**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Skilarence 30 mg pilloli gastroreżistenti

Skilarence 120 mg pilloli gastroreżistenti

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Skilarence 30 mg

Kull pillola gastroreżistenti fiha 30 mg dimethyl fumarate.

Skilarence 120 mg

Kull pillola gastroreżistenti fiha 120 mg dimethyl fumarate.

Eċċipjent b’effett magħruf

Skilarence 30 mg

Kull pillola gastroreżistenti fiha 34.2 mg lactose (bħala monoidrat).

Skilarence 120 mg

Kull pillola gastroreżistenti fiha 136.8 mg lactose (bħala monoidrat).

Għal-lista sħiħa ta'eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola gastroreżistenti.

Skilarence 30 mg

Pillola bajda, miksija b’rita, tonda, imżaqqa miż-żewġ naħat b’dijametru ta’ madwar 6.8 mm.

Skilarence 120 mg

Pillola blu, miksija b’rita, tonda, imżaqqa miż-żewġ naħat b’dijametru ta’ madwar 11.6 mm.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Skilarence hu indikat għall-kura ta’ psorijażi severa tal-plakka fl-adulti bi bżonn ta’ terapija sistemika bil-mediċina.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Skilarence hu intiż għall-użu taħt il-gwida u s-superviżjoni ta’ tabib b’esperjenza fid-dijanjożi u l-kura tal-psorijażi.

Pożoloġija

Sabiex titjieb it-tollerabilità, huwa rakkomandat li l-kura tinbeda b’doża inizjali inqas b’żidiet grawali sussegwenti. Fl-ewwel ġimgħa, Skilarence 30 mg jittieħed darba kuljum (pillola waħda filgħaxija). Fit-tieni ġimgħa, Skilarence 30 mg jittieħed darbtejn kuljum (pillola waħda filgħodu u waħda filgħaxija). Fit-tielet ġimgħa, Skilarence 30 mg jittieħed tliet darbiet kuljum (pillola waħda filgħodu, waħda f’nofsinhar u waħda filgħaxija). Mir-raba’ ġimgħa, il-kura tibda tingħata b’pillola waħda Skilarence 120 mg filgħaxija. Imbagħad din id-doża tiżdied b’pillola waħda Skilarence 120 mg fil-ġimgħa f’ħinijiet differenti tal-ġurnata għall-5 ġimgħat ta’ wara, kif muri fit-tabella ta’ hawn taħt. Id-doża massima permessa f’ġurnata hija ta’ 720 mg (3 x 2 pilloli Skilarence 120 mg).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ġimgħa** | **In-numru ta’ pilloli** | | | **Id-doża totali f’ġurnata**  **(mg) ta’ dimethyl fumarate** |
|  | **Filgħodu** | **Nofsinhar** | **Filgħaxija** |  |
| **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 |

Jekk ma tiġix ittollerata żieda partikolari fid-doża, din tista’ titnaqqas b’mod temporanju għall-aħħar doża ttollerata.

Jekk jiġi osservat li l-kura rnexxiet qabel ma tintlaħaq id-doża massima, ma jkun hemm bżonn ta’ ebda żieda ulterjuri fid-doża. Wara li jinkiseb titjib kliniku rilevanti fil-leżjonijiet fuq il-ġilda, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis gradwali fid-doża ta’ kuljum ta’ Skilarence għad-doża ta’ manutenzjoni meħtieġa mill-individwu.

Jista’ jkun hemm bżonn li jsiru modifiki fid-dożaġġ anki jekk jiġu osservati anormalitajiet fil-parametri tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).

*Pazjenti anzjani*

L-istudji kliniċi ta’ Skilarence ma kienx fihom numri kbar biżżejjed ta’ pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar biex jiġi stabbilit jekk ikollhomx rispons differenti meta mqabbel ma’ pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2). Fuq il-bażi tal-farmakoloġija tal-dimethyl fumarate, mhuwiex mistenni li sejjer ikun hemm bżonn ta’ xi aġġustament fid-doża għall-anzjani.

*Indeboliment renali*

Ma hemm bżonn ta’ ebda aġġustament f’pazjenti b’indeboliment renali ħafif sa moderat (ara sezzjoni 5.2). Skilarence ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment renali sever, u l-użu ta’ Skilarence huwa kontraindikat f’dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

*Indeboliment epatiku*

Ma hemm bżonn ta’ ebda aġġustament tad-doża f’pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif sa moderat (ara sezzjoni 5.2). Skilarence ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever, u l-użu ta’ Skilarence m’għandux jintuża f’dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Skilarence fil-popolazzjoni pedjatrika li għandha inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s’issa. M’hemm l-ebda *data* disponibbli bi Skilarence fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Skilarence huwa għal użu orali. Il-pilloli Skilarence jridu jinbelgħu sħaħ ma’ fluwidu matul jew eżatt wara l-ikel.

Il-kisja tal-pilloli gastroreżistenti hija mfassla biex tipprevjeni irritazzjoni gastrika. Għalhekk il-pilloli ma għandhomx jitfarrku, jinqasmu, jinħallu jew jittieħdu bil-magħad.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
* Disturbi gastro-intestinali severi.
* Indeboliment epatiku jew renali sever.
* Tqala u treddigħ.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Ematoloġija

Skilarence jista’ jnaqqas l-għadd ta’ lewkoċiti u linfoċiti (ara sezzjoni 4.8). Ma ġiex studjat f’pazjenti b’għadd ta’ lewkoċiti jew linfoċiti li diġà kien baxx minn qabel

*Qabel il-kura*

Qabel ma tinbeda l-kura bi Skilarence, għandu jkun hemm għadd taċ-ċelloli tad-demm kurrenti sħiħ (inkluż għadd taċ-ċelloli tad-demm differenzjali u għadd tal-pjastrini). Il-kura ma għandhiex tinbeda jekk tiġi identifikata lewkopenija taħt 3.0x109/L, linfopenija taħt 1.0x109/L jew riżultati patoloġiċi oħrajn.

*Matul il-kura*

Matul il-kura, għandu jitwettaq għadd taċ-ċelloli tad-demm komplut b’differenzjali kull 3 xhur. Jeħtieġ li tittieħed azzjoni fiċ-ċirkustanzi li ġejjin:

*Lewkopenija:* Jekk jinstab tnaqqis evidenti fin-numru totali ta’ ċelloli bojod tad-demm, is-sitwazzjoni għandha tiġi ssorveljata bir-reqqa u l-kura bi Skilarence għandha titwaqqaf f’livelli li jkunu taħt it-3.0x109/L.

*Linfopenija:* Jekk l-għadd ta’ linfoċiti jaqa’ għal inqas minn 1.0x109/L iżda hu ≥0.7 x109/L, il-monitoraġġ tad-demm għandu jsir kull xahar sakemm il-livelli jirritornaw għal 1.0x109/L jew ogħla għal żewġ testijiet tad-demm konsekuttivi, f’liema punt il-monitoraġġ jista’ jerġa’ jsir kull tliet xhur.

Jekk l-għadd ta’ linfoċiti jaqa’ għal inqas minn 0.7x109/L , it-test tad-demm irid jiġi rrepetut u jekk il-livelli jiġu kkonfermati li huma taħt 0.7x109/L , il-kura mbagħad għandha titwaqqaf immedjatament.

Il-pazjenti li jkunu qed jiżviluppaw linfopenija għandhom jiġu mmonitorjati wara li titwaqqaf il-kura, sakemm l-għadd tagħhom tal-linfoċiti jkun irritorna għall-medda normali (ara sezzjoni 4.8).

*Disturbi ematoloġiċi oħrajn*

It-terapija għandha titwaqqaf u hija rrakkomandata l-kawtela jekk ikun hemm riżultati patoloġiċi oħrajn. Fi kwalunkwe każ, l-għadd tad-demm għandu jiġi mmonitorjat sakemm il-valuri jirritornaw għall-medda normali.

Infezzjonijiet

Skilarence huwa immunomodulatur u jista’ jaffettwa l-mod ta’ kif is-sistema immuni tirrispondi għal infezzjoni. Għal pazjenti b’infezzjonijiet preeżistenti ta’ relevanza klinika, t-tabib għandu jiddeċiedi jekk il-kura bi Skilarence għandhiex tinbeda biss ladarba l-infezzjoni tkun għaddiet. Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni matul il-kura bi Skilarence, għandha tiġi kkunsidrata s-sospensjoni tal-kura u l-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu vvalutati mill-ġdid qabel il-bidu mill-ġdid tat-terapija. Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu Skilarence għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jirrappurtaw sintomi ta’ infezzjoni lil tabib.

*Infezzjonijiet opportunistiċi/lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)*

Ġew irrappurtati każijiet ta’ infezzjonijiet opportunistiċi, b’mod partikolari ta’ lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) bi prodotti oħrajn li fihom dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.8). PML hija infezzjoni opportunistika kkawżata mill-virus ta’ John‑Cunningham (John‑Cunningham virus, JCV) li tista’ tkun fatali jew tikkkawża diżabilitajiet severi. Probabbli, PML hija kkawżata minn kombinazzjoni ta’ fatturi.

Infezzjoni preċedenti b’JCV hija kkunsidrata bħala prerekwiżit għall-iżvilupp ta’ PML. Il-fatturi ta’ riskju jistgħu jinkludu kura immunosuppressiva preċedenti u l-eżistenza ta’ ċerti disturbi konkomitanti (bħal xi disturbi awtoimmuni jew kundizzjonijiet ematoloġiċi malinni). Sistema immuni modifikata jew dgħajfa kif ukoll fatturi ġenetiċi jew ambjentali wkoll jistgħu jikkonstitwixxu fatturi ta’ riskju.

Linfopenija moderata jew severa persistenti matul kura b’dimethyl fumarate wkoll hija kkunsidrata bħala fattur ta’ riskju għal PML. Il-pazjenti li jiżviluppaw linfopenija għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ infezzjonijiet opportunistiċi, b’mod partikolari għal sintomi indikattivi ta’ PML. Is-sintomi tipiċi assoċjati ma’ PML huma differenti, isiru agħar mal-ġranet u ġimgħat u jinkludu dgħufija progressiva fuq naħa waħda tal-ġisem jew tfixkil fiċ-ċaqliq tar-riġlejn, disturb fil-vista u tibdil fil-ħsieb, fil-memorja u fl-orjentazzjoni li jwassal għal konfużjoni u tibdil fil-personalità. Jekk tiġi suspettata PML, il-kura bi Skilarence għandha titwaqqaf immedjatament u għandhom jitwettqu aktar eżamijiet newroloġiċi u radjoloġiċi xierqa.

Kura preċedenti u konkomitanti b’terapiji immunosuppressivi jew immunomodulatorji

Hemm dejta limitata disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta’ Skilarence f’pazjenti li qabel ġew ikkurati b’terapiji immunosuppressivi jew immunomodulatorji oħrajn. Meta tinbidel il-kura għall-pazjenti minn tali terapiji għal Skilarence, għandhom jiġu kkunsidrati n-nofs ħajja u l-mod ta’ azzjoni tat-terapija l-oħra sabiex jiġu evitati effetti addittivi fuq is-sistema immuni.

M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta’ Skilarence meta jittieħed b’mod konkomitanti ma’ terapiji immunosuppressivi jew immunomodulatorji oħrajn (ara sezzjoni 4.5).

Mard gastrointestinali preeżistenti

Skilarence ma ġiex studjat f’pazjenti b’mard gastrointestinali preeżistenti. Skilarence m’għandux jintuża f’pazjenti b’mard gastrointestinali sever (ara sezzjoni 4.3). It-tollerabbiltà gastrointestinali tista’ titjieb billi tiġi segwita l-iskeda tat-titrazzjoni tad-doża mal-bidu ta’ kura bi Skilarence u billi Skilarence jittieħed mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Funzjoni renali

Peress li l-eliminazzjoni renali għandha rwol kbir fl-ikklirjar ta’ Skilarence mill-plażma, mhuwiex probabbli li indeboliment renali jaffettwa l-karatteristiċi farmakokinetiċi u b’hekk mhuwiex mistenni li jkun hemm bżonn ta’ aġġustament tad-doża f’pazjenti b’indeboliment renali ħafif sa moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Matul il-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo tal-Fażi III, il-funzjoni renali ma dehritx sejra għall-agħar matul it-terapija fil-gruppi tal-kura. Madankollu, Skilarence ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment renali sever, u ġew irrappurtati ċerti każijiet ta’ tossiċità renali matul is-sorveljanza ta’ wara t-tqegħid fis-suq b’esteri tal-aċidu fumariku. Għalhekk, Skilarence m’għandux jintuża f’pazjenti b’indeboliment renali sever (ara sezzjoni 4.3).

Qabel tinbeda l-kura, għandha tiġi kkontrollata l-funzjoni renali (eż. kreatinina, nitroġenu tal-urea fid-demm u l-analiżi tal-urina) u kull 3 xhur wara. F’każ ta’ bidla klinikament relevanti fil-funzjoni renali, speċjalment fin-nuqqas ta’ spjegazzjonijiet alternattivi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-dożaġġ jew waqfien tal-kura.

*Sindrome ta’ Fanconi*

Id-dijanjożi bikrija tas-sindrome ta’ Fanconi u t-twaqqif ta’ kura bi Skilarence huma importanti għall-prevenzjoni tal-feġġa ta’ indeboliment renali u tal-osteomalaċja, peress li normalment is-sindrome huwa reversibbli. L-iktar sinjali importanti huma: proteinurja, glukożurja (b’livelli normali ta’ zokkor fid-demm), iperaminoaċidurja u fosfaturja (possibbilment konkurrenti ma’ ipofosfatemija). Il-progressjoni tista’ tinvolvi sintomi bħal polijurja, polidipsija u dgħufija prossimali fil-muskoli. F’każijiet rari jistgħu jseħħu osteomalaċja ipofofatemika b’uġigħ fl-għadam mhux lokalizzat, żidiet tal-fosfatażi alkalina fis-seru u ksur ikkawżat minn stress fuq l-għadam. B’mod importanti, is-sindrome ta’ Fanconi jista’ jseħħ mingħajr żidiet fil-livelli tal-kreatinina jew rata tal-filtrazzjoni glomerulari baxxa. F’każ ta’ sintomi mhux ċari, għandu jiġi kkunsidrat is-sindrome ta’ Fanconi u għandhom jitwettqu eżamijiet xierqa.

Funzjoni epatika

Skilarence ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever u m’għandux jintuża f’dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

Huwa rakkomandat li tiġi mmonitorjata l-funzjoni epatika (SGOT, SPGT, gamma-GT, AP) qabel ma tinbeda l-kura u kull 3 xhur wara, peress li f’xi pazjenti fl-istudju tal-Fażi III ġiet osservata żieda fl-enzimi epatiċi. F’każ ta’ bidla klinikament relevanti fil-parametri epatiċi, speċjalment fin-nuqqas ta’ spjegazzjonijiet alternattivi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew waqfien tal-kura.

Vampati

Il-pazjenti għandhom jiġu informati li aktarx li jesperjenzaw vampati fl-ewwel ftit ġimgħat li jibdew jieħdu Skilarence (ara sezzjoni 4.8).

Lattożju

Skilarence fih il-lattożju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta’ intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta’ lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m’għandhomx jieħdu din il-mediċina.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

Skilarence għandu jintuża bil-galbu flimkien ma’ terapija antipsorijatika sistemika oħra (eż. methotrexate, retinojdi, psoralens, ciclosporin, immunosuppressanti jew ċitostatiċi) (ara sezzjoni 4.4). Matul il-kura bi Skilarence, għanu jiġi evitat l-użu simultanju ta’ derivattivi tal-aċidu fumariku oħrajn (topiċi jew sistemiċi).

Terapija konkurrenti b’sustanzi nefrotossiċi (eż. methotrexate, ciclosporin, aminoglycosides, dijuretiċi, NSAIDs jew litju) tista’ żżid il-potenzjal għal reazzjonijiet avversi renali (eż. proteinurja) fil-pazjenti li jkunu qed jieħdu Skilarence.

F’każijiet ta’ dijarea serja jew prolungata matul il-kura bi Skilrence, l-assorbiment ta’ prodotti mediċinali oħrajn jista’ jkun affettwat. Wieħed għandu jordna bil-galbu prodotti mediċinali b’indiċi terapewtiku dejjaq li jeħtieġu assorbiment fl-apparat tal-intestin. L-effikaċja tal-kontraċettivi orali tista’ titnaqqas u huwa rakkomandat l-użu ta’ metodu kontraċettiv ta’ lqugħ alternattiv sabiex jipprevjeni l-possibbiltà li l-kontraċettiv ma jaħdimx (ara l-informazzjoni tal-preskrizzjoni tal-kontraċettiv orali).

Għandu jiġi evitat il-konsum ta’ kwantitajiet kbar ta’ xarbiet alkoħoliċi qawwija (aktar minn volum ta’ alkoħol ta’ 30 %) għax dan jista’ jwassal għal rati ta’ tidwib miżjuda ta’ Skilarence, u għalhekk, jista’ jżid il-frekwenza ta’ reazzjonijiet avversi gastrointestinali.

It-tilqim matul il-kura bi Skilarence ma ġiex studjat. L-immunosuppressjoni hija fattur ta’ riskju għall-użu ta’ tilqim ħaj. Ir-riskju ta’ tilqim għandu jiġi mwieżen kontra l-benefiċċju.

M’hemm l-ebda evidenza għall-interazzjoni ta’ Skilarence ma’ ċitokromu P450 u għall-aktar trasportaturi komuni tal-efflus u tat-teħid, għalhekk mhi mistennija l-ebda interazzjoni bi prodotti mediċinali metabolizzati jew ittrasportati minn dawn is-sistemi (ara sezzjoni 5.2).

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

L-użu ta’ Skilarence mhux irrikkmandat fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi xierqa. F’pazjenti li jesperjenzaw dijarea waqt kura bi Skilarence, l-effett tal-kontraċettivi orali jista’ jonqos u jistgħu jkunu neċessarji metodi ta’ kontraċezzjoni ta’ lqugħ addizzjonali (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

Hemm dejta limitata mill-użu ta’ dimethyl fumarate f’nisa tqal. L-istudji fuq l-annimali wrew tossiċità fir-riproduzzjoni (ara sezzjoni 5.3). Skilarence m’għandux jingħata waqt it-tqala (ara 4.3).

Treddigħ

Mhuwiex magħruf jekk dimethyl fumarate jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju gћal trabi jew dawk tat-twelid mhux eskluż. Għalhekk, Skilarence hu kontra-indikat waqt treddigћ (ara 4.3).

Fertilità

Ma hemmx dejta fuq il-bniedem jew fuq l-annimali dwar l-effetti ta’ Skilarence fuq il-fertilità.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Ma twettaq l-ebda studju fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Skilarence jista’ jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Wara l-għoti ta’ Skilarence, wieħed jista’ jħossu sturdut jew għajjien (ara sezzjoni 4.8).

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati bi Skilarence fl-istudju kliniku tal-Fażi III (1102) f’pazjenti bi psorijażi kienu avvenimenti gastrointestinali (62.7 %), vampati (20.8 %) u linfopenija (10.0 %). Ħafna mir-reazzjonijiet avversi tqiesu ħfief u ma wasslux għall-waqfien tal-kura studjata. L-uniċi reazzjonijiet avversi li wasslu għal waqfien tal-kura f’>5% tal-pazjenti kienu reazzjonijiet gastro-intestinali. Għal rakkomandazzjonijiet tal-monitoraġġ u ġestjoni klinika ta’ reazzjonijiet avversi, ara sezzjoni 4.4.

Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

Din li ġejja hija lista ta’ reazzjonijiet avversi esperjenzati minn pazjenti kkurati bi Skilarence matul l-istudju kliniku u b’Fumaderm, prodott mediċinali relatat li jkun fih dimethyl fumarate flimkien ma’ esteri tal-aċidu fumariku oħrajn.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000); u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

| **Sistema tal-klassifika tal-organi** | **Reazzjonijiet avversi** | **Frekwenza** |
| --- | --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | *Herpes zoster* | Mhux magħruf\*\* |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Linfopenija  Lewkopenija  Osinofilja  Lewkoċitożi  Lewkimja linfatika akuta\*  Panċitopenija irreversibbli\* | Komuni ħafna  Komuni ħafna  Komuni  Komuni  Rari ħafna  Rari ħafna |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Nuqqas ta’ aptit | Komuni |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Uġigħ ta’ ras  Paresteżija  Sturdament\*  Lewkoċefalopatija multifokali progressiva | Komuni  Komuni  Mhux komuni  Mhux magħruf |
| Disturbi vaskulari | Vampati | Komuni ħafna |
| Disturbi gastro-intestinali | Dijarea  Distensjoni fl-addome  Uġigħ fl-addome  Dardir  Remettar  Dispepsja  Stitikezza  Skumdità fl-addome  Gass | Komuni ħafna  Komuni ħafna  Komuni ħafna  Komuni ħafna  Komuni  Komuni  Komuni  Komuni  Komuni |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Eritema  Sensazzjoni ta’ ħruq tal-ġilda  Ħakk  Reazzjoni allerġika tal-ġilda | Komuni  Komuni  Komuni  Rari |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Proteinurija  Insuffiċjenza renali  Sindrome ta’ Fanconi\* | Mhux komuni  Mhux magħruf  Mhux magħruf |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Għeja  Fwawar  Astenija | Komuni  Komuni  Komuni |
| Investigazzjonijiet | Żieda fl-enzimi epatiċi  Żieda fil-kreatinina fis-seru | Komuni  Mhux komuni |

\*Reazzjonijiet allerġiċi addizzjonali rrappurtati b’Fumaderm, bi prodott mediċinali relatat li jkun fih dimethyl fumarate flimkien ma’ esteri tal-aċidu fumariku oħrajn.

\*\*Reazzjonijiet avversi rrappurtati waqt l-esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Disturbi gastro-intestinali*

Dejta mill-istudju kliniku tal-Fażi III kif ukoll mil-letteratura turi li d-disturbi gastro-intestinali bi prodotti li jkun fihom dimethyl fumarate għandhom aktar probabbiltà li jseħħu matul l-ewwel xahrejn sa 3 xhur wara l-bidu tal-kura. Ma setgħet tiġi identifikata l-ebda relazzjoni apparenti tad-doża u l-ebda fattur ta’ riskju għall-okkorrenza ta’ dawn ir-reazzjonijiet avversi. Id-dijarea kienet reazzjoni avversa komuni (36.9 %) fost il-pazjenti li kienu qed jieħdu Skilarence, li f’madwar 10 % tal-pazjenti, wasslet għat-twaqqif tal-prodott mediċinali. Aktar minn 90 % ta’ dawn l-avvenimenti ta’ dijarea kienu ta’ severità ħafifa sa moderata (ara sezzjoni 4.4)

*Vampati*

Abbażi tal-osservazzjonijiet fl-istudju kliniku tal-Fażi III kif ukoll fid-dejta mil-letteratura, il-fwawar għandhom aktar probabbiltà li jseħħu matul il-ġimgħat bikrin tal-kura u għandhom it-tendenza li maż-żmien jonqsu. Fl-istudju kliniku, total ta’ 20.8 % tal-pazjenti li kienu qed jirċevu Skilarence esperjenzaw fwawar li fil-maġġoranza tal-każijiet kienu ħfief (ara sezzjoni 4.4). Esperjenza klinika ppubblikata bi prodotti li fihom dimethyl fumarate turi li episodji individwali ta’ fwawar normalment jibdew ftit wara li jittieħdu l-pilloli u jkunu għaddew fi ftit sigħat.

*Tibdil ematoloġiku*

Dejta mill-istudju kliniku tal-Fażi III kif ukoll mil-letteratura turi li t-tibdil fil-parametri ematoloġiċi għandhom aktar probabbiltà li jseħħu matul l-ewwel 3 xhur wara l-bidu tal-kura b’dimethyl fumarate. B’mod partikolari, fl-istudju kliniku kien hemm tnaqqis żgħir fl-għadd medju ta’ linfoċiti li jibda bejn ġimgħat 3 u 5 u jilħaq massimu f’ġimgħa 12 fejn madwar terz tal-pazjenti kellhom valuri ta’ limfoċiti taħt 1.0x109/L. Matul l-istudju kliniku, il-valuri medji u medjani ta’ linfoċiti baqgħu fil-medda normali. F’ġimgħa 16 (tmiem il-kura), ma kien hemm ebda tnaqqis ieħor fl-għadd ta’ linfoċiti. Wara ġimgħa 16 ta’ kura, 13/175 (7.4 %) pazjent ġew innutati li kellhom livelli ta’ linfoċiti <0.7x 109/L. Il-kampjunar tad-demm għal testijiet tal-laboratorji kliniċi tas-sigurtà fil-visti ta’ segwitu twettaq biss f’każ ta’ anormalitajiet fil-vista preċedenti. Matul is-segwitu ta’ mingħajr kura, livelli tal-linfoċiti <0.7x 109/L ġew osservati f’1/29 (3.5 %) pazjent wara 6 xhur u f’0/28 (0 %)  wara 12-il xahar wara li twaqqfet il-kura. Wara 12-il xahar li twaqqfet il-kura 3/28 (10.7 %) tal-pazjenti kellhom valuri tal-linfoċiti taħt 1.0x109/L, li jirrappreżentaw 3/279 (1.1 %) tal-pazjenti li bdew fuq Skilarence.

Għall-għadd totali ta’ lewkoċiti, tnaqqis sar apparenti f’ġimgħa 12 tal-kura; dan żdied bil-mod f’ġimgħa 16 (tmiem il-kura); u 12-il xahar wara t-twaqqif tal-kura, il-pazjenti kollha kellhom valuri ta’ ʼl fuq minn 3.0x109/L.

Ġiet osservata tendenza ta’ żieda fil-valuri medji ta’ esinofili sa kmieni minn ġimgħa 3 laħqet massimu f’ġimgħa 5 u 8, u reġgħu lura għal-valuri tal-linja bażi fil-ġimgħa 16.

Għal rakkomandazzjonijiet tal-monitoraġġ u ġestjoni klinika ta’ reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, ara sezzjoni 4.4.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Fil-każ ta’ doża eċċessiva hija indikata kura sintomatika. Ma huwa magħruf ebda antidotu speċifiku.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti oħrajn, Kodiċi ATC: L04AX07

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

L-effetti antiinfjammatorji u immunomodulatorji tal-dimethyl fumarate u l-metabolit tiegħu monomethyl fumarate mhumiex mifhuma għal kollox iżda huwa masħub li huma dovuti l-iktar għall-interazzjoni mal-glutatjon imnaqqas intraċellulari taċ-ċelloli direttament involuti fil-patoġenesi tal-psorijażi. L-interazzjoni mal-glutatjon twassal għall-inibizzjoni ta’trażlokazzjoni fin-nukleu u l-attività traskrizzjonali tal-fattur nukleari kappa‑light‑chain‑enhancer taċ-ċelloli-B attivati (NF‑κB).

L-attività ewlenija tal-dimethyl fumarate u l-monomethyl fumarate hija meqjusa immunomodulatorja, li tirriżulta f’bidla fiċ-ċelloli T helper (Th) mill-profil Th1 u Th17 għal fenotip Th2. Il-produzzjoni ta’ ċitokina infjammatorja titnaqqas b’induzzjoni ta’ avvenimenti proapoptotiċi, inibizzjoni ta’ proliferazzjoni tal-keratinoċita, tnaqqis tal-espressjoni ta’ molekoli tal-adeżjoni, u tnaqqis tal-infiltrat infjammatorju fil-plakki bil-psorijażi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Skilarence ġew ivvalutati fi studju wieħed ikkontrollat bil-plaċebo u l-attiv u komparatur bi 3 arms u double-blind tal-Fażi III (1102) f’pazjenti bi psorijażi tal-plakka moderata sa severa (Studju 1102). Intgħażlu b’mod aleatorju 704 pazjent sabiex jingħataw Skilarence, komparatur attiv (Fumaderm, prodott ikkombinat bl-istess kontenut tal-dimethyl fumarate flimkien ma’ 3 imluħ tal-monoethyl fumarate) u plaċebofi proporzjon ta’ 2:2:1. Il-pazjenti bdew il-kura bil-pilloli li fihom 30 mg/jum dimethyl fumarate jew bi plaċebo, b’titrazzjoni sa massimu ta’ 720 mg/jum fiż-żewġ fergħat ta’ kura attiva kif deskritt fis-sezzjoni 4.2. Meta ġie osservat suċċess tal-kura qabel ma ntlaħqet id-doża massima ta’ 720 mg/jum dimethyl fumarate, ma kien hemm bżonn ta’ ebda żieda oħra fid-dożaġġ u d-dożaġġ kellu jitnaqqas b’mod kostanti għal doża ta’ manutenzjoni skont l-individwu. Fil-każ ta’ intollerabilità individwali tad-dożaġġ ikbar matul il-Ġimgħat 4 sa 16, il-pazjent kellu jirritorna għall-aħħar doża tollerata meħuda mill-bidu tal-Ġimgħa 4, li kellha tinżamm sa tmiem il-perjodu tal-kura (Ġimgħa 16). Il-pazjenti ngħataw il-kura sa 16-il ġimgħa u ż-żjarat ta’ segwitu kienu ppjanati għal massimu ta’ 12-il xahar wara li titwaqqaf il-kura.

Id-demografika u l-karatteristiċi tax-xenarju bażi kienu bbilanċjati sew bejn il-gruppi tal-kura. Mis-699 pazjent, ħafna kienu Kawkażi (99%) u rġiel (65%), u l-età medja kienet ta’ 44 sena. Ħafna mill-pazjenti (91%) kellhom <65 sena. Ħafna mill-pazjenti kellhom psorijażi moderata bbażata fuq il-punteġġi tal-Indiċi tal-Erja u S-Severità tal-Psorijażi (PASI) u tal-Valutazzjoni Globali tat-Tabib (PGA) fix-xenarju bażi: il-punteġġ PASI medjan fix-xenarju bażi kien ta’ 16.35 u 60% tal-pazjenti rriżultaw moderati fuq il-PGA. Il-maġġoranza tal-pazjenti rrapportat effett “kbir ħafna” jew “enormi” tal-psorijażi fuq ħajjitha fuq il-bażi tal-Indiċi tal-Kwalità tal-Ħajja Dermatoloġika (DLQI), b’punteġġ medjan tad-DLQI ta’ 11.5.

Wara 16-il ġimgħa, instab li Skilarence huwa superjuri meta mqabbel mal-plaċebo (p<0.0001) fuq il-bażi tal-PASI 75 u punteġġ tal-PGA kklirjati jew kważi kklirjati u mhux inferjuri (bl-użu ta’ marġni tan-nuqqas ta’ inferjorità ta’15%) għall-kumparatur attiv (p<0.0003) fuq il-bażi tal-PASI 75.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sommarju tal-effikaċja klinika wara 16-il ġimgħa kura fl-Istudju 1102** | | | | | | |
| **Valutazzjoni** | **Skilarence** | | **Plaċebo** | | | **Fumaderm** |
|  | **N=267** | | **N=131** | | | **N=273** |
| **Ittestjar tas-superjorità vs plaċebo** | | | | | | |
| **PASI 75**, n (%) | 100 (37.5) | | 20 (15.3) | | | 110 (40.3) |
| valur-p | <0.0001a | | | <0.0001a | | |
| Miż-żewġ naħat 99.24 % CI | 10.7, 33.7a | | | 13.5, 36.6a | | |
| **Punteġġ tal-PGA kklirjat jew kważi kklirjat,** n (%) | 88 (33.0) | | 17 (13.0) | | | 102 (37.4) |
| valur-p | <0.0001a | | | <0.0001a | | |
| Miż-żewġ naħat 99.24 % CI | 9.0, 31.0 a | | | 13.3, 35.5 a | | |
|  | | **Skilarence** | | | **Fumaderm** | |
|  | | **N=267** | | | **N=273** | |
| **Non-inferjorità ta’ Skilarence vs. Fumaderm** | |  | | |  | |
| **PASI 75**, n (%) | | 100 (37.5) | | | 110 (40.3) | |
| valur-p | | 0.0003b | | | | |
| Minn naħa waħda 97.5 % CI repetut (limitu aktar baxx) | | -11.6b | | | | |
| **Punteġġ tal-PGA kklirjat jew kważi kklirjat,** n (%) | | 88 (33.0) | | | 102 (37.4) | |
| valur-p | | 0.0007b | | | | |
| Minn naħa waħda 97.5 % CI repetut (limitu aktar baxx) | | -13.0b | | | | |
| Fumaderm = Kumparatur attiv,prodott ikkombinat bl-istess kontenut tal-dimethyl fumarate flimkien ma’ flimkien ma’ 3 imluħ tal-monoethyl hydrogen fumarate; n=numru ta’ pazjenti b’dejta disponibbli; N=numru ta’ pazjenti fil-popolazzjoni; PASI=Indiċi tas-Severità tal-Erja tal-Psorijażi; PGA=Valutazzjoni Globali tat-Tabib; a Superjorità ta’ Skilarence vs. Plaċebo b’differenza ta’ 22.2 % għal PASI 75 u 20.0 % għal Punteġġ tal-PGA kklirjat jew kważi kklirjat, superjorità ta’ Fumaderm vs Plaċebo b’differenza ta’ 25.0 % għal PASI 75 u 24.4 % għal Punteġġ tal-PGA kklirjat jew kważi kklirjat; b Non-inferjorità ta’ Skilarence vs. Fumaderm b’differenza ta’ -2.8 % għal PASI 75 u -4.4 % għal Punteġġ tal-PGA kklirjat jew kważi kklirjat. | | | | | | |

Kien hemm tendenza fil-punteġġ tal-PASI tal-end-point tal-effikaċja u fil-bidla medja % mil-linja bażi, li tindika l-feġġa ta’ rispons kliniku għal Skilarence sa minn kmieni minn ġimgħa 3 (‑11.8 %) li saret statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo sa ġimgħa 8 (‑30.9 %). Sa ġimgħa 16, intwera aktar titjib (‑50.8 %).

Il-benefiċċji tal-kura bi Skilarence kienu wkoll appoġġjati minn titjib awtoperċeput mill-pazjenti fil-kwalità tal-ħajja tagħhom. F’ġimgħa 16, il-pazjenti kkurati bi Skilarence kellhom medja aktar baxxa ta’ DLQI meta mqabbel mal-plaċebo (5.4 vs. 8.8).

Ġiet ivvalutata r-rikorrenza (definita bħala l-iggravar ta’ ≥125 % tal-valur PASI fil-linja bażi) wara xahrejn mingħajr kura u ntwera li din mhijiex ta’ tħassib kliniku b’esteri tal-aċidu fumariku, kif ġie ddokumentat f’verament ftit pazjenti (Skilarence 1.1 % u kumparatur attiv 2.2 %, meta mqabbel ma’ 9.3 % fil-grupp tal-plaċebo).

Bħalissa m’hemmx dejta disponibbli dwar l-effikaċja fit-tul għal Skilarence, madankollu, fl-istudji farmakokinetiċi u kliniċi, l-espożuuzzjoni sistemika, l-effikaċja u s-sigurtà ta’ Skilarence ntwerew li huma kumparabbli għall-kumparatur attiv li jkun fih id-dimethyl fumarate. Għalhekk, huwa raġonevoli li wieħed jistenna li l-effikaċja fit-tul ta’ Skilarence tkun wkoll kumparabbli għall-prodotti li jkun fihom id-dimetyl fumarate. Il-manteniment tal-effikaċja fit-tul ġiet deskritta b’mod tajjeb għal prodotti oħra li jkun fihom dimethyl fumarate, u għalhekk wieħed jista’ jistenna li l-benefiċċji tal-kura li ntwerew bi Skilarence wara 16-il ġimgħa, jinżammu f’pazjenti kkurati fit-tul għal tal-inqas 24 xahar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi Skilarence f’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f’din l-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Wara l-għoti mill-ħalq, il-dimethyl fumarate ma jinstabx fil-plażma għaliex malajr jiġi idrolizzat minn esterażi għall-metabolit attiv tiegħu monomethyl fumarate. Wara l-għoti mill-ħalq ta’ Skilarence 120 mg pillola waħda f’suġġetti b’saħħithom, il-monomethyl fumarate laħaq konċentrazzjonijiet massimi tal-plażma ta’ madwar 1325 ng/mL u 1311 ng/mL f’kundizzjonijiet ta’ sawm jew wara l-ikel, rispettivament. It-teħid ta’ Skilarence mal-ikel ittardja t-tmax tal-monomethyl fumarate minn 3.5 għal 9.0 sigħat.

Distribuzzjoni

Il-legar tal-proteina tal-plażma tal-monomethyl fumarate huwa ta’ madwar 50%. Dimethyl fumarate ma juri ebda affinità ta’ legar ma’ proteini tas-seru li jistgħu jkomplu jikkontribwixxu għall-eliminazzjoni rapida tiegħu fiċ-ċirkulazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Il-bijotrasformazzjoni tal-dimethyl fumarate ma tinvolvix isoenzimi taċ-ċitokroma P450. L-istudji *in vitro* wrew li l-monomethyl fumarate fid-doża terapewtika ma jinibixxix jew ma jinduċix kwalunkwe enzima taċ-ċitokroma P450, dan mhuwiex sottostrat jew inibitur ta’ P-glikoproteina u mhuwiex inibitur tal-aktar trasportaturi komuni tal-effluss jew tat-teħid. Studji *in vitro* urew li dimethyl fumarate f’doża terapewtika ma jinibixxix CYP3A4/5 u BCRP u huwa inibitur dgħajjef ta’ P-glycoprotein.

L-istudju *in vitro* wrew li l-idroliżi ta’ dimethyl fumarate għal monomethyl fumarate sseħħ malajr f’pH 8 (pH fl-intestina ż-żgħira), iżda mhux f’pH 1 (pH fl-istonku). Parti minn dimethyl fumarate totali tiġi idrolizzata mill-esterasi u l-milieu alkalin tal-intestin iż-żgħir, filwaqt li l-bqija tidħol fid-demm tal-vina portali. Studji ulterjuri wrew li dimethyl fumarate (u sa ċertu punt anqas monomethyl fumarate) jirreaġixxi parzjalment mal-glutatjon imnaqqas u jifforma addott tal-glutatjon. Dawn l-addotti nstabu fi studji fuq l-annimali fil-mukuża tal-firien u sa ċertu punt anqas fid-demm tal-vina portali. Madankollu, dimethyl fumarate mhux konjugat ma jistax jinstab fil-plażma tal-annimali jew tal-pazjenti psorjatiċi wara l-għoti mill-ħalq. F’kuntrast, monomethyl fumarate mhux konjugat jinstab fil-plażma. Iseħħ metaboliżmu ulterjuri permezz ta’ ossidazzjoni miċ-ċiklu tal-aċidu trikarbossiliku, li jifforma diossidu tal-karbonju u ilma.

Eliminazzjoni

Il-ħruġ man-nifs tas-CO2 li jirriżulta mill-metaboliżmu tal-monomethyl fumarate huwa r-rotta primarja ta’ eliminazzjoni; ammonti żgħar biss ta’ monomethyl fumarate intatt jitneħħew mal-urina jew mar-rawt. Il-porzjon ta’ dimethyl fumarate li jirreaġixxi mal-glutatjon, li jifforma addott tal-glutatjon, jiġi metabolizzat iktar għall-aċidu merkapturiku tiegħu, li jitneħħa mal-urina.

In-nofs ħajja apparenti tal-eliminazzjoni terminali tal-monomethyl fumarate hija ta’ madwar sagħtejn.

Linearità/nuqqas ta’ linearità

Minkejja l-varjabbiltà għolja bejn is-suġġetti, l-espożizzjoni mkejla bħala AUC u Cmax ġeneralment kienet proporzjonata għad-doża wara l-għoti ta’ doża waħda ta’ 4 x pilloli tat-30 mg fumarat dimetil (doża totali ta’ 120 mg) u 2 x pilloli tal-120 mg dimethyl fumarate (doża totali ta’ 240 mg).

Indeboliment renali

Ma twettaq l-ebda studju speċifiku f’pazjenti b’indeboliment renali. Madankollu, peress li l-eliminazzjoni renali għandha rwol minuri fl-ikklirjar totali mill-plażma, mhuwiex probabbli li l-indeboliment renali jista’ jaffettwa l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta’ Skilarence (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment epatiku

Ma twettaq l-ebda studju speċifiku f’pazjenti b’indeboliment epatiku. Madankollu, peress li d-dimethyl fumarate jiġi metabolizzat b’esterasi u b’milieu alkalin tal-intestina ż-żgħira mingħajr l-involviment taċ-ċitokroma P450, mhuwiex mistenni li l-indeboliment epatiku jinfluwenza l-espożizzjoni (ara sezzjoni 4.2).

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Dejta dwar is-sikurezza farmakoloġika mhux klinika u l-ġenotossiċità ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bninedem.

Tossikoloġija

Il-kilwa ġiet identifikata bħala organiku primarjament fil-mira tat-tossiċità fi studji mhux kliniċi. Is-sejbiet renali fil-klieb kienu jinkludu ipertrofija tubulari minima sa moderata, żieda fl-inċidenza u s-severità tal-vakuolazzjoni tubulari u deġenerazzjoni tubulari minima sa ħafifa, li tqiesu tossikoloġikament relevanti. Il-livell bla effett ħażin osservat (NOAEL) wara 3 xhur ta’ kura kien ta’ 30 mg/kg/jum, li jikkorrispondi għal 2.9 darbiet u 9.5 darbiet tal-espożizzjoni sistemika tal-bniedem fl-ogħla doża rakkomandata (720 mg/jum), bħala valuri ta’ AUC u Cmax, rispettivament.

Tossiċità għar-riproduzzjoni

Ma twettaq ebda studju dwar il-fertilità jew dwar l-iżvilupp ta’ qabel u ta’ wara t-twelid bi Skilarence.

Ma kien hemm ebda effett fuq il-piżijiet tal-ġisem tal-fetu jew malformazzjonijiet attribwiti lill-għoti lill-ommijiet ta’ dimethyl fumarate matul l-istudju dwar l-iżvilupp embrijo-fetali fil-firien. Madankollu, kien hemm numru ikbar ta’ feti bil-varjazzjonijiet “lobu tal-fwied supernumerari” u “allinjament ilijaku anormali” b’dożi tossiċi għall-omm. In-NOAEL għat-tossiċità materna u tal-embriju-fetu kien ta’ 40 mg/kg/jum li jikkorrispondi 0.2 darbiet u 2.0 darbiet tal-espożizzjoni sistemika tal-bniedem fl-ogħla doża rakkomandata (720 mg/jum), bħala valuri ta’ AUC u Cmax, rispettivament.

Dimethyl fumarate wera li jaqsam il-membrana tal-plaċenta fid-demm tal-fetu fil-firien.

Karċinoġeniċità

Ma twettaq l-ebda studju tal-karċinoġeniċità għal Skilarence. Fuq il-bażi ta’ dejta disponibbli li tissuġġerixxi li l-esteri tal-aċidu fumariku jistgħu jattivaw passaġġi ċellulari relatati mal-iżvilupp ta’ tumuri renali, attvità tumoriġenika potenzjali ta’ dimethyl fumarate mogħti b’mod eżoġenu fuq il-kliewi mhux eskluż.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Skilarence 30 mg u Skilarence 120 mg

*Qalba:*

Lactose monohydrate

Cellulose microcrystalline

Croscarmellose sodium

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Skilarence 30 mg

*Rita:*

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1)

Talc

Triethyl citrate

Titanium dioxide (E171)

Simethicone

Skilarence 120 mg

*Rita:*

Methacrylic acid‑ethyl acrylate copolymer (1:1)

Talc

Triethyl citrate

Titanium dioxide (E171)

Simethicone

Indigo carmine (E132)

Sodium hydroxide

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In-natura tal-kontenitur ta’ dak li hemm ġo fih**

Skilarence 30 mg

42, 70 u 210 pillola gastroreżistenti f’folji tal-PVC/PVDC‑aluminju.

Skilarence 120 mg

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 u 400 pillola gastroreżistenti f’folji tal-PVC/PVDC‑aluminju.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali**

L-ebda ħtiġijiet speċjali għar-rimi.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spanja

**8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1201/001  
EU/1/17/1201/002  
EU/1/17/1201/003  
EU/1/17/1201/004  
EU/1/17/1201/005  
EU/1/17/1201/006  
EU/1/17/1201/007  
EU/1/17/1201/008  
EU/1/17/1201/009  
EU/1/17/1201/010  
EU/1/17/1201/011

EU/1/17/1201/012

EU/1/17/1201/013

EU/1/17/1201/014

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta’ Ġunju 2017

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

**ANNESS II**

1. **MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**
2. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
3. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
4. **KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effettiv tal-prodott mediċinali**
5. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593, Sant Andreu de la Barca, Barcelona,

08740, Spain

1. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

1. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

1. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-gestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
* **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta’ Skilarence f’kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi midja ta’ komunikazzjoni, modalitajiet ta’ distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-objettivi tal-programm edukattiv huma li jinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar ir-riskju ta’ infezzjonijiet serji, prinċipalment infezzjonijiet opportunistiċi bħal lewkoenċefalopatija multifokali progressivi (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), u li jipprovdi gwida dwar il-monitoraġġ tal-anormalitajiet tal-għadd tal-linfoċiti u l-lewkoċiti.

L-MAH għandu jiżgura li f’kull Stat Membru fejn Skilarence jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li mistennija jippreskrivu u jiddispensaw Skilarence jkollhom aċċess għall-pakkett edukattiv li ġej.

* **Il-gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkollha l-elementi ewlenin li ġejjin:
* Informazzjoni rilevanti dwar PML (eż. gravità, severità, frekwenza, ħin għall-bidu, reversibilità tal-AE skont kif applikabbli)
* Dettalji tal-popolazzjoni li għandha riskju ogħla ta’ PML
* Dettalji dwar kif jiġi mminimizzat ir-riskju ta’ PML permezz ta’ monitoraġġ u ġestjoni xierqa, inkluż monitoraġġ fil-laboratorji tal-linfoċiti u l-lewkoċiti qabel u matul il-kura, u kriterji għat-twaqqif tal-kura
* Messaġġi ewlenin li għandhom jingħataw fl-għoti ta' pariri lill-pazjenti

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA - SKILARENCE 30 mg PILLOLI GASTROREŻISTENTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Skilarence 30 mg pilloli gastroreżistenti

Dimethyl fumarate

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 30 mg dimethyl fumarate.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

42 pillola gastroreżistenti

70 pillola gastroreżistenti

210 pillola gastroreżistenti

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Tfarrakx, taqsamx, tħollx il-pillola u togħmodhiex.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1201/001 42 pillola

EU/1/17/1201/013 70 pillola

EU/1/17/1201/014 210 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Skilarence 30 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI - SKILARENCE 30 mg PILLOLI GASTROREŻISTENTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Skilarence 30 mg pilloli gastroreżistenti

Dimethyl fumarate

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Almirall

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA - SKILARENCE 120 mg PILLOLI GASTROREŻISTENTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Skilarence 120 mg pilloli gastroreżistenti

Dimethyl fumarate

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 120 mg dimethyl fumarate.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

40 pillola gastroreżistenti

70 pillola gastroreżistenti

90 pillola gastroreżistenti

100 pillola gastroreżistenti

120 pillola gastroreżistenti

180 pillola gastroreżistenti

200 pillola gastroreżistenti

240 pillola gastroreżistenti

300 pillola gastroreżistenti

360 pillola gastroreżistenti

400 pillola gastroreżistenti

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Tfarrakx, taqsamx, tħollx il-pillola u togħmodhiex.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Skilarence 120 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI - SKILARENCE 120 mg PILLOLI GASTROREŻISTENTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Skilarence 120 mg pilloli gastroreżistenti

Dimethyl fumarate

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Almirall

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Skilarence 30 mg pilloli gastroreżistenti**

Dimethyl fumarate

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.

- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.

- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Skilarence u gћalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Skilarence

3. Kif għandek tieħu Skilarence

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Skilarence

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Skilarence u gћalxiex jintuża**

**X’inhu Skilarence**

Skilarence huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva dimethyl fumarate. Dimethyl fumarate taħdem fuq iċ-ċelluli tas-sistema immuni (id-difiżi naturali tal-ġisem). Din tibdel l-attività tas-sistema immuni u tnaqqas il-produzzjoni tas-sustanzi involuti li jikkawżaw il-psorijażi.

**Għalxiex jintuża Skilarence**

Il-pilloli Skilarence jintużaw biex jikkuraw psorijażi moderata sa severa tal-plakka f’adulti. Il-psorijażi hija marda li tikkaġuna rqajja’ minfuħin, infjammati u ħomor fuq il-ġilda, spiss miksijin bi qxur fiddien.

Ġeneralment, ir-rispons għal Skilarence jidher sa minn kmieni sa ġimgħa 3 u jitjieb maż-żmien. Esperjenza bi prodotti relatati li jkun fihom dimethyl fumarate turi benefiċċju tal-kura sa tal-inqas 24 xahar.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Skilarence**

**Tiħux Skilarence**

- jekk inti allerġiku għal dimethyl fumarate jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)

- jekk għandek problemi bl-istonku jew bl-intestini tiegħek

* jekk għandek problemi severi tal-fwied jew tal-kliewi
* jekk int tqila jew qed tredda’

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek tieħu Skilarence.

Monitoraġġ

Skilarence jikkawża problemi fid-demm, il-fwied jew il-kliewi tiegħek. Qabel il-kura se jkollok testijiet tad-demm u tal-awrina mbagħad regolarment matul il-kura tiegħek sabiex jiġi żgurat li mhux qed ikollok dawn il-kumplikazzjonijiet u biex tkun tista’ tkompli tieħu din il-mediċina. Skont ir-riżultati ta’ dawn it-testijiet tad-demm u tal-awrina, it-tabib tiegħek jista’ jnaqqas id-doża tiegħek ta’ Skilarence jew iwaqqaf il-kura.

Infezzjonijiet

Iċ-ċelloli bojod tad-demm jgħinu lil ġismek jiġġieled l-infezzjonijiet. Skilarence jista’ jnaqqas in-numru taċ-ċelloli bojod tad-demm tiegħek. Jekk taħseb li għandek infezzjoni, kellem lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu deni, uġigħ, uġigħ fil-muskoli, uġigħ ta’ ras, telf ta’ aptit u sensazzjoni ġenerali ta’ dgħufija. Jekk għandek infezzjoni serja, jew qabel il-kura bi Skilarence jew waqt il-kura, it-tabib tiegħek jista’ jirrakkomandalek biex ma tiħux Skilarence sakemm tgħaddi l-infezzjoni.

Disturbi gastro-intestinali

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek problemi bl-istonku jew bl-intestini tiegħek. It-tabib tiegħek se jirrakkomandalek dwar x’kura għandek tieħu waqt il-kura b’Skilarence.

**Tfal u adolexxenti**

Tfal u adolexxenti taħt 18-il sena ma għandhomx jieħdu din il-mediċina għax din ma ġietx studjata f’dan il-grupp ta’ età.

**Mediċini oħra u Skilarence**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

B’mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu dawn li ġejjin:

* **Dimethyl fumarate jew fumarates oħrajn.** L-ingredjent attiv fi Skilarence, dimethyl fumarate, jintuża wkoll f’mediċini oħrajn bħal pilloli, kremi mediċinali u banjijiet. Trid tevita milli tuża prodotti oħrajn li jkun fihom fumarates ħalli tevita milli tieħu żżejjed.
* **Mediċini oħrajn użati għall-kura tal-psorijażi,** bħal methotrexate, retinoids, psoralens, ciclosporin, jew immunosuppressanti jew ċitostatiċi oħrajn (mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni). It-teħid ta’ dawn il-mediċini ma’ Skilarence jista’ jżid ir-riskju ta’ effetti sekondarji fuq is-sistema immuni tiegħek.
* **Mediċini oħrajn li jistgħu jaffettwaw il-funzjoni tal-kliewi tiegħek,** bħal methotrexate jew ciclosporin (jintużaw biex jikkuraw il-psorijażi), aminoglycosides (jintużaw biex jikkuraw l-infezzjonijiet), dijuretiċi (li jżidu l-awrina), mediċini antiinfjammatorji mhux sterojdi (jintużaw biex jikkuraw l-uġigħ) jew litju (jintuża għall-marda bipolari u għad-dipressjoni). It-teħid ta’ dawn il-mediċini flimkien ma’ Skilarence jista’ jżid ir-riskju ta’ effetti sekondarji fuq il-kliewi tiegħek.

Jekk ikollok dijarea severa jew prolungata bi Skilarence, mediċini oħrajn jaf ma jaħdmux kemm suppost. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek dijarea ħażina jew inti mħasseb li jista’ jkun li mediċini oħrajn li qed tieħu jistgħu ma jaħdmux. B’mod partikolari, jekk qed tieħu mediċina kontraċettiva (il-pill), l-effett jista’ jitnaqqas u jista’ jkun li jkollok bżonn tuża metodi ta’ lqugħ oħra għall-prevenzjoni tat-tqala. Ara l-istruzzjonijiet fil-fuljett ta’ tagħrif tal-kontraċettiv li qed tieħu.

Jekk għandek bżonn tilqima, kellem lit-tabib tiegħek. Ċertu tip ta’ tilqim (tilqim ħaj) jista’ jikkawża infezzjoni jekk jintuża waqt il-kura bi Skilarence. It-tabib tiegħek jista’ jirrakkomandalek x’inhu l-aħjar.

**Skilarence ma’ alkoħol**

Evita xarbiet alkoħoliċi qawwija (aktar minn 50 ml ta’ spirti li jkun fihom aktar minn volum ta’ 30 % ta’ alkoħol) waqt il-kura bi Skilarence, peress li l-alkoħol jista’ jinteraġixxi ma’ din il-mediċina. Dan jista’ jikkawża problemi fl-istonku u dawk intestinali.

**Tqala u treddigħ**

Tiħux Skilarence jekk inti tqila jew qed tipprova toħroġ tqila, peress li Skilarence jista’ jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. Uża metodi effettivi ta’ kontraċezzjoni biex tevita li toħroġ tqila waqt il-kura bi Skilarence (ara wkoll “Mediċini oħra u Skiarence” hawn fuq).

Treddax waqt il-kura bi Skilarence.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Skilarence jista’ jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Wara li tieħu Skilarence, tista’ tħossok sturdut/a jew għajien/a. Jekk inti affettwat/a, oqgħod attent meta ssuq jew meta tħaddem il-magni.

**Skilarence fih il-lattożju**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

**Skilarence fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**3. Kif għandek tieħu Skilarence**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Doża**

It-tabib tiegħek se jibda l-kura tiegħek b’doża baxxa (billi juża Skilarence 30 mg pilloli). Dan jgħin sabiex jonqsu l-problemi fl-istonku u effetti sekondarji oħrajn. Id-doża tiegħek se tiżdied kull ġimgħa kif muri fit-tabella ta’ hawn taħt (teqleb għal Skilarence 120 mg pilloli mill-ġimgħa 4 ‘il quddiem).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ġimgħa tal-Kura | Tip ta’ pillola | Kemm għandek tieħu pilloli matul il-ġurnata | | | Numru ta’  pilloli kull jum | Total f’ġurnata  doża |
| Filgħodu | Nofsinhar | Filgħaxija |  |  |
| 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 |

It-tabib tiegħek sejjer jiċċekkja kemm qed titjieb il-kundizzjoni tiegħek wara li tibda tieħu Skilarence u sejjer jiċċekkja għall-effetti sekondarji. Jekk ikollok effetti sekondarji severi wara żieda fid-doża, it-tabib tiegħek jista’ jirrakkomandalek biex tmur lura għall-aħħar doża b’mod temporanju. Jekk l-effetti sekondarji ma joħolqux problemi, id-doża tiegħek sejra tiżdied sakemm il-kundizzjoni tiegħek tkun ikkontrollata tajjeb. Jista’ jkun li ma jkollokx bżonn id-doża massima ta’ 720 mg kuljum. Wara li l-kundizzjoni tiegħek tkun tjiebet biżżejjed, it-tabib tiegħek se jikkunsidra kif tnaqqas id-doża ta’ kuljum ta’ Skilarence gradwalment għal li jkollok bżonn biex iżżomm it-titjib.

**Metodu ta’ kif għandu jingħata**

Ibla’ l-pilloli Skilarence sħaħ b’likwidu. Ħu l-pilloli tiegħek waqt jew immedjatament wara ikla. Tfarrakx, taqsamx, tħollx il-pilloli tiegħek jew togħmodhomx, peress li dawn għandhom rita speċjali li tgħin biex tipprevjeni irritazzjoni tal-istonku tiegħek.

**Jekk tieħu Skilarence aktar milli suppost**

Jekk taħseb li ħadt wisq pilloli Skilarence, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**Jekk tinsa tieħu Skilarence**

M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu. Ħu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu u kompli ħu l-mediċina eżatt kif deskritt f’dan il-fuljett jew eżatt kif ftehemt mat-tabib tiegħek. Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd. Uħud mill-effetti sekondarji, bħall-ħmura tal-wiċċ jew tal-ġisem (vampa), dijarea, problemi fl-istonku u dardir normalment jitjiebu hekk kif tkompli l-kura.

L-aktar effetti sekondarji serji li jistgħu jseħħu bi Skilarence huma reazzjonijiet allerġiċi jew ta’ sensittività eċċessiva; insuffiċjenza renali jew marda tal-kliewi li tissejjaħ sindrome ta’ Fanconi jew infezzjoni severa fil-moħħ li tissejjaħ lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). Mhux magħruf kemm dawn isiru b’mod komuni. Għas-sintomi ara hawn taħt.

Reazzjonijiet allerġiċi jew ta’ sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet allerġiċi jew ta’ sensittività eċċessiva huma rari iżda jistgħu jkunu serji ħafna. Il-ħmura tal-wiċċ jew tal-ġisem (vampati) hija effett sekondarju komuni ħafna li jista’ jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10. Madankollu, jekk int ikollok ħmura u jkollok kwalunkwe wieħed mis-sinjali li ġejjin:

* tħarħir, diffikultà biex tieħu nifs jew qtugħ ta’ nifs,
* nefħa fil-wiċċ, fix-xofftejn, fl-ħalq jew fl-ilsien

waqqaf Skilarence u ċempel lil tabib minnufih.

Infezzjoni fil-moħħ li tissejjaħ PML

Il-lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) hija infezzjoni fil-moħħ rari iżda serja li tista’ twassal għal diżabilità severa jew għall-mewt. Jekk tinnota dgħufija ġdida jew li qed tiggrava fuq naħa waħda tal-ġisem; tfixkil fiċ-ċaqliq; tibdil fil-vista, fil-ħsieb jew fil-memorja; konfużjoni; jew tibdil fil-personalità li jdum għal diversi jien, ieqaf ħu Skilarence u kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Sindrome ta’ Fanconi

Is-sindrome ta’ Fanconi hu disturb fil-kliewi rari iżda serju li jista’ jsir bi Skilarence. Jekk tinnota li qed tgħaddi aktar awrina, qed tkun aktar bl-għatx jew qed tixrob aktar min-normal, il-muskoli tiegħek jidhru aktar dgħajfa, tikser għadma, jew sempliċiment għandek uġigħ, kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista’ jkun sabiex dan ikun jista’ jiġi investigat aktar.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna f’10):

* tnaqqis f’ċelloli bojod tad-demm imsejħin linfoċiti (linfopenija)
* tnaqqis f’ċelloli bojod tad-demm kollha (lewkopenija)
* ħmura tal-wiċċ jew tal-ġisem (vampati)
* dijarea
* nefħa fl-istonku, uġigħ fl-istonku jew bugħawwieġ fl-istonku
* tħossok ma tiflaħx (dardir)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna f’10):

* żieda fiċ-ċelloli bojod tad-demm kollha (lewkoċitosi)
* żieda f’ċelloli bojod speċifiċi tad-demm imsejħa osinofili
* żieda f’ċerti enzimi fid-demm (jintużaw biex jiċċekkjaw is-saħħa tal-fwied tiegħek)
* tkun ma tiflaħx
* stitikezza
* gass (flatulenza), skumdità fl-istonku, indiġestjoni
* nuqqas ta’ aptit
* uġigħ ta’ ras
* għeja
* dgħufija
* fwawar
* sensazzjonijiet anormali fuq il-ġilda, bħal ħakk, ħruq, tingiż, tagħrix jew tnemnim
* irqajja’ roża jew ħomor fuq il-ġilda (eritema)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna f’100):

* sturdament
* proteina eċċessiva fl-urina (proteinurja)
* żieda fil-kreatinina fis-seru (sustanza fid-demm li tintuża biex tkejjel kemm qed jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna f’1,000):

* reazzjoni allerġika tal-ġilda

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna f’10,000):

* lewkimja linfatika akuta (tip ta’ kanċer fid-demm)
* tnaqqis fit-tipi kollha ta’ ċelloli tad-demm (panċitopenija)

Frekwenza mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- ħruq ta’ Sant’Antnin

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Skilarence**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-fojl wara “EXP”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Skilarence 30 mg**

* Is-sustanza attiva hi dimethyl fumarate. Pillola waħda fiha 30 mg dimethyl fumarate.
* Is-sustanzi l-oħrajn huma: lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, methacrylic acid‑ethyl acrylate copolymer (1:1), talc, triethyl citrate, titanium dioxide (E171) u simethicone.

**Kif jidher Skilarence 30 mg u l-kontenut tal-pakkett**

Skilarence 30 mg huwa pillola bajda tonda b’dijametru ta’ madwar 6.8 mm.

Skilarence 30 mg huwa disponibbli f’pakketti li fihom 42, 70 u 210 pillola gastroreżistenti. Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq. Il-pilloli huma ppakkjati f’folji tal-PVC/PVDC-aluminju.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spanja

Tel. +34 93 291 30 00

**Manifattur**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**.

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Skilarence 120 mg pilloli gastroreżistenti**

Dimethyl fumarate

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.

- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.

- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Skilarence u gћalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Skilarence

3. Kif għandek tieħu Skilarence

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Skilarence

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Skilarence u gћalxiex jintuża**

**X’inhu Skilarence**

Skilarence huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva dimethyl fumarate. Dimethyl fumarate taħdem fuq iċ-ċelluli tas-sistema immuni (id-difiżi naturali tal-ġisem). Din tibdel l-attività tas-sistema immuni u tnaqqas il-produzzjoni tas-sustanzi involuti li jikkawżaw il-psorijażi.

**Għalxiex jintuża Skilarence**

Il-pilloli Skilarence jintużaw biex jikkuraw psorijażi moderata sa severa tal-plakka f’adulti. Il-psorijażi hija marda li tikkaġuna rqajja’ minfuħin, infjammati u ħomor fuq il-ġilda, spiss miksijin bi qxur fiddien.

Ġeneralment, ir-rispons għal Skilarence jidher sa minn kmieni sa ġimgħa 3 u jitjieb maż-żmien. Esperjenza bi prodotti relatati li jkun fihom dimethyl fumarate turi benefiċċju tal-kura sa tal-inqas 24 xahar.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Skilarence**

**Tiħux Skilarence**

- jekk inti allerġiku għal dimethyl fumarate jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)

- jekk għandek problemi bl-istonku jew bl-intestini tiegħek

* jekk għandek problemi severi tal-fwied jew tal-kliewi
* jekk int tqila jew qed tredda’

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Skilarence.

Monitoraġġ

Skilarence jikkawża problemi fid-demm, il-fwied jew il-kliewi tiegħek. Qabel il-kura se jkollok testijiet tad-demm u tal-awrina mbagħad regolarment matul il-kura tiegħek sabiex jiġi żgurat li mhux qed ikollok dawn il-kumplikazzjonijiet u biex tkun tista’ tkompli tieħu din il-mediċina. Skont ir-riżultati ta’ dawn it-testijiet tad-demm u tal-awrina, it-tabib tiegħek jista’ jnaqqas id-doża tiegħek ta’ Skilarence jew iwaqqaf il-kura.

Infezzjonijiet

Iċ-ċelloli bojod tad-demm jgħinu lil ġismek jiġġieled l-infezzjonijiet. Skilarence jista’ jnaqqas in-numru taċ-ċelloli bojod tad-demm tiegħek. Jekk taħseb li għandek infezzjoni, kellem lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu deni, uġigħ, uġigħ fil-muskoli, uġigħ ta’ ras, telf ta’ aptit u sensazzjoni ġenerali ta’ dgħufija. Jekk għandek infezzjoni serja, jew qabel il-kura bi Skilarence jew waqt il-kura, it-tabib tiegħek jista’ jirrakkomandalek biex ma tiħux Skilarence sakemm tgħaddi l-infezzjoni.

Disturbi gastro-intestinali

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek problemi bl-istonku jew bl-intestini tiegħek. It-tabib tiegħek se jirrakkomandalek dwar x’kura għandek tieħu waqt il-kura b’Skilarence.

**Tfal u adolexxenti**

Tfal u adolexxenti taħt 18-il sena ma għandhomx jieħdu din il-mediċina għax din ma ġietx studjata f’dan il-grupp ta’ età.

**Mediċini oħra u Skilarence**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

B’mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu dawn li ġejjin:

* **Dimethyl fumarate jew fumarates oħrajn.** L-ingredjent attiv fi Skilarence, dimethyl fumarate, jintuża wkoll f’mediċini oħrajn bħal pilloli, kremi mediċinali u banjijiet. Trid tevita milli tuża prodotti oħrajn li jkun fihom fumarates ħalli tevita milli tieħu żżejjed.
* **Mediċini oħrajn użati għall-kura tal-psorijażi,** bħal methotrexate, retinoids, psoralens, ciclosporin, jew immunosuppressanti jew ċitostatiċi oħrajn (mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni). It-teħid ta’ dawn il-mediċini ma’ Skilarence jista’ jżid ir-riskju ta’ effetti sekondarji fuq is-sistema immuni tiegħek.
* **Mediċini oħrajn li jistgħu jaffettwaw il-funzjoni tal-kliewi tiegħek,** bħal methotrexate jew ciclosporin (jintużaw biex jikkuraw il-psorijażi), aminoglycosides (jintużaw biex jikkuraw l-infezzjonijiet), dijuretiċi (li jżidu l-awrina), mediċini antiinfjammatorji mhux sterojdi (jintużaw biex jikkuraw l-uġigħ) jew litju (jintuża għall-marda bipolari u għad-dipressjoni). It-teħid ta’ dawn il-mediċini flimkien ma’ Skilarence jista’ jżid ir-riskju ta’ effetti sekondarji fuq il-kliewi tiegħek.

Jekk ikollok dijarea severa jew prolungata bi Skilarence, mediċini oħrajn jaf ma jaħdmux kemm suppost. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek dijarea ħażina jew inti mħasseb li jista’ jkun li mediċini oħrajn li qed tieħu jistgħu ma jaħdmux. B’mod partikolari, jekk qed tieħu mediċina kontraċettiva (il-pill), l-effett jista’ jitnaqqas u jista’ jkun li jkollok bżonn tuża metodi ta’ lqugħ oħra għall-prevenzjoni tat-tqala. Ara l-istruzzjonijiet fil-fuljett ta’ tagħrif tal-kontraċettiv li qed tieħu.

Jekk għandek bżonn tilqima, kellem lit-tabib tiegħek. Ċertu tip ta’ tilqim (tilqim ħaj) jista’ jikkawża infezzjoni jekk jintuża waqt il-kura bi Skilarence. It-tabib tiegħek jista’ jirrakkomandalek x’inhu l-aħjar.

**Skilarence ma’ alkoħol**

Evita xarbiet alkoħoliċi qawwija (aktar minn 50 ml ta’ spirti li jkun fihom aktar minn volum ta’ 30 % ta’ alkoħol) waqt il-kura bi Skilarence, peress li l-alkoħol jista’ jinteraġixxi ma’ din il-mediċina. Dan jista’ jikkawża problemi fl-istonku u dawk intestinali.

**Tqala u treddigħ**

Tiħux Skilarence jekk inti tqila jew qed tipprova toħroġ tqila, peress li Skilarence jista’ jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. Uża metodi effettivi ta’ kontraċezzjoni biex tevita li toħroġ tqila waqt il-kura bi Skilarence (ara wkoll “Mediċini oħra u Skilarence” hawn fuq).

Treddax waqt il-kura bi Skilarence.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Skilarence jista’ jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Wara li tieħu Skilarence, tista’ tħossok sturdut/a jew għajjien/a. Jekk inti affettwat/a, oqgħod attent meta ssuq jew meta tħaddem il-magni.

**Skilarence fih il-lattożju**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

**Skilarence fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**3. Kif għandek tieħu Skilarence**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Doża**

It-tabib tiegħek se jibda l-kura tiegħek b’doża baxxa (billi juża Skilarence 30 mg pilloli). Dan sejjer jgħin sabiex jonqsu l-problemi fl-istonku u effetti sekondarji oħrajn. Id-doża tiegħek se tiżdied kull ġimgħa kif muri fit-tabella ta’ hawn taħt (teqleb għal Skilarence 120 mg pilloli mill-ġimgħa 4 ‘il quddiem).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ġimgħa tal-Kura | Tip ta’ pillola | Kemm għandek tieħu pilloli matul il-ġurnata | | | Numru ta’  pilloli kull jum | Total f’ġurnata  doża |
| Filgħodu | Nofsinhar | Filgħaxija |  |  |
| 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 |

It-tabib tiegħek sejjer jiċċekkja kemm qed titjieb il-kundizzjoni tiegħek wara li tibda tieħu Skilarence u sejjer jiċċekkja għall-effetti sekondarji. Jekk ikollok effetti sekondarji severi wara żieda fid-doża, it-tabib tiegħek jista’ jirrakkomandalek biex tmur lura għall-aħħar doża b’mod temporanju. Jekk l-effetti sekondarji ma joħolqux problemi, id-doża tiegħek sejra tiżdied sakemm il-kundizzjoni tiegħek tkun ikkontrollata tajjeb. Jista’ jkun li ma jkollokx bżonn id-doża massima ta’ 720 mg kuljum. Wara li l-kundizzjoni tiegħek tkun tjiebet biżżejjed, it-tabib tiegħek se jikkunsidra kif tnaqqas id-doża ta’ kuljum ta’ Skilarence gradwalment għal li jkollok bżonn biex iżżomm it-titjib.

**Metodu ta’ kif għandu jingħata**

Ibla’ l-pilloli Skilarence sħaħ b’likwidu. Ħu l-pilloli tiegħek waqt jew immedjatament wara ikla. Tfarrakx, taqsamx, tħollx il-pilloli tiegħek jew togħmodhomx, peress li dawn għandhom rita speċjali li tgħin biex tipprevjeni irritazzjoni tal-istonku tiegħek.

**Jekk tieħu Skilarence aktar milli suppost**

Jekk taħseb li ħadt wisq pilloli Skilarence, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**Jekk tinsa tieħu Skilarence**

M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu. Ħu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu u kompli ħu l-mediċina eżatt kif deskritt f’dan il-fuljett jew eżatt kif ftehemt mat-tabib tiegħek. Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd. Uħud mill-effetti sekondarji, bħall-ħmura tal-wiċċ jew tal-ġisem (vampa), dijarea, problemi fl-istonku u dardir normalment jitjiebu hekk kif tkompli l-kura.

L-aktar effetti sekondarji serji li jistgħu jseħħu bi Skilarence huma reazzjonijiet allerġiċi jew ta’ sensittività eċċessiva; insuffiċjenza renali jew marda tal-kliewi li tissejjaħ sindrome ta’ Fanconi; jew infezzjoni severa fil-moħħ li tissejjaħ lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). Mhux magħruf kemm dawn isiru b’mod komuni. Għas-sintomi ara hawn taħt.

Reazzjonijiet allerġiċi jew ta’ sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet allerġiċi jew ta’ sensittività eċċessiva huma rari iżda jistgħu jkunu serji ħafna. Il-ħmura tal-wiċċ jew tal-ġisem (vampati) hija effett sekondarju komuni ħafna li jista’ jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull f’10. Madankollu, jekk int ikollok ħmura u jkollok kwalunkwe wieħed mis-sinjali li ġejjin:

* tħarħir, diffikultà biex tieħu nifs jew qtugħ ta’ nifs,
* nefħa fil-wiċċ, fix-xofftejn, fl-ħalq jew fl-ilsien

waqqaf Skilarence u ċempel tabib minnufih.

Infezzjoni fil-moħħ li tissejjaħ PML

Il-lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) hija infezzjoni fil-moħħ rari iżda serja li tista’ twassal għal diżabilità severa jew għall-mewt. Jekk tinnota dgħufija ġdida jew li qed tiggrava fuq naħa waħda tal-ġisem; tfixkil fiċ-ċaqliq; tibdil fil-vista, fil-ħsieb jew fil-memorja; konfużjoni; jew tibdil fil-personalità li jdum għal diversi jien, ieqaf ħu Skilarence u kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Sindrome ta’ Fanconi

Is-sindrome ta’ Fanconi hu disturb fil-kliewi rari iżda serju li jista’ jsir Skilarence. Jekk tinnota li qed tgħaddi aktar awrina, qed tkun aktar bl-għatx jew qed tixrob aktar min-normal, il-muskoli tiegħek jidhru aktar dgħajfa, tikser għadma, jew sempliċiment għandek uġigħ, kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista’ jkun sabiex dan ikun jista’ jiġi investigat aktar.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna f’10):

* tnaqqis f’ċelloli bojod tad-demm imsejħin linfoċiti (linfopenija)
* tnaqqis f’ċelloli bojod tad-demm kollha (lewkopenija)
* ħmura tal-wiċċ jew tal-ġisem (vampati)
* dijarea
* nefħa fl-istonku, uġigħ fl-istonku jew bugħawwieġ fl-istonku
* tħossok ma tiflaħx (dardir)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna f’10):

* żieda fiċ-ċelloli bojod tad-demm kollha (lewkoċitosi)
* żieda f’ċelloli bojod speċifiċi tad-demm imsejħa osinofili
* żieda f’ċerti enzimi fid-demm (jintużaw biex jiċċekkjaw is-saħħa tal-fwied tiegħek)
* tkun ma tiflaħx
* stitikezza
* gass (flatulenza), skumdità fl-istonku, indiġestjoni
* nuqqas ta’ aptit
* uġigħ ta’ ras
* għeja
* dgħufija
* fwawar
* sensazzjonijiet anormali fuq il-ġilda, bħal ħakk, ħruq, tingiż, tagħrix jew tnemnim
* irqajja’ roża jew ħomor fuq il-ġilda (eritema)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna f’100):

* sturdament
* proteina eċċessiva fl-urina (proteinurja)
* żieda fil-kreatinina fis-seru (sustanza fid-demm li tintuża biex tkejjel kemm qed jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna f’1,000):

* reazzjoni allerġika tal-ġilda

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna f’10,000):

* lewkimja linfatika akuta (tip ta’ kanċer fid-demm)
* tnaqqis fit-tipi kollha ta’ ċelloli tad-demm (panċitopenija)

Frekwenza mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- ħruq ta’ Sant’Antnin

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Skilarence**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-fojl wara “EXP”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Skilarence 120 mg**

* Is-sustanza attiva hi dimethyl fumarate. Pillola waħda fiha 120 mg dimethyl fumarate.
* Is-sustanzi l-oħrajn huma: lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, methacrylic acid‑ethyl acrylate copolymer (1:1), talc, triethyl citrate, titanium dioxide (E171), simethicone, indigo carmine (E132) u sodium hydroxide.

**Kif jidher Skilarence 120 mg u l-kontenut tal-pakkett**

Skilarence 120 mg huwa pillola blu tonda b’dijametru ta’ madwar 11.6 mm.

Daqsijiet tal-pakkett: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 u 400 pillola gastroreżistenti. Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq. Il-pilloli huma ppakkjati f’folji tal-PVC/PVDC-aluminju.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spanja

Tel. +34 93 291 30 00

**Manifattur**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.