**BIJLAGE I**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Skilarence 30 mg

Elke maagsapresistente tablet bevat 30 mg dimethylfumaraat.

Skilarence 120 mg

Elke maagsapresistente tablet bevat 120 mg dimethylfumaraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Skilarence 30 mg

Elke maagsapresistente tablet bevat 34,2 mg lactose (als monohydraat).

Skilarence 120 mg

Elke maagsapresistente tablet bevat 136,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistente tablet.

Skilarence 30 mg

Witte, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet met een diameter van ongeveer 6,8 mm.

Skilarence 120 mg

Blauwe, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet met een diameter van ongeveer 11,6 mm.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Skilarence is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die een systemische behandeling met geneesmiddelen moeten krijgen.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Skilarence is bestemd voor gebruik onder begeleiding en toezicht van een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van psoriasis.

Dosering

Voor een betere verdraagbaarheid wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een lage initiële dosis met daarna geleidelijke verhogingen. In de eerste week wordt Skilarence 30 mg eenmaal daags ingenomen (1 tablet 's avonds). In de tweede week wordt Skilarence 30 mg tweemaal daags ingenomen (1 tablet 's morgens en 1 's avonds). In de derde week wordt Skilarence 30 mg driemaal daags ingenomen (1 tablet 's morgens, 1 's middags en 1 's avonds). Vanaf de vierde week wordt de behandeling overgeschakeld naar slechts 1 tablet Skilarence 120 mg 's avonds. Deze dosis wordt dan verhoogd met 1 tablet Skilarence 120 mg per week op verschillende tijdstippen van de dag voor de volgende 5 weken, zoals in de onderstaande tabel wordt aangegeven. De maximale toegestane dagelijkse dosis is 720 mg (3 x 2 tabletten Skilarence 120 mg).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Week** | **Aantal tabletten** | | | **Totale dagelijkse dosis (mg)** |
|  | **Ochtend** | **Middag** | **Avond** | **dimethylfumaraat** |
| **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 |

Als een specifieke verhoging van de dosis niet wordt verdragen, kan die tijdelijk worden gereduceerd tot de laatste verdragen dosis.

Indien succes met de behandeling wordt waargenomen vóór de maximale dosis is bereikt, is geen verdere dosisverhoging nodig. Nadat een klinisch relevante verbetering van de huidlaesies is bereikt, dient een geleidelijke reductie van de dagelijkse dosis van Skilarence tot de onderhoudsdosering die het individu nodig heeft, te worden overwogen.

Dosiswijzigingen kunnen ook nodig zijn indien afwijkingen in de laboratoriumparameters waargenomen worden (zie rubriek 4.4).

*Oudere patiënten*

In klinische onderzoeken naar Skilarence waren er niet voldoende patiënten van 65 jaar en ouder om vast te stellen of zij anders reageren in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar (zie rubriek 5.2). Op basis van de farmacologie van dimethylfumaraat wordt niet verwacht dat er bij ouderen dosisaanpassingen nodig zullen zijn.

*Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Skilarence werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis; het gebruik van Skilarence is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

*Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Skilarence werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis; het gebruik van Skilarence is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

*Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Skilarence bij een pediatrische populatie van personen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar met Skilarence bij een pediatrische populatie.

Wijze van toediening

Skilarence is bestemd voor oraal gebruik. Skilarence tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt met een vloeistof, tijdens of onmiddellijk na een maaltijd.

De omhulling van de maagsapresistente tabletten is ontwikkeld om maagirritatie te voorkomen. Daarom mogen de tabletten niet worden geplet, gedeeld, opgelost of gekauwd.

**4.3 Contra-indicaties**

* Overgevoeligheid voor de werkzame stof- of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
* Ernstige gastro-intestinale aandoeningen.
* Ernstige lever- of nierfunctiestoornis.
* Zwangerschap en borstvoeding.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Hematologie

Skilarence kan het aantal leukocyten en lymfocyten doen dalen (zie rubriek 4.8). Het werd niet onderzocht bij patiënten met pre-existente lage aantallen leukocyten of lymfocyten.

*Vóór de behandeling*

Vóór de start van de behandeling met Skilarence moet een actueel compleet bloedbeeld (inclusief differentiële bloedtelling en bloedplaatjestelling) beschikbaar zijn. De behandeling mag niet worden opgestart als de leukopenie lager is dan 3,0 x 109/l, de lymfopenie lager dan 1,0 x 109/l of als er andere pathologische resultaten vastgesteld worden.

*Tijdens de behandeling*

Tijdens de behandeling moet om de 3 maanden een compleet bloedonderzoek inclusief differentiatie worden uitgevoerd. In de volgende gevallen moeten stappen worden ondernomen:

*Leukopenie:* Indien een duidelijke daling van het aantal witte bloedcellen wordt waargenomen, moet de situatie zorgvuldig worden gemonitord en moet de behandeling met Skilarence worden gestopt bij niveaus lager dan 3,0x109/l.

*Lymfopenie:* Indien het aantal lymfocyten daalt onder 1,0x109/l, maar ≥ 0,7x109/l is, moet maandelijks het bloed gecontroleerd worden totdat de waarden opnieuw 1,0x109/l of hoger zijn gedurende twee opeenvolgende bloedonderzoeken. Vanaf dat moment kan de controle opnieuw om de 3 maanden uitgevoerd worden.

Indien het aantal lymfocyten daalt onder 0,7x109/l, moet het bloedonderzoek herhaald worden en als bevestigd is dat de waarden onder 0,7x109/l zijn, dan moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Patiënten die lymfopenie ontwikkelen, moeten na het stopzetten van de behandeling opgevolgd worden tot het aantal lymfocyten weer binnen de normaalwaarden valt (zie rubriek 4.8).

*Andere hematologische aandoeningen*

De therapie moet worden stopgezet en voorzichtigheid is geboden bij andere pathologische resultaten. In elk geval moeten de bloedwaarden worden opgevolgd totdat deze zich hersteld hebben.

Infecties

Skilarence is een immunomodulator en kan invloed hebben op de manier waarop het immuunsysteem op infecties reageert. Voor patiënten met reeds bestaande klinisch relevante infecties moet de arts beslissen of een behandeling met Skilarence pas opgestart moet worden zodra de infectie verdwenen is. Als een patiënt een infectie krijgt tijdens de behandeling met Skilarence, moet worden overwogen om de behandeling te onderbreken, en moeten de voordelen en risico’s opnieuw worden beoordeeld voordat de therapie opnieuw wordt opgestart. Patiënten die Skilarence krijgen, moeten worden geadviseerd om de symptomen van een infectie aan een arts te melden.

*Opportunistische infecties/progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*

Gevallen van opportunistische infecties, vooral van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), werden gemeld met andere producten die dimethylfumaraat bevatten (zie rubriek 4.8). PML is een opportunistische infectie die veroorzaakt wordt door het John Cunningham-virus (JCV) dat fataal kan zijn of ernstige handicaps kan veroorzaken. PML wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een combinatie van factoren.

Een eerdere infectie met het JCV wordt beschouwd als een eerste vereiste voor de ontwikkeling van PML. Risicofactoren kunnen een eerdere behandeling met immunosuppressiva en bepaalde gelijktijdige aandoeningen (zoals bepaalde auto-immuunziekten of kwaadaardige hematologische aandoeningen) omvatten. Ook een gemodificeerd of verzwakt immuunsysteem en genetische of omgevingsfactoren kunnen risicofactoren vormen.

Ook aanhoudende matige of ernstige lymfopenie tijdens de behandeling met dimethylfumaraat wordt als een risicofactor voor PML beschouwd. Patiënten die lymfopenie ontwikkelen, moeten worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van opportunistische infecties, vooral op symptomen die wijzen op PML. Typische symptomen die worden geassocieerd met PML zijn uiteenlopend, worden erger na verloop van dagen of weken en omvatten progressieve zwakte aan één kant van het lichaam of onhandigheid in de ledematen, visusstoornissen en veranderingen in het denken, geheugen en de oriëntatie, wat leidt tot verwardheid en veranderingen in persoonlijkheid. Als PML wordt vermoed, moet de behandeling met Skilarence onmiddellijk worden gestaakt en moeten verdere adequate neurologische en radiologische onderzoeken worden uitgevoerd.

Eerdere en gelijktijdige behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van Skilarence bij patiënten die voorheen behandeld werden met andere immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën. Bij het overschakelen van patiënten van dergelijke therapieën op Skilarence moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie om additieve effecten op het immuunsysteem te vermijden.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van Skilarence wanneer het middel op hetzelfde moment wordt ingenomen als andere immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën (zie rubriek 4.5).

Reeds bestaande gastro-intestinale ziekte

Skilarence werd niet onderzocht bij patiënten met een reeds bestaande gastro-intestinale ziekte. Skilarence is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale ziekte (zie rubriek 4.3). De gastro-intestinale verdraagbaarheid kan worden verbeterd door het dosistitratieschema te volgen bij het opstarten van de behandeling met Skilarence en door Skilarence in te nemen met voedsel (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Nierfunctie

Omdat de uitscheiding via de nieren een kleine rol speelt bij de klaring van Skilarence uit plasma, is het onwaarschijnlijk dat een nierfunctiestoornis de farmacokinetische karakteristieken zou beïnvloeden; er wordt dus niet verwacht dat voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis dosisaanpassingen nodig zullen zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Tijdens het fase III-, placebogecontroleerde klinische onderzoek bleek de nierfunctie niet te verslechteren tijdens de behandeling in alle behandelgroepen. Skilarence werd echter niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en er werden tijdens het toezicht na het in de handel brengen (post-marketing surveillance) enkele gevallen van niertoxiciteit gemeld met fumaarzuuresters. Daarom is Skilarence gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

De nierfunctie (bijv. creatinine, ureum in bloed en urineonderzoek) moet worden gecontroleerd vóór de start van de behandeling en daarna elke 3 maanden. Bij een klinisch relevante verandering in de nierfunctie, in het bijzonder wanneer er geen alternatieve verklaringen zijn, moet verlaging van de dosering of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

*Fanconi-syndroom*

Een vroege diagnose van het Fanconi-syndroom en de stopzetting van de behandeling met Skilarence zijn belangrijk om te vermijden dat een nierfunctiestoornis en osteomalacie optreden, aangezien het syndroom doorgaans omkeerbaar is. De belangrijkste verschijnselen zijn: proteïnurie, glucosurie (met normale bloedsuikerwaarden), hyperaminoacidurie en fosfaturie (mogelijk op hetzelfde moment als hypofosfatemie). Progressie kan symptomen zoals polyurie, polydipsie en proximale spierzwakte inhouden. In zeldzame gevallen kunnen hypofosfatemische osteomalacie met niet-gelokaliseerde botpijn, verhoogde alkalische fosfatase in het serum en stressfracturen optreden. Belangrijk is dat het Fanconi-syndroom kan optreden zonder verhoogde creatininewaarden of een lage glomerulaire filtratiesnelheid. In het geval van onduidelijke symptomen moet rekening worden gehouden met het Fanconi-syndroom en moeten adequate onderzoeken uitgevoerd worden.

Leverfunctie

Skilarence werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Het is aanbevolen om de leverfunctie (ASAT, ALAT, gamma‑GT, AP) te controleren vóór de start van de behandeling en daarna elke 3 maanden, omdat verhoogde leverenzymen werden waargenomen bij sommige patiënten in het fase III-onderzoek. Bij een klinisch relevante verandering in de leverparameters, vooral wanneer er geen alternatieve verklaringen zijn, moet verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Flushing (opvliegers)

De patiënten moeten worden geïnformeerd dat ze waarschijnlijk last zullen hebben van flushing (opvliegers) tijdens de eerste weken van het gebruik van Skilarence (zie rubriek 4.8).

Lactose

Skilarence bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Skilarence moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met andere systemische antipsoriatische behandelingen (zoals methotrexaat, retinoïden, psoralenen, ciclosporine, immunosuppressiva of cytostatica) (zie rubriek 4.4). Tijdens de behandeling met Skilarence moet gelijktijdig gebruik van andere fumaarzuurderivaten (topische of systemische) worden vermeden.

Een gelijktijdige therapie met nefrotoxische stoffen (zoals methotrexaat, ciclosporine, aminoglycosiden, diuretica, NSAID’s of lithium) kan de kans op renale bijwerkingen (bv. proteïnurie) verhogen bij patiënten die Skilarence nemen.

In gevallen van ernstige of langdurige diarree tijdens de behandeling met Skilarence kan de absorptie van andere geneesmiddelen worden beïnvloed. Er moet voorzichtigheid aan de dag worden gelegd bij het voorschrijven van geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster die in het spijsverteringskanaal moeten worden geabsorbeerd. De werkzaamheid van orale anticonceptiva kan verminderd zijn en het gebruik van een alternatieve barrièremethode is aangeraden om ervoor te zorgen dat de anticonceptie niet faalt (zie de voorschrijfinformatie van het orale anticonceptivum).

De consumptie van grote hoeveelheden sterk alcoholische dranken (meer dan 30 volumeprocent alcohol) moet worden vermeden omdat dit kan leiden tot een hogere oplossnelheid van Skilarence en dus de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen kan verhogen.

Vaccinatie tijdens de behandeling met Skilarence werd niet onderzocht. Immunosuppressie is een risicofactor voor het gebruik van levende vaccins. Het risico van de vaccinatie moet worden afgewogen tegen het voordeel.

Er is geen bewijs voor de interactie van Skilarence met cytochroom P450 en de meest voorkomende efflux- en opnametransporteiwitten, dus worden er geen interacties verwacht met geneesmiddelen die door deze systemen gemetaboliseerd of getransporteerd worden (zie rubriek 5.2).

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Skilarence wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen passende anticonceptie toepassen. Bij patiënten met diarree tijdens de behandeling met Skilarence kan het effect van orale anticonceptiva verminderd zijn en kunnen extra barrièremethoden nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dimethylfumaraat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Skilarence is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of dimethylfumaraat(-metabolieten) in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom is Skilarence gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen of dieren over de effecten van Skilarence op de vruchtbaarheid.

**4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd. Skilarence kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na de toediening van Skilarence kunnen duizeligheid en vermoeidheid optreden (zie rubriek 4.8).

**4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen met Skilarence in het klinische fase III-onderzoek (1102) bij psoriasispatiënten waren gastro-intestinale voorvallen (62,7%), flushing (20,8%) en lymfopenie (10,0%). De meeste bijwerkingen werden beschouwd als licht van aard en hebben niet geleid tot stopzetting van de onderzoeksbehandeling. De enige bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling hebben geleid bij >5% van de patiënten, waren gastro-intestinale reacties. Voor controleaanbevelingen en de klinische behandeling van bijwerkingen, zie rubriek 4.4.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Hier volgt een lijst van bijwerkingen die optraden bij patiënten die behandeld werden met Skilarence tijdens het klinische onderzoek en met Fumaderm, een verwant geneesmiddel dat dimethylfumaraat bevat samen met andere fumaarzuuresters.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd met gebruik van de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| **Systeem/orgaanklasse** | **Bijwerkingen** | **Frequentie** |
| --- | --- | --- |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Herpes zoster | Niet bekend\*\* |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Lymfopenie  Leukopenie  Eosinofilie  Leukocytose  Acute lymfatische leukemie\*  Onomkeerbare pancytopenie\* | Zeer vaak  Zeer vaak  Vaak  Vaak  Zeer zelden  Zeer zelden |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Verminderde eetlust | Vaak |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn  Paresthesie  Duizeligheid\*  Progressieve multifocale leuko‑encefalopathie | Vaak  Vaak  Soms  Niet bekend |
| Bloedvataandoeningen | Flushing (opvliegers) | Zeer vaak |
| Maag-darmstelselaandoeningen | Diarree  Opgezette buik  Buikpijn  Misselijkheid  Braken  Dyspepsie  Verstopping  Buikklachten  Flatulentie | Zeer vaak  Zeer vaak  Zeer vaak  Zeer vaak  Vaak  Vaak  Vaak  Vaak  Vaak |
| Huid- en onderhuid aandoeningen | Erytheem  Brandend gevoel op de huid  Pruritus  Allergische huidreactie | Vaak  Vaak  Vaak  Zelden |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Proteïnurie  Nierfalen  Fanconi-syndroom\* | Soms  Niet bekend  Niet bekend |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vermoeidheid  Warmtegevoel  Asthenie | Vaak  Vaak  Vaak |
| Onderzoeken | Verhoogde leverenzymen  Verhoogd serumcreatinine | Vaak  Soms |
| \*Aanvullende bijwerkingen gerapporteerd bij Fumaderm, een verwant geneesmiddel dat dimethylfumaraat samen met andere fumaarzuuresters bevat.  \*\*Bijwerkingen gemeld tijdens postmarketingervaring. | | |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Maag-darmklachten*

Uit gegevens van zowel het klinische fase III-onderzoek als uit de literatuur blijkt dat maag-darmstoornissen met producten die dimethylfumaraat bevatten het meest optreden tijdens de eerste 2 tot 3 maanden na het opstarten van de behandeling. Er kon geen duidelijk verband met de dosis en er konden geen risicofactoren voor het optreden van deze bijwerkingen worden vastgesteld. Diarree was een vaak voorkomende bijwerking (36,9%) bij de patiënten die Skilarence innamen en dit leidde tot de stopzetting van het geneesmiddel bij ongeveer 10% van de patiënten. Meer dan 90% van deze voorvallen van diarree was licht tot matig in ernst (zie rubriek 4.4).

*Flushing*

Op basis van zowel observaties in het klinische fase III-onderzoek als gegevens uit de literatuur blijkt dat flushing het meest optreedt tijdens de eerste weken van de behandeling en geneigd is om na verloop van tijd af te zwakken. In het klinische onderzoek had in totaal 20,8% van de patiënten die Skilarence kregen, te maken met flushing. In de meeste gevallen was dit licht van aard (zie rubriek 4.4). Gepubliceerde klinische ervaring met producten die dimethylfumaraat bevatten, toont aan dat individuele episodes van flushing doorgaans aanvangen kort nadat de tabletten zijn ingenomen en na een paar uur verdwijnen.

*Hematologische veranderingen*

Uit gegevens van zowel het klinische fase III-onderzoek als uit de literatuur blijkt dat veranderingen in de hematologische parameters het meest optreden tijdens de eerste 3 maanden na het opstarten van de behandeling met dimethylfumaraat. Vooral in het klinische onderzoek was er een lichte daling van het gemiddelde aantal lymfocyten, die aanving tussen week 3 en 5 en een maximum bereikte in week 12, waarbij ongeveer een derde van de patiënten lymfocytenwaarden had die lager waren dan 1,0x109/l. De gemiddelde en mediane waarden van de lymfocyten bleven binnen de normale waarden tijdens het klinische onderzoek. In week 16 (einde van de behandeling) was er geen verdere afname van het aantal lymfocyten. In week 16 van de behandeling werden bij 13/175 (7,4%) van de patiënten lymfocytwaarden <0,7x 109/l vastgesteld. Er werden alleen bloedmonsters voor klinische veiligheidslaboratoriumtests afgenomen bij follow-up bezoeken indien er tijdens het voorgaande bezoek afwijkingen waren. Gedurende de behandelingsvrije follow-up werden lymfocytwaarden waargenomen van <0,7x 109/l bij 1/29 (3,5%) van de patiënten na 6 maanden en 0/28 (0%) na 12 maanden na beëindiging van de behandeling. Twaalf maanden na beëindiging van de behandeling hadden 3/28 (10,7%) van de patiënten lymfocytwaarden lager dan 1,0x109/l, wat 3/279 (1,1%) zou vertegenwoordigen van de patiënten die begonnen met Skilarence.

Voor het totale aantal leukocyten was er een duidelijke afname in week 12 van de behandeling. Daarna steeg het aantal weer langzaam rond week 16 (einde van de behandeling). Twaalf maanden na het stoppen van de behandeling lagen de waarden van alle patiënten hoger dan 3,0 x 109/l.

Al in week 3 was er een tijdelijke stijging van de gemiddelde waarden van de eosinofielen met een maximum in week 5 en 8. In week 16 bedroegen de waarden opnieuw hetzelfde als bij de baseline.

Voor controleaanbevelingen en de klinische behandeling van hematologische bijwerkingen, zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

**4.9 Overdosering**

Symptomatische behandeling is geïndiceerd in het geval van overdosering. Er is geen specifiek antidotum bekend.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX07

Werkingsmechanisme

De ontstekingsremmende en immunomodulerende effecten van dimethylfumaraat en zijn metaboliet monomethylfumaraat zijn niet volledig verklaard, maar zijn vermoedelijk hoofdzakelijk het gevolg van de interactie met het intracellulair gereduceerde glutathion van cellen die rechtstreeks betrokken zijn bij de pathogenese van psoriasis. Deze interactie met glutathion leidt tot de remming van translocatie in de kern en de transcriptionele activiteit van de nuclear factor kappa lichte keten enhancer van geactiveerde B-cellen (NF‑κB).

De hoofdactiviteit van dimethylfumaraat en monomethylfumaraat wordt als immunomodulerend beschouwd, leidend tot een verschuiving in T-helpercellen (Th) van het Th1- en Th17-profiel naar een Th2-fenotype. De inflammatoire cytokineproductie is verminderd met inductie van pro-apoptotische voorvallen, remming van keratinocytenproliferatie, verminderde expressie van adhesiemoleculen, en verminderd inflammatoir infiltraat in psoriatische plaques.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Skilarence werd beoordeeld in één dubbelblind, 3-armig- placebo- en actieve comparator-gecontroleerd fase III-onderzoek (1102) bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis (Studie 1102). Er werden 704 patiënten gerandomiseerd naar Skilarence, een actieve comparator (Fumaderm, een combinatieproduct met hetzelfde gehalte aan dimethylfumaraat plus 3-mono-ethyl-fumaraatzouten) en placebo, in een verhouding van 2:2:1. De patiënten startten de behandeling met tabletten met 30 mg/dag dimethylfumaraat of placebo, en titreerden opwaarts naar maximaal 720 mg/dag in beide actieve behandelgroepen, zoals beschreven in rubriek 4.2. Indien succes met de behandeling werd waargenomen voordat de maximale dosis van 720 mg/dag dimethylfumaraat werd bereikt, was er geen verdere dosisverhoging nodig en werd de dosering gestaag verlaagd tot een individuele onderhoudsdosis. In geval van individuele intolerantie voor de verhoogde dosering tijdens week 4 tot 16, moest de patiënt naar de laatste getolereerde dosis sinds de start van week 4 worden teruggebracht, die moest worden gehandhaafd tot het einde van de behandelperiode (week 16). De patiënten werden gedurende maximaal 16 weken behandeld, en er waren follow-upbezoeken gepland gedurende 12 maanden na stopzetting van de behandeling.

De demografische en baseline karakteristieken waren evenwichtig verdeeld over de behandelgroepen. Van de 699 patiënten waren de meesten blank (99%) en man (65%), en was de gemiddelde leeftijd 44 jaar. De meeste patiënten (91%) waren <65 jaar oud. De meeste patiënten hadden matige psoriasis gebaseerd op de Psoriasis Area and Severity Index (PASI) en de Physician’s Global Assessment (PGA) bij de baseline: de gemiddelde PASI-score bij de baseline was 16,35 en 60% van de patiënten scoorde als matig op de PGA. De meerderheid van de patiënten meldde een “zeer grote” of “extreem grote” invloed van psoriasis op hun leven gebaseerd op de Dermatology Life Quality Index (DLQI), met een gemiddelde DLQI-score van 11,5.

Na 16 weken behandeling werd Skilarence superieur bevonden aan de placebo (p<0,0001) op basis van PASI 75 en een PGA-score van schoon of bijna schoon en non-inferieur (gebruik makend van een non-inferioriteitsmarge van -15%) aan de actieve comparator (p<0,0003) op basis van PASI 75.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Samenvatting van klinische werkzaamheid na 16 weken behandeling in onderzoek 1102** | | | | | | |
| **Beoordeling** | **Skilarence** | | **Placebo** | | | **Fumaderm** |
|  | **N=267** | | **N=131** | | | **N=273** |
| **Superioriteit testen vs. placebo** | | | | | | |
| **PASI 75**, n (%) | 100 (37,5) | | 20 (15,3) | | | 110 (40.3) |
| p-waarde | <0,0001a | | | <0,0001a | | |
| Tweezijdige 99,24% BI | 10,7, 33,7a | | | 13,5, 36,6a | | |
| **PGA-score 'schoon' of 'bijna schoon',** n (%) | 88 (33,0) | | 17 (13,0) | | | 102 (37.4) |
| p-waarde | <0,0001a | | | <0,0001a | | |
| Tweezijdige 99,24% BI | 9,0, 31,0 a | | | 13,3, 35,5 a | | |
|  | | **Skilarence** | | | **Fumaderm** | |
|  | | **N=267** | | | **N=273** | |
| **Non-inferioriteit van Skilarence vs. Fumaderm** | |  | | |  | |
| **PASI 75**, n (%) | | 100 (37,5) | | | 110 (40,3) | |
| p-waarde | | 0,0003b | | | | |
| Eenzijdige 97,5% herhaalde BI (onderlimiet) | | -11,6b | | | | |
| **PGA-score schoon of bijna schoon,** n (%) | | 88 (33,0) | | | 102 (37,4) | |
| p-waarde | | 0,0007b | | | | |
| Eenzijdige 97,5% herhaalde BI (onderlimiet) | | -13,0b | | | | |
| Fumaderm = Actieve comparator, een combinatieproduct met hetzelfde gehalte aan dimethylfumaraat plus 3-mono-ethylwaterstoffumaraatzouten; n=aantal patiënten met beschikbare data; N=aantal patiënten in de populatie; PASI= Psoriasis Area Severity Index; PGA= Physician’s Global Assessment; a=Superioriteit van Skilarence vs. placebo met een verschil van 22,2% voor PASI 75 en 20,0% voor PGA-score schoon of bijna schoon, superioriteit van Fumaderm vs. placebo met een verschil van 25,0% voor PASI 75 en 24,4% voor PGA-score schoon of bijna schoon; b Non-inferioriteit van Skilarence vs. Fumaderm met een verschil van -2,8% voor PASI 75 en -4,4% voor PGA-score schoon of bijna schoon. | | | | | | | |

Er was al in week 3 een trend in het werkzaamheidseindpunt van de gemiddelde procentuele verandering van de PASI-score ten opzichte van de baseline (‑11,8%), wat wijst op een begin van een klinische respons op Skilarence die in vergelijking met de placebo statistisch significant is geworden rond week 8 (‑30,9%). Verdere verbetering is opgemerkt rond week 16 (‑50,8%).

De voordelen van de behandeling met Skilarence werden ook bekrachtigd met door de patiënten zelf opgemerkte verbeteringen van de levenskwaliteit. In week 16 hadden de patiënten die met Skilarence waren behandeld een lagere gemiddelde DLQI in vergelijking met de placebo (5,4 vs. 8,8).

Het reboundeffect (gedefinieerd als verergering van >125% van de baseline PASI-waarde) werd beoordeeld 2 maanden na stopzetting van de behandeling en bleek geen klinisch probleem te zijn met fumaarzuuresters, aangezien het bij zeer weinig patiënten gedocumenteerd was (Skilarence 1,1% en actieve comparator 2,2%, vergeleken met 9,3% in de placebogroep).

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid op de lange termijn voor Skilarence. In de farmacokinetische en klinische onderzoeken bleken de systemische blootstelling, werkzaamheid en veiligheid van Skilarence echter vergelijkbaar te zijn met de actieve comparator die dimethylfumaraat bevatte. Dus is het redelijkerwijs te verwachten dat de werkzaamheid van Skilarence op lange termijn ook vergelijkbaar zal zijn met producten die dimethylfumaraat bevatten. Het behoud van de werkzaamheid op lange termijn werd goed beschreven voor andere producten die dimethylfumaraat bevatten en dus kan van de behandelingsvoordelen die met Skilarence werden waargenomen na 16 weken, verwacht worden dat ze zullen aanhouden bij patiënten die gedurende minstens 24 maanden behandeld zullen worden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Skilarence in alle subgroepen van pediatrische patiënten met deze indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie

Na orale toediening wordt dimethylfumaraat niet gedetecteerd in het plasma doordat het door esterasen snel wordt gehydrolyseerd naar zijn actieve metaboliet monomethylfumaraat. Na orale toediening van één tablet van 120 mg Skilarence bij gezonde proefpersonen, bereikte monomethylfumaraat piekplasmaconcentraties van ongeveer 1.325 ng/ml en 1.311 ng/ml in respectievelijk nuchtere of niet-nuchtere toestand. Inname van Skilarence met voedsel vertraagde de tmax van monomethylfumaraat van 3,5 tot 9,0 uur.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van monomethylfumaraat is ongeveer 50%. Dimethylfumaraat vertoont geen bindingsaffiniteit aan serumeiwitten wat verder kan bijdragen aan zijn snelle eliminatie uit de bloedsomloop.

Biotransformatie

De biotransformatie van dimethylfumaraat verloopt niet via cytochroom P450-iso-enzymen. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat monomethylfumaraat in de therapeutische dosis geen cytochroom P450-enzymen remt of induceert. Het is geen substraat of remmer van P-glycoproteïne en geen remmer van de meest voorkomende efflux- en opnametransporteiwitten. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat dimethylfumaraat in therapeutische dosis CYP3A4/5 en BCRP niet remt en een zwakke remmer van P-glycoproteïne is.

*In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat hydrolyse van dimethylfumaraat naar monomethylfumaraat snel gebeurt bij pH 8 (pH in de dunne darm), maar niet bij pH 1 (pH in de maag). Een deel van het totale dimethylfumaraat wordt gehydrolyseerd door esterasen en de alkalische omgeving van de dunne darm, terwijl het resterende deel in het poortaderbloed binnengaat. Verdere onderzoeken hebben aangetoond dat dimethylfumaraat (en in mindere mate monomethylfumaraat) gedeeltelijk reageert met gereduceerd glutathion om een glutathion-adduct te vormen. Deze adducten werden gedetecteerd tijdens dierproeven in het darmslijmvlies van ratten en in mindere mate in het poortaderbloed. Ongeconjugeerd dimethylfumaraat kan echter niet worden gedetecteerd in het plasma van dieren of psoriatische patiënten na orale toediening. Daarentegen kan ongeconjugeerd monomethylfumaraat wel gedetecteerd worden in het plasma. Verder metabolisme gebeurt via oxidatie via de tricarboxylzuurcyclus, wat kooldioxide en water vormt.

Eliminatie

Uitademing van CO2 als gevolg van het metabolisme van monomethylfumaraat is de primaire eliminatieweg; slechts kleine hoeveelheden intact monomethylfumaraat worden via de urine of de feces uitgescheiden. Het gedeelte dimethylfumaraat dat reageert met glutathion, een glutathion-adduct vormend, wordt verder gemetaboliseerd naar zijn mercaptuurzuur, dat in de urine wordt uitgescheiden.

De schijnbare terminale halfwaardetijd van monomethylfumaraat is ongeveer 2 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Ondanks de hoge variabiliteit tussen de proefpersonen was de blootstelling gemeten als AUC en Cmax over het algemeen dosisafhankelijk na een enkelvoudige toediening van 4 x 30 mg dimethylfumaraattabletten (totale dosis van 120 mg) en 2 x 120 mg dimethylfumaraattabletten (totale dosis van 240 mg).

Nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Omdat eliminatie via de nieren een kleine rol speelt bij de totale klaring uit plasma, is het onwaarschijnlijk dat de nierfunctiestoornis de farmacokinetische karakteristieken van Skilarence kan beïnvloeden (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Aangezien dimethylfumaraat gemetaboliseerd wordt door esterasen en het alkalische milieu van de dunne darm zonder betrokkenheid van cytochroom P450, wordt niet verwacht dat de leverfunctiestoornis een invloed op de blootstelling zal hebben (zie rubriek 4.2).

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit.

Toxicologie

De nier werd geïdentificeerd als een belangrijk doelorgaan van toxiciteit in niet-klinische onderzoeken. Renale bevindingen bij honden omvatten minimale tot matige tubulushypertrofie, verhoogde incidentie en graad van ernst van vacuolevorming in niertubuluscellen en minimale tot milde tubulusdegeneratie, die als toxicologisch relevant werden beschouwd. Het niveau zonder waarneembaar schadelijk effect (NOAEL) na 3 maanden behandeling bedroeg 30 mg/kg/dag, wat overeenstemt met 2,9-voudige en 9,5-voudige humane systemische blootstelling aan de hoogste aanbevolen dosis (720 mg/dag), respectievelijk als AUC- en Cmax-waarden.

Reproductietoxiciteit

Er werden geen vruchtbaarheidsonderzoeken of onderzoeken naar de pre- en postnatale ontwikkeling uitgevoerd met Skilarence.

Er werden geen effecten op foetaal gewicht of misvormingen toegeschreven aan de toediening van dimethylfumaraat aan het moederdier tijdens het onderzoek naar de embryofoetale ontwikkeling bij ratten. Er was echter wel een verhoogd aantal foetussen met de variaties “boventallige leverkwab” en “abnormale iliacale uitlijning” met toxische doses voor het moederdier. De NOAEL-waarde voor maternale en embryo‑foetale toxiciteit was 40 mg/kg/dag wat overeenstemt met 0,2-voudige en 2,0-voudige humane systemische blootstelling aan de hoogste aanbevolen dosis (720 mg/dag), respectievelijk als AUC- en Cmax-waarden.

Van dimethylfumaraat is aangetoond dat het de placentamembraan passeert tot in het foetale bloed bij ratten.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd voor Skilarence. Op basis van beschikbare gegevens die erop wijzen dat fumaarzuuresters de cellulaire routes in verband met de ontwikkeling van niertumoren kunnen activeren, kan een eventuele tumorverwekkende werking van exogeen toegediend dimethylfumaraat op de nieren niet worden uitgesloten.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Skilarence 30 mg en Skilarence 120 mg

*Kern:*

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Croscarmellose natrium

Colloïdaal watervrij silica

Magnesiumstearaat

Skilarence 30 mg

*Omhulling:*

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)

Talk

Tri-ethylcitraat

Titaniumdioxide (E171)

Simeticon

Skilarence 120 mg

*Omhulling:*

Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1)

Talk

Tri-ethylcitraat

Titaniumdioxide (E171)

Simeticon

Indigokarmijn (E132)

Natriumhydroxide

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Skilarence 30 mg

42, 70 en 210 maagsapresistente tabletten in PVC/PVDC‑aluminium blisterverpakkingen.

Skilarence 120 mg

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 en 400 maagsapresistente tabletten in PVC/PVDC‑aluminium blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spanje

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

EU/1/17/1201/012

EU/1/17/1201/013

EU/1/17/1201/014

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juni 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

**BIJLAGE II**

**A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**D. Voorwaarden of beperkingen met betrekking tot een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A.

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

08740, Spanje

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

* Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

* **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

* op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
* steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico’s of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico’s tot een minimum) is bereikt.
* **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Skilarence in elke lidstaat dient de vergunninghouder voor het in de handel brengen (VHB) het met de nationale bevoegde autoriteit eens zijn over de inhoud en het format van het educatieve programma, inclusief de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma.

De doelen van het educatieve programma zijn het informeren van beroepsbeoefenaren in de gezondheidzorg over het risico van ernstige infecties, vooral opportunistische infecties zoals progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), en om begeleiding te bieden bij het monitoren van afwijkende aantallen lymfocyten en leukocyten.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Skilarence op de markt gebracht wordt, professionals in de gezondheidszorg die naar verwachting Skilarence voorschrijven en verstrekken, toegang hebben tot het volgende educatieve pakket.

* **De handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** zal de volgende hoofdelementen bevatten:
* Relevante informatie over PML (bv. ernst, frequentie, tijd tot begin, omkeerbaarheid van de bijwerking indien van toepassing)
* Details van de populatie met verhoogd risico van PML
* Details over hoe het risico van PML geminimaliseerd kan worden door gepaste controle en behandeling, inclusief controle van lymfocyt- en leukocytaantallen middels hematologisch laboratoriumonderzoek voorafgaand en tijdens de behandeling, en criteria voor stopzetting van de behandeling
* Belangrijke boodschappen die bij de begeleiding van patiënten moeten worden overgebracht

**BIJLAGE III**

**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING - SKILARENCE 30 mg MAAGSAPRESISTENTE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten

dimethylfumaraat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 30 mg dimethylfumaraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

42 maagsapresistente tabletten.

70 maagsapresistente tabletten.

210 maagsapresistente tabletten.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

De tablet niet pletten, breken, oplossen of fijnkauwen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1201/001 42 tabletten

EU/1/17/1201/013 70 tabletten

EU/1/17/1201/014 210 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Skilarence 30 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING - SKILARENCE 30 mg MAAGSAPRESISTENTE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten

dimethylfumaraat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Almirall

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING - SKILARENCE 120 mg MAAGSAPRESISTENTE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

dimethylfumaraat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 120 mg dimethylfumaraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

40 maagsapresistente tabletten

70 maagsapresistente tabletten

90 maagsapresistente tabletten

100 maagsapresistente tabletten

120 maagsapresistente tabletten

180 maagsapresistente tabletten

200 maagsapresistente tabletten

240 maagsapresistente tabletten

300 maagsapresistente tabletten

360 maagsapresistente tabletten

400 maagsapresistente tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

De tablet niet pletten, breken, oplossen of fijnkauwen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Skilarence 120 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING - SKILARENCE 120 mg MAAGSAPRESISTENTE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

Dimethylfumaraat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Almirall

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

B. BIJSLUITER

**Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten**

dimethylfumaraat

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.

- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.

- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Skilarence en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe neemt u dit middel in?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Skilarence en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

**Wat is Skilarence?**

Skilarence is een geneesmiddel dat de werkzame stof dimethylfumaraat bevat. Dimethylfumaraat werkt in op de cellen van het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam). Het verandert de werking van het immuunsysteem en vermindert de aanmaak van stoffen die een rol spelen bij het veroorzaken van psoriasis.

**Waarvoor wordt dit middel ingenomen**?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. Psoriasis is een aandoening die verdikte, ontstoken, rode gebieden op de huid veroorzaakt, die vaak bedekt zijn met zilverachtige schubben.

De reactie op dit middel kan doorgaans al in week 3 worden opgemerkt en verbetert na verloop van tijd. Uit de ervaring met soortgelijke producten die dimethylfumaraat bevatten, blijkt dat het behandelingsvoordeel tot minstens 24 maanden kan duren.

**2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor dimethylfumaraat of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U heeft ernstige problemen met uw maag of darmen.

* U heeft ernstige lever- of nierproblemen.
* U bent zwanger of geeft borstvoeding.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Controle

Dit middel kan problemen met uw bloed, lever of nieren veroorzaken. U zal bloed- en urineonderzoeken krijgen vóór de behandeling en ook regelmatig tijdens uw behandeling om te voorkomen dat u zulke complicaties krijgt en om er zeker van te zijn dat u dit geneesmiddel kan blijven innemen. Afhankelijk van de resultaten van deze bloed- en urineonderzoeken kan uw arts uw dosis van dit middel verlagen of de behandeling stopzetten.

Infecties

Witte bloedcellen helpen uw lichaam om infecties te bestrijden. Dit middel kan het aantal witte bloedcellen verminderen. Neem contact op met uw arts als u denkt dat u misschien een infectie heeft. De verschijnselen hiervan zijn koorts, pijn, pijnlijke spieren, hoofdpijn, verlies van eetlust en een algemeen gevoel van zwakte. Als u een ernstige infectie heeft voordat u met de behandeling met dit middel begint, of tijdens de behandeling, kan uw arts u aanraden om dit middel niet in te nemen totdat de infectie verdwenen is.

Maag-darmaandoeningen

Vertel het uw arts als u problemen heeft of heeft gehad met uw maag of darmen. Uw arts zal u adviseren over de zorg die u nodig heeft tijdens de behandeling met dit middel.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar mogen dit geneesmiddel niet gebruiken omdat het in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast Skilarence nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Vertel het vooral aan uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

* **Dimethylfumaraat of andere fumaraten.** Het werkzame bestanddeel in dit middel, dimethylfumaraat, wordt ook gebruikt in andere geneesmiddelen zoals tabletten, zalven en baden. U moet het gebruik van andere producten die fumaraten bevatten vermijden, om te voorkomen dat u te veel binnenkrijgt.
* **Andere geneesmiddelen voor de behandeling van psoriasis,** zoals methotrexaat, retinoïden, psoralenen, ciclosporine, of andere immunosuppressiva of cytostatica (geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden). Een combinatie van deze geneesmiddelen met dit middel kan de kans op bijwerkingen op uw immuunsysteem verhogen.
* **Andere geneesmiddelen die uw nierfunctie kunnen beïnvloeden,** zoals methotrexaat of ciclosporine (gebruikt om psoriasis te behandelen), aminoglycosiden (gebruikt om infecties te behandelen), diuretica (waardoor u meer urine gaat produceren), niet-steroïdale ontstekingsremmers (gebruikt om pijn te behandelen) of lithium (gebruikt voor bipolaire stoornis en depressie). Als u deze geneesmiddelen samen met dit middel inneemt, kan dat de kans op bijwerkingen op uw nieren verhogen.

Als u ernstige of langdurige diarree krijgt met dit middel, is het mogelijk dat andere geneesmiddelen niet zo goed werken als ze zouden moeten. Neem contact op met uw arts als u ernstige diarree krijgt en u zich zorgen maakt dat andere geneesmiddelen die u inneemt mogelijk niet werken. Vooral de werking van de anticonceptiepil (de pil) kan verminderd zijn en u moet misschien een ander soort voorbehoedsmiddel gebruiken om een zwangerschap te voorkomen. Zie de instructies in de bijsluiter van de anticonceptiepil die u gebruikt.

Als u een vaccinatie nodig heeft, neem dan contact op met uw arts. Bepaalde soorten vaccins (levende vaccins) kunnen een infectie veroorzaken als ze toegediend worden tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts kan u zeggen wat het beste is voor u.

**Waarop moet u letten met alcohol?**

Vermijd sterk alcoholische dranken (meer dan 50 ml drank met meer dan 30 volumeprocent alcohol) tijdens de behandeling met dit middel, omdat alcohol invloed kan hebben op de werking van dit geneesmiddel. Dit kan maag- en darmproblemen veroorzaken.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent of probeert om zwanger te worden, omdat dit middel uw baby schade kan berokkenen. Gebruik doeltreffende voorbehoedsmiddelen om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met dit middel (zie ook “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” hierboven).

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met dit middel.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan een kleine invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. U kan zich duizelig of moe voelen na de inname van dit middel. Als dat zich voordoet, moet u voorzichtig zijn als u autorijdt of machines bedient.

**Skilarence bevat lactose**

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

**Skilarence bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

**3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Dosis**

Uw arts zal uw behandeling opstarten met een lage dosis (Skilarence‑tabletten van 30 mg). Dit helpt om maagklachten en andere bijwerkingen te beperken. Uw dosis zal elke week verhoogd worden zoals getoond in de onderstaande tabel (waarbij vanaf week 4 overgeschakeld zal worden op Skilarence-tabletten van 120 mg).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Behandelweek | Sterkte tablet | Hoeveel tabletten moet u overdag innemen? | | | Aantal tabletten per dag | Totale dagelijkse |
| Ontbijt | Middag-eten | Avond-eten |  | dosis |
| 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 |

Uw arts zal controleren hoe goed uw aandoening verbetert nadat u met het innemen van dit middel bent gestart en zal controleren op bijwerkingen. Als u ernstige bijwerkingen krijgt na een verhoging van de dosis, kan uw arts aanraden om tijdelijk terug te gaan naar de laatste dosis. Als de bijwerkingen niet hinderlijk zijn, wordt uw dosis verhoogd tot uw aandoening goed onder controle is. Mogelijk heeft u de maximale dosis van 720 mg per dag niet nodig. Nadat uw aandoening voldoende is verbeterd, zal uw arts nadenken over hoe de dagelijkse dosis Skilarence geleidelijk aan te verminderen tot de dosis die u nodig heeft om uw verbetering op hetzelfde niveau te houden.

**Wijze van toediening**

Slik de Skilarence-tabletten in hun geheel met wat vloeistof. Neem uw tabletten in tijdens of onmiddellijk na een maaltijd. U mag uw tabletten niet pletten, breken, oplossen of erop kauwen, omdat ze een speciaal buitenlaagje hebben dat maagirritatie helpt voorkomen.

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u denkt dat u te veel Skilarence-tabletten heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in en blijf het geneesmiddel gebruiken precies zoals in deze bijsluiter beschreven staat of precies zoals overeengekomen met uw arts. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige van deze bijwerkingen, zoals het rood worden van het gezicht of het lichaam (flushing of opvliegers), diarree, maagklachten en misselijkheid, verbeteren meestal als u verdergaat met de behandeling.

De ernstigste bijwerkingen die kunnen optreden met dit middel zijn allergische reacties of overgevoeligheidsreacties; nierfalen, een nieraandoening met de naam Fanconi-syndroom of een ernstige herseninfectie met de naam progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Het is niet bekend hoe vaak deze bijwerkingen optreden. Voor de verschijnselen, zie hieronder.

Allergische reacties of overgevoeligheidsreacties

Allergische of overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam, maar kunnen zeer ernstig zijn. Het rood worden van het gezicht of lichaam (blozen) is een zeer vaak voorkomende bijwerking die bij meer dan 1 op de 10 gebruikers optreedt. Echter, als u gaat blozen en u krijgt een van de volgende symptomen:

* piepende ademhaling, problemen met ademen of kortademigheid,
* opzwellen van het gezicht, lippen, mond of tong,

stop dan met dit middel en bel direct een arts.

Herseninfectie met de naam PML

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een zeldzame, maar ernstige herseninfectie die kan leiden tot een ernstige handicap of de dood. Als u een nieuwe of erger wordende zwakte aan één kant van het lichaam; onhandigheid; veranderingen in het gezichtsvermogen, het denken of het geheugen; verwardheid; of veranderingen in uw persoonlijkheid opmerkt die meerdere dagen duren, stop dan met het innemen van dit middel en neem direct contact op met uw arts.

Fanconi-syndroom

Het Fanconi-syndroom is een zeldzame, maar ernstige nieraandoening die kan optreden met dit middel. Als u opmerkt dat u meer plast, meer dorst heeft en meer drinkt dan normaal, als uw spieren zwakker lijken, u een bot breekt, of gewoon last van kwaaltjes of pijn heeft, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts zodat dit verder onderzocht kan worden.

Neem contact op met uw arts als u één van de volgende bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers):

* daling van de hoeveelheid witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd (lymfopenie)
* daling van de hoeveelheid van alle witte bloedcellen (leukopenie)
* rood worden van het gezicht of het lichaam (flushing of opvliegers)
* diarree
* opgeblazen gevoel, maagpijn of maagkrampen
* misselijkheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers):

* verhoging van de hoeveelheid van alle witte bloedcellen (leukocytose)
* verhoging van de hoeveelheid bepaalde witte bloedcellen die eosinofielen worden genoemd
* verhoging van bepaalde enzymen in het bloed (gebruikt om de gezondheid van uw lever te controleren)
* braken
* verstopping
* winderigheid (flatulentie), maagklachten, indigestie (verstoorde spijsvertering)
* verminderde eetlust
* hoofdpijn
* vermoeid gevoel
* zwakte
* warmtegevoel
* abnormale gewaarwordingen in de huid, zoals jeuk, een brandend gevoel, prikkend gevoel, kietelen of tintelingen
* roze of rode vlekken op de huid (erytheem)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

* duizeligheid
* overmatig eiwit in de urine (proteïnurie)
* verhoging van het serumcreatinine (een stof in het bloed die gebruikt wordt om te meten hoe goed uw nieren werken)

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- allergische huidreactie

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- acute lymfatische leukemie (een vorm van bloedkanker)

- daling in hoeveelheid van alle soorten bloedcellen (pancytopenie)

Frequentie niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- vlekken en blaasjes op de huid met jeuk en pijn (gordelroos)

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Door bijwerkingen te melden, kunt u helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel**

* De werkzame stof in dit middel is dimethylfumaraat. Eén tablet bevat 30 mg dimethylfumaraat.
* De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natrium croscarmellose, colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat, methacrylzuur‑ethylacrylaat copolymeer (1:1), talk, tri-ethylcitraat, titaniumdioxide (E171) en simeticon.

**Hoe ziet Skilarence 30 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Skilarence 30 mg is een witte, ronde tablet met een doorsnede van ongeveer 6,8 mm.

Skilarence 30 mg is beschikbaar in verpakkingen met 42, 70 en 210 maagsapresistente tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. De tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC‑aluminium blisterverpakkingen.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spanje

Tel. +34 93 291 30 00

**Fabrikant**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spanje

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

**България/Českárepublika/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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in** .

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

**Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten**

dimethylfumaraat

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.

- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.

- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Skilarence en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe neemt u dit middel in?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Skilarence en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

**Wat is Skilarence?**

Skilarence is een geneesmiddel dat de werkzame stof dimethylfumaraat bevat. Dimethylfumaraat werkt in op de cellen van het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam). Het verandert de werking van het immuunsysteem en vermindert de aanmaak van stoffen die een rol spelen bij het veroorzaken van psoriasis.

**Waarvoor wordt dit middel ingenomen**?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. Psoriasis is een aandoening die verdikte, ontstoken, rode gebieden op de huid veroorzaakt, die vaak bedekt zijn met zilverachtige schubben.

De reactie op dit middel kan doorgaans al in week 3 worden opgemerkt en verbetert na verloop van tijd. Uit de ervaring met soortgelijke producten die dimethylfumaraat bevatten, blijkt dat het behandelingsvoordeel tot minstens 24 maanden kan duren.

**2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor dimethylfumaraat of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U heeft ernstige problemen met uw maag of darmen.

* U heeft ernstige lever- of nierproblemen.
* U bent zwanger of geeft borstvoeding.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Controle

Dit middel kan problemen met uw bloed, lever of nieren veroorzaken. U zal bloed- en urineonderzoeken krijgen vóór de behandeling en ook regelmatig tijdens uw behandeling om te voorkomen dat u zulke complicaties krijgt en om er zeker van te zijn dat u dit geneesmiddel kan blijven innemen. Afhankelijk van de resultaten van deze bloed- en urineonderzoeken kan uw arts uw dosis van dit middel verlagen of de behandeling stopzetten.

Infecties

Witte bloedcellen helpen uw lichaam om infecties te bestrijden. Dit middel kan het aantal witte bloedcellen verminderen. Neem contact op met uw arts als u denkt dat u misschien een infectie heeft. De verschijnselen hiervan zijn koorts, pijn, pijnlijke spieren, hoofdpijn, verlies van eetlust en een algemeen gevoel van zwakte. Als u een ernstige infectie heeft voordat u met de behandeling met dit middel begint, of tijdens de behandeling, kan uw arts u aanraden om dit middel niet in te nemen totdat de infectie verdwenen is.

Maag-darmaandoeningen

Vertel het uw arts als u problemen heeft of heeft gehad met uw maag of darmen. Uw arts zal u adviseren over de zorg die u nodig heeft tijdens de behandeling met dit middel.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar mogen dit geneesmiddel niet gebruiken omdat het in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast Skilarence nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Vertel het vooral aan uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

* **Dimethylfumaraat of andere fumaraten.** Het werkzame bestanddeel in dit middel, dimethylfumaraat, wordt ook gebruikt in andere geneesmiddelen zoals tabletten, zalven en baden. U moet het gebruik van andere producten die fumaraten bevatten, vermijden om te voorkomen dat u te veel binnenkrijgt.
* **Andere geneesmiddelen voor de behandeling van psoriasis,** zoals methotrexaat, retinoïden, psoralenen**,** ciclosporine, of andere immunosuppressiva of cytostatica (geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden). Een combinatie van deze geneesmiddelen met dit middel kan de kans op bijwerkingen op uw immuunsysteem verhogen.
* **Andere geneesmiddelen die uw nierfunctie kunnen beïnvloeden,** zoals methotrexaat of ciclosporine (gebruikt om psoriasis te behandelen), aminoglycosiden (gebruikt om infecties te behandelen), diuretica (waardoor u meer urine gaat produceren), niet-steroïdale ontstekingsremmers (gebruikt om pijn te behandelen) of lithium (gebruikt voor bipolaire stoornis en depressie). Als u deze geneesmiddelen samen met dit middel inneemt, kan dat de kans op bijwerkingen op uw nieren verhogen.

Als u ernstige of langdurige diarree krijgt met dit middel, is het mogelijk dat andere geneesmiddelen niet zo goed werken als ze zouden moeten. Neem contact op met uw arts als u ernstige diarree krijgt en u zich zorgen maakt dat andere geneesmiddelen die u inneemt mogelijk niet werken. Vooral de werking van de anticonceptiepil (de pil) kan verminderd zijn en u moet misschien een ander soort voorbehoedsmiddel gebruiken om een zwangerschap te voorkomen. Zie de instructies in de bijsluiter van de anticonceptiepil die u gebruikt.

Als u een vaccinatie nodig heeft, neem dan contact op met uw arts. Bepaalde soorten vaccins (levende vaccins) kunnen een infectie veroorzaken als ze toegediend worden tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts kan u zeggen wat het beste is voor u.

**Waarop moet u letten met alcohol?**

Vermijd sterk alcoholische dranken (meer dan 50 ml drank met meer dan 30 volumeprocent alcohol) tijdens de behandeling met dit middel, omdat alcohol invloed kan hebben op de werking van dit geneesmiddel. Dit kan maag- en darmproblemen veroorzaken.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent of probeert om zwanger te worden, omdat dit middel uw baby schade kan berokkenen. Gebruik doeltreffende voorbehoedsmiddelen om een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met dit middel (zie ook “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” hierboven).

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met dit middel.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan een kleine invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. U kan zich duizelig of moe voelen na de inname van dit middel. Als dat zich voordoet, moet u voorzichtig zijn als u autorijdt of machines bedient.

**Skilarence bevat lactose**

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

**Skilarence bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

**3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Dosis**

Uw arts zal uw behandeling opstarten met een lage dosis (Skilarence‑tabletten van 30 mg). Dit helpt om maagklachten en andere bijwerkingen te beperken. Uw dosis zal elke week verhoogd worden zoals getoond in de onderstaande tabel (waarbij vanaf week 4 overgeschakeld zal worden op Skilarence-tabletten van 120 mg).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Behandelweek | Sterkte tablet | Hoeveel tabletten moet u overdag innemen? | | | Aantal tabletten per dag | Totale dagelijkse |
| Ontbijt | Middag-eten | Avond-eten | dosis |
| 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 |

Uw arts zal controleren hoe goed uw aandoening verbetert nadat u met het innemen van dit middel bent gestart en zal controleren op bijwerkingen. Als u ernstige bijwerkingen krijgt na een verhoging van de dosis, kan uw arts aanraden om tijdelijk terug te gaan naar de laatste dosis. Als de bijwerkingen niet hinderlijk zijn, wordt uw dosis verhoogd tot uw toestand goed onder controle is. Mogelijk heeft u de maximale dosis van 720 mg per dag niet nodig. Nadat uw aandoening voldoende is verbeterd, zal uw arts nadenken over hoe de dagelijkse dosis Skilarence geleidelijk aan te verminderen tot de dosis die u nodig heeft om uw verbetering op hetzelfde niveau te houden.

**Wijze van toediening**

Slik de Skilarence-tabletten in hun geheel met wat vloeistof. Neem uw tabletten in tijdens of onmiddellijk na een maaltijd. U mag uw tabletten niet pletten, breken, oplossen of erop kauwen, omdat ze een speciaal buitenlaagje hebben dat maagirritatie helpt voorkomen.

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u denkt dat u te veel Skilarence-tabletten heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in en blijf het geneesmiddel gebruiken precies zoals in deze bijsluiter beschreven staat of precies zoals overeengekomen met uw arts. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige van deze bijwerkingen, zoals het rood worden van het gezicht of het lichaam (flushing of opvliegers), diarree, maagklachten en misselijkheid, verbeteren meestal als u verder gaat met de behandeling.

De ernstigste bijwerkingen die kunnen optreden met dit middel zijn allergische reacties of overgevoeligheidsreacties; nierfalen of een nieraandoening met de naam Fanconi-syndroom of een ernstige herseninfectie met de naam progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Het is niet bekend hoe vaak deze bijwerkingen optreden. Voor de verschijnselen, zie hieronder.

Allergische reacties of overgevoeligheidsreacties

Allergische of overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam maar kunnen zeer ernstig zijn. Het rood worden van het gezicht of lichaam (blozen) is een zeer vaak voorkomende bijwerking die bij meer dan 1 op de 10 gebruikers optreedt. Echter, als u gaat blozen en u krijgt een van de volgende symptomen:

* piepende ademhaling, problemen met ademen of kortademigheid,
* opzwellen van het gezicht, lippen, mond of tong,

stop dan met dit middel en bel direct een arts.

Herseninfectie met de naam PML

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een zeldzame, maar ernstige herseninfectie die kan leiden tot een ernstige handicap of de dood. Als u een nieuwe of erger wordende zwakte aan één kant van het lichaam; onhandigheid; veranderingen in het gezichtsvermogen, het denken of het geheugen; verwardheid; of veranderingen in uw persoonlijkheid opmerkt die meerdere dagen duren, stop dan met het innemen van dit middel en neem direct contact op met uw arts.

Fanconi-syndroom

Het Fanconi-syndroom is een zeldzame, maar ernstige nieraandoening die kan optreden met dit middel. Als u opmerkt dat u meer plast, meer dorst heeft en meer drinkt dan normaal, als uw spieren zwakker lijken, u een bot breekt, of gewoon last van kwaaltjes of pijn heeft, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts zodat dit verder onderzocht kan worden.

Neem contact op met uw arts als u één van de volgende bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers):

* daling van de hoeveelheid witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd (lymfopenie)
* daling van de hoeveelheid van alle witte bloedcellen (leukopenie)
* rood worden van het gezicht of het lichaam (flushing of opvliegers)
* diarree
* opgeblazen gevoel, maagpijn of maagkrampen
* misselijkheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers):

* verhoging van de hoeveelheid van alle witte bloedcellen (leukocytose)
* verhoging van de hoeveelheid bepaalde witte bloedcellen die eosinofielen worden genoemd
* verhoging van bepaalde enzymen in het bloed (gebruikt om de gezondheid van uw lever te controleren)
* braken
* verstopping
* winderigheid (flatulentie), maagklachten, indigestie (verstoorde spijsvertering)
* verminderde eetlust
* hoofdpijn
* vermoeid gevoel
* zwakte
* warmtegevoel
* abnormale gewaarwordingen van de huid, zoals jeuk, een brandend gevoel, prikkend gevoel, kietelen of tintelingen
* roze of rode vlekken op de huid (erytheem)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

* duizeligheid
* overmatig eiwit in de urine (proteïnurie)
* verhoging van het serumcreatinine (een stof in het bloed die gebruikt wordt om te meten hoe goed uw nieren werken)

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- allergische huidreactie

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- acute lymfatische leukemie (een vorm van bloedkanker)

- daling in hoeveelheid van alle soorten bloedcellen (pancytopenie)

Frequentie niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- vlekken en blaasjes op de huid met jeuk en pijn (gordelroos)

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Door bijwerkingen te melden, kunt u helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel**

* De werkzame stof in dit middel is dimethylfumaraat. Eén tablet bevat 120 mg dimethylfumaraat.
* De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natrium croscarmellose, colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat, methacrylzuur‑ethylacrylaat copolymeer (1:1), talk, tri-ethylcitraat, titaniumdioxide (E171), simeticon, indigokarmijn (E132) en natriumhydroxide.

**Hoe ziet Skilarence 120 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Skilarence 120 mg is een blauwe, ronde tablet met een doorsnede van ongeveer 11,6 mm.

Verpakkingsgrootten: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 en 400 maagsapresistente tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. De tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC‑aluminium blisterverpakkingen.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spanje

Tel. +34 93 291 30 00

**Fabrikant**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spanje

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

**България/Českárepublika/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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in** .

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>