0) | | | 102 (37.4) | | |
| p-стойност | | 0.0007b | | | | | |
| Едностранно 97.5% повтарящ се CI (долна граница) | | -13.0b | | | | | |
| Fumaderm = Активен компаратор, комбиниран продукт със същото съдържание на диметилфумарат плюс 3 моноетил хидрогенфумаратни соли; n=брой на пациентите с налични данни; N=брой на пациентите в популация; PASI= Индекс за тежестта и степента на засягане при псориазис; PGA= Обща оценка на лекаря; a Превъзходство на Skilarence спрямо плацебо с разлика 22,2% за PASI 75 и 20,0% за PGA скор, даващ основание за оценка „чист” или „почти чист”, превъзходство на Fumaderm спрямо плацебо с разлика 25,0% за PASI 75 и 24,4% за PGA скора „чист” или „почти чист”; b Не по-малка ефективност на Skilarence спрямо Fumaderm с разлика -2,8% за PASI 75 и -4,4% за PGA скор, даващ основание за оценка „чист” или „почти чист”. | | | | | | |

Има тенденция в средната % промяна от изходно ниво въз основа на PASI скор в крайната точка за ефикасност, която показва появата на клиничен отговор към Skilarence още на седмица 3 (‑11,8%), което става статистически значимо в сравнение с плацебо до седмица 8 (‑30,9%). По-нататъшно подобрение се наблюдава до седмица 16 (‑50,8%).

Ползите от лечението със Skilarence са подкрепени и от подобрението според самооценката на пациентите в качеството им на живот. На седмица 16 пациентите, лекувани със Skilarence, имат по-нисък среден DLQI в сравнение с плацебо (5,4 спрямо 8,8).

Оценка за поява на ребаунд ефект (дефиниран като влошаване от ≥125% от PASI стойност на изходно ниво) е направена 2 месеца след лечението и е показано, че не е от клинично значение при естерите на фумаровата киселина, тъй като е документиран при много малко пациенти (Skilarence – 1,1% и активен компаратор – 2,2, в сравнение с 9,3 в групата на плацебо).

Понастоящем липсват данни относно дългосрочната ефикасност на Skilarence, обаче във фармакокинетични и клинични проучвания е показано, че системната експозиция, ефикасността и безопасността на Skilarence са сравними с тези на активния компаратор, съдържащ диметилфумарат. Следователно, логично е да се очаква дългосрочната ефикасност на Skilarence също да е сравнима с тази на продукти, съдържащи диметилфумарат. Поддържането на дългосрочна ефикасност е добре описано за други продукти, съдържащи диметилфумарат и, следователно, ползите от лечението, наблюдавани при Skilarence за 16 седмици може да се очаква да бъдат поддържани при пациенти, лекувани за продължителен период от най-малко 24 месеца.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Skilarence във всички подгрупи на педиатричната популация при това показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Абсорбция

След перорално приложение диметилфумарат не се открива в плазмата, защото се хидролизира бързо от естерази до неговия активен метаболит монометилфумарат. След перорално приложение на една таблетка Skilarence от 120 mg при здрави пациенти, монометилфумарат достига пикови плазмени концентрации от около 1325 ng/ml и 1311 ng/ml съответно на гладно или след хранене. Приемът на Skilarence с храна забавя tмакс на монометилфумарат от 3,5 до 9,0 часа.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини на монометилфумарат е около 50%. Диметилфумарат не показва никаква свързващ афинитет по отношение на серумните протеини, което може допълнително да допринесе за бързото му елиминиране от кръвообръщението.

Биотрансформация

Биотрансформацията на диметилфумарат не включва цитохром Р450 изоензими. *In vitro* проучвания показват, че монометилфумарат при терапевтичната доза не инхибира или индуцира нито един от цитохром P450 ензимите, не е субстрат или инхибитор на Р‑гликопротеина и не е инхибитор на най-често срещаните ефлуксни и захващащи транспортери. *In vitro* проучвания показват, че диметилфумарат в терапевтична доза не инхибира CYP3A4/5 и BCRP и е слаб P-гликопротеинов инхибитор.

*In vitro* проучвания показват, че хидролизата на диметилфумарат до монометилфумарат настъпва бързо при рН 8 (рН в тънките черва), но не и при рН 1 (рН в стомаха). Една част от общия диметилфумарат се хидролизира чрез естеразите и алкалната среда на тънките черва, а останалата част преминава в кръвта на порталната вена. Допълнителни проучвания показват, че диметилфумарат (и в по-малка степен монометилфумарат) реагира частично с редуциран глутатион, като се образува глутатион‑адукт. Тези адукти се откриват при проучвания при животни в чревната лигавица на плъхове и в по-малка степен в кръвта на порталната вена. Неконюгиран диметилфумарат, обаче, не може да бъде открит в плазмата на животни или пациенти с псориазис след перорално приложение. От друга страна, неконюгиран монометилфумарат се открива в плазмата. Допълнителен метаболизъм се осъществява чрез окисление посредством цикъла на трикарбоксиловата киселина като се образуват въглероден диоксид и вода.

Елиминиране

Издишването на CO2, отделен в резултат на метаболизма на монометилфумарат е основният път на елиминиране; само малки количества монометилфумарат се отделят с урината или фекалиите в непроменен вид. Частта от диметилфумарат, която реагира с глутатион като се образува глутатион‑адукт, се метаболизира допълнително до неговата меркаптурова киселина, която се отделя в урината.

Привидният терминален елиминационен полуживот на монометилфумарат е около 2 часа.

Линейност/нелинейност

Въпреки големите различия при отделните пациенти, експозицията, измерена като AUC и Cмакс, по принцип е пропорционална на дозата след прием на единични дози 4 таблетки х 30 mg диметилфумарат (обща доза от 120 mg) и 2 таблетки х 120 mg диметилфумарат (обща доза от 240 mg).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Въпреки това, тъй като бъбречното елиминиране играе незначителна роля в общия клирънс от плазмата, малко e вероятно бъбречното увреждане да може да повлияе фармакокинетичните характеристики на Skilarence (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Въпреки това, тъй като диметилфумарат се метаболизира от естерази и алкалната среда на тънките черва без участието на цитохром Р450, не се очаква чернодробното увреждане да повлияе експозицията (вж. точка 4.2).

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни от фармакологичните проучвания за безопасност и генотоксичност не показват особен риск за хора.

Токсикология

Бъбреците се идентифицират като основен прицелен орган за токсичност при неклинични проучвания. Бъбречните находки при кучета включват минимална до умерена тубулна хипертрофия, повишена честота и тежест на тубулна вакуолизация и минимална до лека тубулна дегенерация, които се считат за токсикологично значими. Нивото без наличие на нежелани реакции (no‑observed adverse-effect-level, NOAEL) след 3 месеца на лечение е 30 mg/kg/ден, което отговаря на 2,9 пъти и 9,5 пъти системната експозиция при хора при най‑високата препоръчителна доза (720 mg/ден), съответно като стойности на AUC и Cmax.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания върху фертилитета или пре- и постнаталното развитие при употреба на Skilarence.

Не е имало ефект върху теглото на плода или малформации, приписвани на приемането от майките на диметилфумарат по време на проучване на ембриофеталното развитие при плъхове. Въпреки това, има по‑голям брой фетуси с промени „свръхголям чернодробен лоб” и „атипично илиачно изравняване“ при токсични за майките дози. NOAEL за токсичност за майката и ембриофетална токсичност е 40 mg/kg/ден, съответстваща на 0,2 пъти и 2,0 пъти системната експозиция при хора при най-високата препоръчителна доза (720 mg/ден), съответно като AUC и Cmax стойности.

Показано е, че диметилфумарат преминава през мембраната на плацентата в кръвта на фетуса при плъхове.

Канцерогенност

Не са провеждани никакви проучвания за канцерогенност на Skilarence. Въз основа на наличните данни, които предполагат, че естерите на фумаровата киселина могат да активират клетъчните пътища, свързани с развитието на бъбречни тумори, не може да се изключи евентуална туморогенна активност на екзогенно приложен диметилфумарат върху бъбреците.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Skilarence 30 mg и Skilarence 120 mg

*Ядро:*

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Skilarence 30 mg

*Обвивка:*

Метакрилова киселина‑етил акрилат кополимер (1:1)

Талк

Триетилов цитрат

Титанов диоксид (Е171)

Симетикон

Skilarence 120 mg

*Обвивка:*

Метакрилова киселина ‑ етил акрилат кополимер (1:1)

Талк

Триетилов цитрат

Титанов диоксид (Е171)

Симетикон

Индиго кармин (E132)

Натриев хидроксид

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Skilarence 30 mg

42, 70 и 210 стомашно‑устойчиви таблетки в блистери от PVC/PVDC-алуминиево фолио.

Skilarence 120 mg

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 и 400 стомашно‑устойчиви таблетки в блистери от PVC/PVDC-алуминиево фолио.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Испания

**8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 юни 2017

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

1. **ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A.  
Ctra. Nacional II, Km. 593, Sant Andreu de la Barca, Barcelona,

08740, Испания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

* **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

* **План за управление на риска (ПУР*)***

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

* по искане на Европейската агенция по лекарствата;
* винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум)*.*
* **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Skilarence във всяка една държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начини за разпространение, както и с всякакви други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Целите на обучителната програма са да информира медицинските специалисти за риска от сериозни инфекции, предимно опортюнистични инфекции, като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) и да даде насоки за проследяване на аномалиите в броя на лимфоцитите и левкоцитите.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка една страна-членка, в която се продава Skilarence, медицинските специалисти, от които се очаква да предпишат и отпуснат Skilarence имат достъп до следния обучителен пакет.

* **Ръководството за медицински специалисти** трябва да съдържа следните ключови елементи:
* Съответна информация за PML (напр. сериозност, тежест, честота, време до началото, обратимост на НС, където е приложимо)
* Подробна информация за популацията с най-висок риск за PML
* Подробна информация за това, как да се сведе до минимум риска от PML чрез подходящо проследяване и управление, включително лабораторно проследяване на лимфоцити и левкоцити преди и по време на лечението, както и критерии за прекратяване на лечението
* Ключови послания, които трябва да се предадат при консултирането на пациентите

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - SKILARENCE 30 mg СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Skilarence 30 mg стомашно‑устойчиви таблетки

диметилфумарат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 30 mg диметилфумарат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

42 стомашно‑устойчиви таблетки

70 стомашно‑устойчиви таблетки

210 стомашно‑устойчиви таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Таблетката да не се раздробява, чупи, разтваря или дъвче.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Испания

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1201/001 42 таблетки

EU/1/17/1201/013 70 таблетки

EU/1/17/1201/014 210 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Skilarence 30 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**ФОЛИО НА БЛИСТЕРА - SKILARENCE 30 mg СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Skilarence 30 mg стомашно устойчиви таблетки

диметилфумарат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Almirall

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА- SKILARENCE 120 mg СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Skilarence 120 mg стомашно устойчиви таблетки

диметилфумарат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 120 mg диметилфумарат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

40 стомашно‑устойчиви таблетки

70 стомашно‑устойчиви таблетки

90 стомашно‑устойчиви таблетки

100 стомашно‑устойчиви таблетки

120 стомашно‑устойчиви таблетки

180 стомашно‑устойчиви таблетки

200 стомашно‑устойчиви таблетки

240 стомашно‑устойчиви таблетки

300 стомашно‑устойчиви таблетки

360 стомашно‑устойчиви таблетки

400 стомашно‑устойчиви таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Таблетката да не се раздробява, чупи, разтваря или дъвче.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Испания

**12. НОМЕРА** **НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Skilarence 120 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**ФОЛИО НА БЛИСТЕРА - SKILARENCE 120 mg СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Skilarence 120 mg стомашно‑устойчиви таблетки

диметилфумарат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Almirall

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

Б. ЛИСТОВКА

**Листовка: информация за пациента**

**Skilarence 30 mg стомашно-устойчиви таблетки**

диметилфумарат

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.

- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Skilarence и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Skilarence

3. Как да приемате Skilarence

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Skilarence

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Skilarence и за какво се използва**

**Какво представлява Skilarence**

Skilarence е лекарство, което съдържа активното вещество диметилфумарат. Диметилфумарат действа върху клетките на имунната система (естествената защита на организма). То променя активността на имунната система и намалява производството на вещества, които участват в причиняването на псориазис.

**За какво се използва Skilarence**

Таблетките Skilarence се използват за лечение на умерено тежък до тежък плакатен псориазис при възрастни. Псориазис е болест, която води до удебелени, възпалени и червени зони по кожата, често покрити със сребристи люспи.

Като цяло, повлияване от лечението със Skilarence може да се наблюдава най-рано на 3-тата седмица и след време настъпва подобрение. Опитът с други продукти, съдържащи диметилфумарат, показва полза от лечението най-малко до 24 месеца.

**2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Skilarence**

**Не приемайте Skilarence**

* ако сте алергични към диметилфумарат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
* ако имате тежки проблеми със стомаха или червата
* ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми
* ако сте бременна или кърмите

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Skilarence.

Проследяване

Skilarence може да причини проблеми с кръвта, черния дроб или бъбреците. Ще Ви бъдат направени изследвания на кръвта и урината преди лечението и след това редовно по време на лечението, за да се уверят, че не получавате тези усложнения и можете да продължите да приемате това лекарство. В зависимост от резултатите от изследванията на кръвта и урината Вашият лекар може да намали дозата Skilarence или да спре лечението.

Инфекции

Белите кръвни клетки помагат на организма да се бори с инфекциите. Skilarence може да намали броя на Вашите бели кръвни клетки. Говорете с Вашия лекар, ако мислите, че може да имате инфекция. Симптомите включват треска, болки, болка в мускулите, главоболие, загуба на апетит и общо чувство на слабост. Ако имате сериозна инфекция преди да започнете лечението със Skilarence или по време на лечението, Вашият лекар може да Ви посъветва да не приемате Skilarence до излекуване на инфекцията.

Стомашно-чревни нарушения

Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали проблеми със стомаха и червата. Вашият лекар ще Ви даде съвет от какви грижи се нуждаете по време на лечението със Skilarence.

**Деца и юноши**

Децата и юношите под 18‑годишна възраст не трябва да приемат това лекарство, защото то не е проучено в тази възрастова група.

**Други лекарства и Skilarence**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате следните:

* **Диметилфумарат или други фумарати**. Активната съставка в Skilarence, диметилфумарат, се използва също в други лекарства, като таблетки, мази и сапун за баня. Трябва да избягвате други продукти, които съдържат фумарати, за да предотвратите приема на прекалено голямо количество.
* **Други лекарства за лечение на псориазис,** като метотрексат, ретиноиди, псоралени, циклоспорин или други подтискащи имунната система средства или цитостатици (лекарства, които повлияват имунната система). Приемането на тези лекарства със Skilarence би могло да увеличи риска от нежелани реакции по отношение на имунната Ви система.
* **Други лекарства, които могат да повлияят Вашата бъбречна функция,** като метотрексат или циклоспорин (използвани за лечение на псориазис), аминогликозиди (използвани за лечение на инфекции), диуретици (които увеличават обема на урината), нестероидни противовъзпалителни лекарства (използвани за лечение на болка) или литий (използван за биполярно разстройство и депресия). Тези лекарства, приети заедно със Skilarence биха могли да увеличат риска от нежелани реакции по отношение на бъбреците Ви.

Ако получите тежка или продължителна диария при прием на Skilarence, други лекарства могат да не действат така добре, както би трябвало. Говорете с Вашия лекар, ако имате лоша диария и се притеснявате дали другите лекарства, които приемате може да не действат. По-точно, ако приемате противозачатъчно лекарство (таблетка), действието може да се намали и да трябва да използвате други бариерни методи за предотвратяване на бременност. Вижте инструкциите в листовката за пациента на противозачатъчните лекарства, които приемате.

Ако се нуждаете от ваксиниране, говорете с Вашия лекар. Някои видове ваксини (живи ваксини) могат да причинят инфекция, ако се използват по време на лечението със Skilarence. Вашият лекар може да Ви посъветва кое би било най-добре.

**Skilarence и алкохол**

Избягвайте силните алкохолни напитки (повече от 50 ml спиртни напитки със съдържание на повече от 30% алкохол в обемно изражение) по време на лечението със Skilarence, тъй като алкохолът може да взаимодейства с това лекарство. Това може да доведе до проблеми със стомаха и червата.

**Бременност и кърмене**

Не приемайте Skilarence, ако сте бременна или се опитвате да забременеете, тъй като Skilarence може да увреди Вашето бебе. Използвайте ефективни методи за контрацепция, за да избегнете забременяване по време на лечението със Skilarence (вижте също „Други лекарства и Skilarence” по-горе).

Не кърмете по време на лечението със Skilarence.

**Шофиране и работа с машини**

Skilarence повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може да се почувствате замаяни или уморени след прием на Skilarence. Ако това лекарство Ви влияе така, внимавайте при шофиране или работа с машини.

**Skilarence съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

**Skilarence съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**3. Как да приемате Skilarence**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Доза**

Вашият лекар ще започне лечението с ниска доза (с използване на таблетки Skilarence от 30 mg). Това помага да се намалят проблемите със стомаха и други нежелани реакции. Вашата доза ще бъде увеличавана всяка седмица, както е показано в таблицата по‑долу (като преминете на Skilarence таблетки 120 mg от 4‑та седмица нататък).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Седмица на лечение | Вид таблетка | Колко таблетки да приемате през деня | | | Брой таблетки на ден | Обща дневна доза |
| закуска | обед | вечеря |
| 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 |

Вашият лекар ще наблюдава как се подобрява Вашето състояние, след като започнете да приемате Skilarence и ще проверява за нежелани реакции. Ако имате тежки нежелани реакции след увеличаване на дозата, Вашият лекар може да препоръча временно да се върнете към последната доза. Ако нежеланите реакции не са обезпокоителни, Вашата доза ще се увеличава, докато състоянието Ви бъде добре контролирано. Може да не се нуждаете от максималната доза от 720 mg на ден. След като Вашето състояние се подобри достатъчно, Вашият лекар ще реши как постепенно да намали дневната доза Skilarence до тази, от която се нуждаете за поддържане на Вашето подобрение.

**Начин на приложение**

Гълтайте таблетките Skilarence цели с течност. Приемайте Вашите таблетки по време на или веднага след хранене. Не раздробявате, не чупете, не разтваряйте или не дъвчете Вашите таблетки, тъй като те имат специално покритие, за да се предотврати дразненето на стомаха.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Skilarence**

Ако мислите, че сте приели прекалено много таблетки Skilarence, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

**Ако сте пропуснали да приемете Skilarence**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вземете следващата доза в обичайното време и продължете да приемате лекарството точно както е предписано в тази листовка или точно както сте се разбрали с Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тези нежелани реакции, като почервеняване на лицето или тялото (зачервяване), диария, проблеми със стомаха и гадене, обикновено се подобряват с продължаване на лечението.

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да се появят при приема на Skilarence са алергични реакции или реакции на свръхчувствителност; бъбречна недостатъчност или бъбречно заболяване, наречено синдром на Фанкони, или тежка мозъчна инфекция, наречена прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия. Не е известно колко често се появяват. За симптомите вижте по-долу.

Алергични реакции или реакции на свръхчувствителност

Алергичните реакции или реакциите на свръхчувствителност са редки, но могат да бъдат много сериозни. Зачервяването на лицето или тялото (зачервяване) е често срещана нежелана реакция, която може да засегне повече от 1 на 10 души. Но, ако се зачервите и получите някой от следните признаци:

* хриптене, затруднено дишане или задух,
* подуване на лицето, устните, устата или езика

спрете приема на Skilarence и незабавно се обадете на лекар.

Мозъчна инфекция, наречена прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия

Прогресиращата многоогнищна левкоенцефалопатия е рядка, но сериозна мозъчна инфекция, която може да доведе до тежка инвалидност или смърт. Ако забележите нова или влошаваща се слабост в едната страна на тялото, непохватност, промени в зрението, мисленето или паметта, обърканост или личностни промени в продължение на няколко дни, спрете приема на Skilarence и незабавно говорете с Вашия лекар.

Синдром на Фанкони

Синдромът на Фанкони е рядко, но сериозно бъбречно заболяване, което може да възникне при употреба на Skilarence. Ако забележите, че отделяте по-голямо количество урина, че сте по‑жадни и пиете повече течности от нормалното, че Вашите мускули изглеждат по-слаби, ако счупите кост или просто имате болки и страдания, говорете с Вашия лекар възможно най‑бързо, така че това да може допълнително да се изследва.

Говорете с Вашия лекар, ако получите някои от следните нежелани реакции.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

* намален брой бели кръвни клетки, наречени лимфоцити (лимфопения)
* намален брой на всички бели кръвни клетки (левкопения)
* почервеняване на лицето или тялото (зачервяване)
* диария
* подуване, болки или крампи в стомаха
* позиви за повръщане (гадене)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

* увеличен брой на всички бели кръвни клетки (левкоцитоза)
* увеличен брой на определени бели кръвни клетки, наречени еозинофили
* увеличен брой на някои ензими в кръвта (използва се за проверка на здравословното състояние на черния Ви дроб)
* повръщане
* запек
* газове (метеоризъм), стомашно неразположение, лошо храносмилане
* намален апетит
* главоболие
* чувство за умора
* слабост
* чувство на горещина
* необичайни усещания по кожата, като сърбеж, парене, смъдене, гъделичкане или изтръпване
* розови или червени петна по кожата (еритема)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

* замаяност
* по‑голямо количество белтък в урината (протеинурия)
* увеличаване на серумния креатинин (вещество в кръвта, което се използва за измерване на това колко добре работят Вашите бъбреци)

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

* алергична кожна реакция

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

* остра лимфобластна левкемия (вид рак на кръвта)
* намален брой на всички видове кръвни клетки (панцитопения)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- херпес зостер

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Skilarence**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Skilarence 30 mg**

* Активното вещество е диметилфумарат. Една таблетка съдържа 30 mg диметилфумарат.
* Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат, метакрилова киселина‑етил акрилат кополимер (1:1), талк, триетилов цитрат, титаниев диоксид (E171) и симетикон.

**Как изглежда Skilarence 30 mg и какво съдържа опаковката**

Skilarence 30 mg е бяла, кръгла таблетка с диаметър приблизително 6,8 mm.

Skilarence 30 mg се предлага в опаковки, които съдържат 42, 70 и 210 стомашно‑устойчиви таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба. Таблетките са опаковани в блистери от PVC/PVDC ‑ алуминиево фолио.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

**Притежател на разрешението за употреба**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Испания

тел.: +34 93 291 30 00

**Производител**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Испания

За допълнителна информация относно това лекарствo, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

**България/ Česká republika/ Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija/ Slovenská republika**

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

Tel (Česká republika / Slovenská republika): +420 220 990 139

**Danmark/ Norge**/ **Suomi/Finland/ Sverige**

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

**Deutschland**

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

**Ελλάδα**

Galenica A.E., Tηλ: +30 210 52 81 700

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**

Almirall SpA, Tel.: +39 02 346181

**Nederland**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Almirall Sp.z o. o., Tel.: +48 22 330 02 57

**Portugal**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Almirall Limited, Tel: +44 (0) 800 0087 399

**Дата на последно преразглеждане на листовката**.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарствo е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Листовка: информация за пациента**

**Skilarence 120 mg стомашно-устойчиви таблетки**

диметилфумарат

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.

- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Skilarence и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Skilarence

3. Как да приемате Skilarence

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Skilarence

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Skilarence и за какво се използва**

**Какво представлява Skilarence**

Skilarence е лекарство, което съдържа активното вещество диметилфумарат. Диметилфумарат действа върху клетките на имунната система (естествената защита на организма). То променя активността на имунната система и намалява производството на вещества, които участват в причиняването на псориазис.

**За какво се използва Skilarence**

Таблетките Skilarence се използват за лечение на умерено тежък до тежък плакатен псориазис при възрастни. Псориазис е болест, която води до удебелени, възпалени и червени зони по кожата, често покрити със сребристи люспи.

Като цяло, повлияване от лечението със Skilarence може да се наблюдава най-рано на 3-тата седмица и след време настъпва подобрение. Опитът с други продукти, съдържащи диметилфумарат, показва полза от лечението най-малко до 24 месеца.

**2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Skilarence**

**Не приемайте Skilarence**

- ако сте алергични към диметилфумарат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

- ако имате тежки проблеми със стомаха или червата

* ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми
* ако сте бременна или кърмите

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Skilarence.

Проследяване

Skilarence може да причини проблеми с кръвта, черния дроб или бъбреците. Ще Ви бъдат направени изследвания на кръвта и урината преди лечението и след това редовно по време на лечението, за да се уверят, че не получавате тези усложнения и можете да продължите да приемате това лекарство. В зависимост от резултатите от изследванията на кръвта и урината Вашият лекар може да намали дозата Skilarence или да спре лечението.

Инфекции

Белите кръвни клетки помагат на организма да се бори с инфекциите. Skilarence може да намали броя на Вашите бели кръвни клетки. Говорете с Вашия лекар, ако мислите, че може да имате инфекция. Симптомите включват треска, болки, болка в мускулите, главоболие, загуба на апетит и общо чувство на слабост. Ако имате сериозна инфекция преди да започнете лечението със Skilarence или по време на лечението, Вашият лекар може да Ви посъветва да не приемате Skilarence до излекуване на инфекцията.

Стомашно-чревни нарушения

Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали проблеми със стомаха и червата. Вашият лекар ще Ви даде съвет от какви грижи се нуждаете по време на лечението със Skilarence.

**Деца и юноши**

Децата и юношите под 18‑годишна възраст не трябва да приемат това лекарство, защото то не е проучено в тази възрастова група.

**Други лекарства и Skilarence**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате следните:

* **Диметилфумарат или други фумарати.** Активната съставка в Skilarence, диметилфумарат, се използва също в други лекарства, като таблетки, мази и сапун за баня. Трябва да избягвате други продукти, които съдържат фумарати, за да предотвратите приема на прекалено голямо количество.
* **Други лекарства за лечение на псориазис,** като метотрексат, ретиноиди, псоралени, циклоспорин или други подтискащи имунната система средства или цитостатици (лекарства, които повлияват имунната система). Приемането на тези лекарства със Skilarence би могло да увеличи риска от нежелани реакции по отношение на имунната Ви система.
* **Други лекарства, които могат да повлияят Вашата бъбречна функция,** като метотрексат или циклоспорин (използвани за лечение на псориазис), аминогликозиди (използвани за лечение на инфекции), диуретици (които увеличават обема на урината), нестероидни противовъзпалителни лекарства (използвани за лечение на болка) или литий (използван за биполярно разстройство и депресия). Тези лекарства, приети заедно със Skilarence биха могли да увеличат риска от нежелани реакции по отношение на бъбреците Ви.

Ако получите тежка или продължителна диария при прием на Skilarence, други лекарства могат да не действат така добре, както би трябвало. Говорете с Вашия лекар, ако имате лоша диария и се притеснявате дали другите лекарства, които приемате може да не действат. По-точно, ако приемате противозачатъчно лекарство (таблетка), действието може да се намали и да трябва да използвате други бариерни методи за предотвратяване на бременност. Вижте инструкциите в листовката за пациента на противозачатъчните лекарства, които приемате.

Ако се нуждаете от ваксиниране, говорете с Вашия лекар. Някои видове ваксини (живи ваксини) могат да причинят инфекция, ако се използват по време на лечението със Skilarence. Вашият лекар може да Ви посъветва кое би било най-добре.

**Skilarence и алкохол**

Избягвайте силните алкохолни напитки (повече от 50 ml спиртни напитки със съдържание на повече от 30% алкохол в обемно изражение) по време на лечението със Skilarence, тъй като алкохолът може да взаимодейства с това лекарство. Това може да доведе до проблеми със стомаха и червата.

**Бременност и кърмене**

Не приемайте Skilarence, ако сте бременна или се опитвате да забременеете, тъй като Skilarence може да увреди Вашето бебе. Използвайте ефективни методи за контрацепция, за да избегнете забременяване по време на лечението със Skilarence (вижте също „Други лекарства и Skilarence” по-горе).

Не кърмете по време на лечението със Skilarence.

**Шофиране и работа с машини**

Skilarence повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може да се почувствате замаяни или уморени след прием на Skilarence. Ако това лекарство Ви влияе така, внимавайте при шофиране или работа с машини.

**Skilarence съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

**Skilarence съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**3. Как да приемате Skilarence**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Доза**

Вашият лекар ще започне лечението с ниска доза (с използване на таблетки Skilarence от 30 mg). Това помага да се намалят проблемите със стомаха и други нежелани реакции. Вашата доза ще бъде увеличавана всяка седмица, както е показано в таблицата по‑долу (като преминете на Skilarence таблетки 120 mg от 4‑та седмица нататък).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Седмица на лечение | Вид таблетка | Колко таблетки да приемате през деня | | | Брой таблетки на ден | Обща дневна доза |
| закуска | обед | Вечеря |
| 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 |

Вашият лекар ще наблюдава как се подобрява Вашето състояние, след като започнете да приемате Skilarence и ще проверява за нежелани реакции. Ако имате тежки нежелани реакции след увеличаване на дозата, Вашият лекар може да препоръча временно да се върнете към последната доза. Ако нежеланите реакции са обезпокоителни, Вашата доза ще се увеличава, докато състоянието Ви бъде добре контролирано. Може да не се нуждаете от максималната доза от 720 mg на ден. След като Вашето състояние се подобри достатъчно, Вашият лекар ще реши как постепенно да намали дневната доза Skilarence до тази, от която се нуждаете за поддържане на Вашето подобрение.

**Начин на приложение**

Гълтайте таблетките Skilarence цели с течност. Приемайте Вашите таблетки по време на или веднага след хранене. Не раздробявайте, не чупете, не разтваряйте или не дъвчете Вашите таблетки, тъй като те имат специално покритие, за да се предотврати дразненето на стомаха.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Skilarence**

Ако мислите, че сте приели прекалено много таблетки Skilarence, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

**Ако сте пропуснали да приемете Skilarence**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вземете следващата доза в обичайното време и продължете да приемате лекарството точно както е предписано в тази листовка или точно както сте се разбрали с Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тези нежелани реакции, като почервеняване на лицето или тялото (зачервяване), диария, проблеми със стомаха и гадене, обикновено се подобряват с продължаване на лечението.

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да се появят при приема на Skilarence са алергични реакции или реакции на свръхчувствителност; бъбречна недостатъчност или бъбречно заболяване, наречено синдром на Фанкони, или тежка мозъчна инфекция, наречена прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия. Не е известно колко често се появяват. За симптомите вижте по-долу.

Алергични реакции или реакции на свръхчувствителност

Алергичните реакции или реакциите на свръхчувствителност са редки, но могат да бъдат много сериозни. Зачервяването на лицето или тялото (зачервяване) е често срещана нежелана реакция, която може да засегне повече от 1 на 10 души. Но, ако се зачервите и получите някой от следните признаци:

* хриптене, затруднено дишане или задух,
* подуване на лицето, устните, устата или езика

спрете приема на Skilarence и незабавно се обадете на лекар.

Мозъчна инфекция, наречена прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия

Прогресиращата многоогнищна левкоенцефалопатия е рядка, но сериозна мозъчна инфекция, която може да доведе до тежка инвалидност или смърт. Ако забележите нова или влошаваща се слабост в едната страна на тялото, непохватност, промени в зрението, мисленето или паметта, обърканост или личностни промени в продължение на няколко дни, спрете приема на Skilarence и незабавно говорете с Вашия лекар.

Синдром на Фанкони

Синдромът на Фанкони е рядко, но сериозно бъбречно заболяване, което може да възникне при употреба на Skilarence. Ако забележите, че отделяте по-голямо количество урина, че сте по‑жадни и пиете повече течности от нормалното, че Вашите мускули изглеждат по-слаби, ако счупите кост или просто имате болки и страдания, говорете с Вашия лекар възможно най‑бързо, така че това да може допълнително да се изследва.

Говорете с Вашия лекар, ако получите някои от следните нежелани реакции.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

* намален брой бели кръвни клетки, наречени лимфоцити (лимфопения)
* намален брой на всички бели кръвни клетки (левкопения)
* почервеняване на лицето или тялото (зачервяване)
* диария
* подуване, болки или крампи в стомаха
* позиви за повръщане (гадене)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

* увеличен брой на всички бели кръвни клетки (левкоцитоза)
* увеличен брой на определени бели кръвни клетки, наречени еозинофили
* увеличен брой на някои ензими в кръвта (използва се за проверка на здравословното състояние на черния Ви дроб)
* повръщане
* запек
* газове (метеоризъм), стомашно неразположение, лошо храносмилане
* намален апетит
* главоболие
* чувство за умора
* слабост
* чувство на горещина
* необичайни усещания по кожата, като сърбеж, парене, смъдене, гъделичкане или изтръпване
* розови или червени петна по кожата (еритема)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

* замаяност
* по‑голямо количество белтък в урината (протеинурия)
* увеличаване на серумния креатинин (вещество в кръвта, което се използва за измерване на това колко добре работят Вашите бъбреци)

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

* алергична кожна реакция

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

* остра лимфобластна левкемия (вид рак на кръвта)
* намален брой на всички видове кръвни клетки (панцитопения)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- херпес зостер

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Skilarence**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Skilarence 120 mg**

* Активното вещество е диметилфумарат. Една таблетка съдържа 120 mg диметилфумарат.
* Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат, метакрилова киселина‑етил акрилат кополимер (1:1), талк, триетилов цитрат, титаниев диоксид (E171), симетикон, индиго кармин (E132) и натриев хидроксид.

**Как изглежда Skilarence 120 mg и какво съдържа опаковката**

Skilarence 120 mg е синя, кръгла таблетка с диаметър приблизително 11,6 mm.

Видове опаковки: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 и 400 стомашно‑устойчиви таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба. Таблетките са опаковани в блистери от PVC/PVDC ‑ алуминиево фолио.

**Притежател на разрешението за употреба** **и производител**

**Притежател на разрешението за употреба**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Испания

тел.: +34 93 291 30 00

**Производител**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Испания

За допълнителна информация относно това лекарствo, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

**България/ Česká republika/ Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija/ Slovenská republika**

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

Tel (Česká republika / Slovenská republika): +420 220 990 139

**Danmark/ Norge**/ **Suomi/Finland/ Sverige**

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

**Deutschland**

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

**Ελλάδα**

Galenica A.E., Tηλ: +30 210 52 81 700

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**

Almirall SpA, Tel.: +39 02 346181

**Nederland**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Almirall Sp.z o. o., Tel.: +48 22 330 02 57

**Portugal**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Almirall Limited, Tel: +44 (0) 800 0087 399

**Дата на последно преразглеждане на листовката** .

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарствo е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).