

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skilarence 30 mg magensaftresistente Tabletten
Skilarence 120 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Skilarence 30 mg magensaftresistente Tabletten

Jede magensaftresistente Tablette enthält 30 mg Dimethylfumarat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede magensaftresistente Tablette enthält 34,2 mg Lactose (als Monohydrat)

Skilarence 120 mg magensaftresistente Tabletten

Jede magensaftresistente Tablette enthält 120 mg Dimethylfumarat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede magensaftresistente Tablette enthält 136,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Skilarence 30 mg magensaftresistente Tabletten

Weiß, beschichtete, runde, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von ca. 6,8 mm.

Skilarence 120 mg magensaftresistente Tabletten

Blaue, beschichtete, runde, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von ca. 11,6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Skilarence wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Skilarence ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines in der Diagnose und Behandlung von Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Dosierung

Zur Verbesserung der Verträglichkeit von Skilarence wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Anfangsdosis zu beginnen und diese im Folgenden schrittweise zu steigern. In der ersten Woche wird eine Dosis von 30 mg einmal täglich eingenommen (1 Tablette abends). In der zweiten Woche wird eine Dosis von 30 mg zweimal täglich eingenommen (1 Tablette morgens und 1 abends). In der dritten Woche wird eine Dosis von 30 mg dreimal täglich eingenommen (1 Tablette morgens, 1 mittags und 1 abends). Ab der vierten Woche wird die Behandlung auf eine einzige Tablette in einer Dosis von 120 mg abends umgestellt.

Diese Dosis wird dann in den folgenden fünf Wochen um jeweils eine Tablette in einer Dosis von 120 mg pro Woche durch Einnahme zu unterschiedlichen Tageszeiten gesteigert, wie in der untenstehenden Tabelle abgebildet. Die zulässige maximale Tagesdosis beträgt 720 mg (sechs Tabletten zu 120 mg).

Siehe Tabelle unten.

Wenn eine bestimmte Dosissteigerung nicht vertragen wird, kann die Dosis vorübergehend auf die zuletzt vertragene Dosis reduziert werden.

Wenn vor Erreichen der Höchstdosis ein Behandlungserfolg eintritt, ist keine weitere Dosissteigerung erforderlich. Nach Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung der Hautläsionen sollte eine allmähliche Reduzierung der täglichen Dosis von Skilarence auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis in Betracht gezogen werden.

Dosisänderungen können auch notwendig sein, falls abnormale Laborwerte beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

In klinischen Studien mit Skilarence waren nicht ausreichend viele Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren anders ansprechen (siehe Abschnitt 5.2). Auf Grundlage der Pharmakologie von Dimethylfumarat ist nicht zu erwarten, dass eine generelle Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich ist.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Skilarence wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht und ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Skilarence wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skilarence bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten für Skilarence in dieser Altersstufe vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen im Ganzen mit Flüssigkeit während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit geschluckt werden.

Die Beschichtung der magensaftresistenten Tabletten soll einer Reizung des Magens vorbeugen. Deshalb dürfen die Tabletten nicht zerstoßen, zerteilt, aufgelöst oder gekaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologie

Skilarence kann die Leukozyten- und Lymphozytenzahl senken (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Skilarence bei Patienten mit vorbestehender niedriger Leukozyten- oder Lymphozytenzahl wurde nicht untersucht.

Vor der Behandlung

Vor Beginn einer Behandlung muss ein aktuelles großes Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl) vorliegen. Bei Vorliegen einer Leukopenie mit Werten unter $3,0 \times 10^9/l$ (entspricht 3000/ Mikroliter) oder einer Lymphopenie mit Werten unter $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/ Mikroliter) oder sonstigen pathologischen Werten sollte keine Behandlung begonnen werden.

Während der Behandlung

Während der Behandlung ist alle 3 Monate ein großes Blutbild mit Differentialblutbild zu erstellen. In den folgenden Fällen besteht Handlungsbedarf:

Woche	Anzahl der Tabletten			Gesamttagessdosis (mg) Dimethylfumarat
	Morgens	Mittags	Abends	
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

Leukopenie

Bei Feststellung einer signifikanten Verminderung der Gesamtzahl der Leukozyten sollte die Situation sorgfältig überwacht werden; bei Werten unter $3,0 \times 10^9/l$ (entspricht 3000/Mikroliter) sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Lymphopenie

Wenn die Lymphozytenzahl auf unter $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/Mikroliter) fällt, aber $\geq 0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) ist, sollten monatlich die Blutwerte kontrolliert werden, bis sie bei zwei aufeinander folgenden Blutuntersuchungen wieder auf mindestens $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/Mikroliter) angestiegen sind. Ab diesem Zeitpunkt kann die Blutkontrolle wieder alle 3 Monate erfolgen. Wenn die Lymphozytenzahl auf unter $0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) fällt, muss die Blutuntersuchung wiederholt werden. Wenn sich dabei bestätigt, dass der Wert unter $0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) liegt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten nach dem Abbruch der Behandlung überwacht werden, bis die Lymphozytenzahl wieder im Normbereich liegt (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige hämatologische Erkrankungen:

Die Behandlung sollte abgebrochen werden und Vorsicht ist geboten, wenn weitere pathologische Werte auftreten. Auf jeden Fall sollten die entsprechenden Blutwerte überwacht werden, bis sie wieder im Normbereich liegen.

Infektionen

Skilarence ist ein Immunmodulator und könnte sich auf die Abwehrreaktion des Immunsystems bei Infektionen auswirken. Bei Patienten mit vorbestehenden Infektionen von klinischer Relevanz sollte der Arzt entscheiden, ob die Behandlung erst nach dem Abklingen der Infektion begonnen werden sollte. Wenn ein Patient während der Behandlung eine Infektion entwickelt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden und vor Wiederbeginn der Therapie sollten die Nutzen und Risiken neu bewertet werden. Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, sollten angewiesen werden, bei Infektionssymptomen einen Arzt zu konsultieren.

Opportunistische Infektionen/progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Bei der Anwendung anderer Dimethylfumarat-haltiger Arzneimittel wurden Fälle opportunistischer Infektionen, insbesondere von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich sein oder zu schweren Behinderungen führen kann. PML wird wahrscheinlich von einer Kombination aus mehreren Faktoren verursacht.

Eine frühere Infektion mit JCV gilt als Voraussetzung für die Entwicklung von PML. Risikofaktoren sind u.a. eine frühere immunsuppressive Behandlung und das Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen (wie z.B. einiger Autoimmunerkrankungen

oder maligner hämatologischer Erkrankungen). Ein modifiziertes oder geschwächtes Immunsystem sowie genetische oder Umweltfaktoren können ebenfalls Risikofaktoren darstellen.

Ebenfalls gilt eine persistierende mittelschwere oder schwere Lymphopenie während der Behandlung mit Dimethylfumarat als Risikofaktor für PML. Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten in Bezug auf Anzeichen und Symptome von opportunistischen Infektionen, insbesondere auf PML-Symptome, überwacht werden. Die typischen Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig, sie verschlimmern sich innerhalb von Tagen bis Wochen und äußern sich beispielsweise als progressive Schwäche auf einer Körperseite oder Schwerfälligkeit von Gliedmaßen, als Sehstörung und Veränderungen des Denkens, des Gedächtnisses und der Orientierung und führen zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen. Bei einem Verdacht auf PML sollte die Behandlung umgehend abgebrochen werden und entsprechende weitere neurologische und radiologische Untersuchungen sind durchzuführen.

Frühere und begleitende immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien

Es liegen nur wenige Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Skilarence bei Patienten vor, die zuvor mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien behandelt wurden. Bei einer Umstellung eines Patienten von einer derartigen Therapie auf Skilarence sollten Halbwertszeit und Wirkweise der anderen Therapie berücksichtigt werden, um additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden.

Es liegen keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Skilarence vor, wenn es gleichzeitig mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Vorbestehende gastrointestinale Erkrankung

Skilarence wurde nicht bei Patienten mit vorbestehender gastrointestinaler Erkrankung untersucht. Es ist bei Patienten mit schwerer gastrointestinaler Erkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gastrointestinale Verträglichkeit kann durch Einhalten des Dosisstärkungsplans bei Beginn der Behandlung und durch Einnahme der magensaftresistenten Tablette(n) mit einer Mahlzeit verbessert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Nierenfunktion

In der Placebo-kontrollierten klinischen Phase III-Studie konnte während der Therapie in den verschiedenen Behandlungsgruppen keine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet werden. Skilarence wurde jedoch nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht, und im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung von Fumarsäureestern wurden einige Fälle von Nierentoxizität gemeldet. Daher ist Skilarence bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate sollte die Nierenfunktion (z.B.

Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urinuntersuchung) überprüft werden. Bei einer klinisch relevanten Veränderung der Nierenfunktion, insbesondere bei Fehlen alternativer Erklärungen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Fanconi-Syndrom

Eine frühe Diagnose des Fanconi-Syndroms und der Abbruch der Behandlung mit Skilarence sind wichtig, um das Einsetzen einer Nierenfunktionsstörung und einer Osteomalazie zu verhindern, denn das Syndrom ist in der Regel reversibel. Die wichtigsten Anzeichen sind: Proteinurie, Glukosurie (bei normalem Blutzuckerspiegel), Hyperaminoazidurie und Phosphaturie (möglicherweise bei gleichzeitiger Hypophosphatämie) (siehe Abschnitt 4.8). Eine Progression kann mit Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und proximaler Muskelschwäche einhergehen. In seltenen Fällen können eine hypophosphatämische Osteomalazie mit nicht lokalisierten Knochenschmerzen, erhöhte alkalische Phosphatase im Serum und Belastungsbrüche auftreten. Es ist wichtig anzumerken, dass das Fanconi-Syndrom ohne erhöhte Kreatininwerte oder niedrige glomeruläre Filtrationsrate auftreten kann. Im Falle unklarer Symptome sollte das Fanconi-Syndrom in Betracht gezogen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Leberfunktion

Skilarence wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es wird empfohlen, die Leberfunktion (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP) vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate zu überwachen, da bei einigen Patienten in der Phase III-Studie erhöhte Leberenzymwerte beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Bei einer klinisch relevanten Veränderung der Leberwerte, insbesondere bei Fehlen alternativer Erklärungen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Flush-Symptomatik

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass in den ersten Wochen der Behandlung möglicherweise Flush-Symptomatik auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Skilarence nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Skilarence sollte in Kombination mit anderen systemischen Psoriasis-Therapien (z. B. Methotrexat, Retinoide, Psoralene, Ciclosporin, Immunsuppressiva oder Zytostatika) nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Während der Behandlung sollte die gleichzeitige Anwendung anderer Fumarsäurederivate (topisch oder systemisch) vermieden werden.

Eine gleichzeitige Therapie mit nephrotoxischen Substanzen (z. B. Methotrexat, Ciclosporin, Aminoglycoside, Diuretika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) oder Lithium) kann bei Patienten, die Skilarence einnehmen, das Potenzial für renale Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) erhöhen.

In Fällen schwerwiegender oder anhaltender Diarrhö während der Behandlung mit Skilarence kann die Resorption anderer Arzneimittel beeinträchtigt sein. Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, deren Resorption im Gastrointestinaltrakt erfolgt. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann vermindert sein. Daher wird die Anwendung einer alternativen Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen, um ein mögliches Verhütungsversagen zu vermeiden (siehe Verschreibungsinformation des oralen Kontrazeptivums).

Der Konsum von starken alkoholischen Getränken (mehr als 30 % Alkoholgehalt) in großen Mengen sollte vermieden werden, weil dies zu erhöhten Auflösungsgeschwindigkeiten von Skilarence und damit zu häufigeren gastrointestinalen Nebenwirkungen führen kann.

Impfungen während der Behandlung mit Skilarence wurden nicht untersucht. Eine Immunsuppression gilt als Risikofaktor für die Anwendung von Lebendimpfstoffen. Das Risiko einer Impfung sollte gegen den Nutzen abgewogen werden.

Es gibt keine Hinweise auf eine Wechselwirkung mit Cytochrom P450 und den häufigsten Membrantransportproteinen. Daher ist keine Wechselwirkung mit Arzneimitteln zu erwarten, die durch dieses System verstoffwechselt oder transportiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Skilarence bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessene Verhütungsmethode verwenden, wird nicht empfohlen. Beim Auftreten unerwünschter gastrointestinaler Effekte, die die Wirkung oraler Kontrazeptiva reduzieren könnten, sind möglicherweise zusätzliche Methoden zur Empfängnisverhütung notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dimethylfumarat bei

Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Skilarence ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dimethylfumarat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist Skilarence während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten aus klinischen oder tierexperimentellen Studien über die Wirkung von Skilarence auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Skilarence hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Skilarence können Schwindel und Ermüdung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Skilarence waren gastrointestinale Ereignisse, gefolgt von Flush-Symptomatik und Lymphopenie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Liste enthält Nebenwirkungen, die in der klinischen Entwicklung und der Erfahrung nach der Markteinführung bei Patienten auftraten, die mit Skilarence behandelt worden sind sowie Nebenwirkungen, die von einem ähnlichen Arzneimittel (Fumaderm) bekannt sind, welches Dimethylfumarat zusammen mit anderen Fumarsäureestern enthält.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen

Daten aus der klinischen Phase-III-Studie sowie aus der Literatur zeigen, dass Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Arzneimitteln mit Dimethylfumarat am ehesten während der ersten 2 bis 3 Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Es konnten weder ein offensichtlicher Zusammenhang mit der Dosis noch Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkungen identifiziert werden. Diarrhö war bei Patienten, die Skilarence einnahmen, die häufigste Nebenwirkung (36,9 %). Diese führte bei ca. 10 % der Patienten zum Absetzen des Arzneimittels. Mehr als 90 % dieser Diarrhö-Ereignisse waren leicht bis mittelschwer (siehe Abschnitt 4.4). Die einzigen Nebenwirkungen,

die bei $> 5\%$ der Patienten zum Abbruch der Behandlung führten, waren gastrointestinale Ereignisse. Empfehlungen zur Überwachung und zum klinischen Management von Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 aufgeführt.

Flush-Symptomatik

Beobachtungen in der klinischen Phase-III-Studie sowie Daten aus der Literatur zeigen, dass Flush-Symptomatik am ehesten in den ersten Behandlungswochen auftritt und mit der Zeit tendenziell nachlässt. In der klinischen Studie kam es bei insgesamt 20,8 % der Patienten, die Skilarence erhielten, zur Flush-Symptomatik, die mehrheitlich von leichter Intensität war (siehe Abschnitt 4.4). Veröffentlichte Daten aus der klinischen Erfahrung mit Dimethylfumarat-haltigen Arzneimitteln zeigen, dass einzelne Flush-Episoden meist kurz nach Einnahme der Tabletten auftreten und innerhalb weniger Stunden wieder abklingen.

Hämatologische Veränderungen

Daten aus der klinischen Phase-III-Studie sowie aus der Literatur zeigen, dass Veränderungen bei hämatologischen Parametern am ehesten während der ersten 3 Monate nach Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat auftreten. Insbesondere in der klinischen Studie gab es eine leichte Abnahme der mittleren Lymphozytenzahl zwischen den Wochen 3 und 5, die in Woche 12 ihren Höhepunkt erreichte, als ungefähr ein Drittel der Patienten Lymphozytenwerte von unter $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/Mikroliter) hatte. Die mittleren und medianen Lymphozytenzahlen lagen während der klinischen Studie im Normbereich. In Woche 16 (Behandlungsende) wurde keine weitere Abnahme der Lymphozytenzahl verzeichnet. In Woche 16 der Behandlung wiesen 13/175 (7,4 %) der Patienten Lymphozytenwerte von unter $0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) auf. Bei den Besuchen zur Nachbeobachtung wurden nur dann Blutproben für die Bestimmung sicherheitsrelevanter Laborparameter entnommen, wenn beim vorhergegangenen Besuch Anomalien festgestellt worden waren. In der behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase wurden 6 Monate nach Behandlungsende bei 1/29 (3,5 %) der Patienten und 12 Monate nach Behandlungsende bei 0/28 (0 %) der Patienten Lymphozytenwerte von unter $0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) festgestellt. 12 Monate nach Behandlungsende hatten 3/28 (10,7 %) der Patienten Lymphozytenwerte von unter $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/Mikroliter), d. h. 3/279 (1,1 %) der Patienten, die eine Behandlung mit Skilarence begonnen hatten. Bei der Gesamtleukozytenzahl zeigte sich ein Rückgang in Behandlungswoche 12. Der Wert erhöhte sich langsam wieder in Woche 16 (Behandlungsende). 12 Monate nach Behandlungsende lagen die Werte bei allen Patienten über $3,0 \times 10^9/l$ (entspricht 3000/Mikroliter).

Bereits in Woche 3 wurden vorübergehend erhöhte Mittelwerte der Eosinophilen beobachtet, die ihren Höhepunkt in Woche 5 und 8 erreichten und in Woche 16 wieder bei den Baseline-Werten lagen.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes zoster	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie Leukopenie Eosinophilie Leukozytose Akute lymphatische Leukämie* Irreversible Panzytopenie*	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Sehr selten Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verringerter Appetit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Parästhesie Schwindel* Progressive multifokale Leukenzephalopathie	Häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Flush-Symptomatik	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Abdominale Distension Bauchschmerzen Übelkeit Erbrechen Dyspepsie Obstipation Abdominelle Missempfindung Flatulenz	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem Brennendes Gefühl auf der Haut Pruritus Allergische Hautreaktion	Häufig Häufig Häufig Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie Nierenversagen Fanconi-Syndrom*	Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue Hitzegefühl Asthenie	Häufig Häufig Häufig
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzymwerte Erhöhte Serumkreatininwerte	Häufig Gelegentlich

* Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Fumaderm berichtet worden sind, einem ähnlichen Arzneimittel, das Dimethylfumarat zusammen mit anderen Fumarsäureestern enthält.
** Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden

Empfehlungen zur Überwachung und zum klinischen Management von hämatologischen Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 aufgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung angezeigt. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX07

Wirkmechanismus

Die entzündungshemmenden und immunmodulierenden Wirkungen von Dimethylfumarat und seinem Metaboliten Monomethylfumarat sind nicht vollständig geklärt; jedoch wird angenommen, dass sie hauptsächlich auf der Wechselwirkung mit dem intrazellulär reduzierten Glutathion von Zellen beruhen, die direkt mit der Pathogenese von Psoriasis zusammenhängen. Die Wechselwirkung mit Glutathion führt zu einer Hemmung der Translokation in den Nukleus wie auch der transkriptionellen Aktivität des nukleären Transkriptionsfaktors NF-κB (NF-κB = nuclear factor ‚kappa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells).

Als Hauptaktivität von Dimethylfumarat und Monomethylfumarat wird ein immunmodulatorischer Effekt angenommen, der zu einer Verschiebung bei den T-Helferzellen (Th) vom Th1- und Th17-Profil zu einem Th2-Phänotypen führt. Die Produktion inflammatorischer Zytokine ist vermindert, einhergehend mit einer Induktion proapoptotischer Ereignisse, einer Hemmung der Keratinozytenproliferation, einer reduzierten Expression von Adhäsionsmolekülen und einer Verringerung des Entzündungsinfiltrats in den psoriatischen Plaques.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skilarence wurden in einer doppelblinden, dreiarmligen, placebo- und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie (1102) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris untersucht. 704 Patienten erhielten randomisiert Skilarence, ein aktives Vergleichspräparat (Fumaderm, ein Kombinationsprodukt mit demselben Gehalt an Dimethylfumarat plus 3 Ethylhydrogenfumaratsalze), und Placebo im Verhältnis 2 : 2 : 1. Die Patienten begannen die Behandlung mit Tabletten, die entweder 30 mg/Tag Dimethylfumarat oder Placebo enthielten. Die Dosis wurde in beiden aktiven Behandlungsarmen auf ein Maximum von 720 mg/Tag titriert, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Bei Behandlungserfolg vor Erreichen der Höchstdosis von 720 mg/Tag Dimethylfumarat war keine weitere Dosissteigerung notwendig und die Dosis wurde langsam auf eine individuelle Erhaltungsdosis gesenkt. Bei individueller Unverträglichkeit gegenüber der erhöhten Dosis in den Wochen 4 bis 16 kehrte der betreffende Patient zur letzten Dosis zurück, die er seit Beginn von Woche 4 vertragen hatte. Diese wurde dann bis zum Behandlungsende (Woche 16) aufrechterhalten. Die Patienten erhielten die Behandlung bis zu 16 Wochen lang und wurden nach Ende der Behandlung über 12 Monate nachbeobachtet.

Die demografischen und Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die meisten der 699 Patienten waren Kaukasier (99 %) und männlich (65 %); das Durchschnittsalter lag bei 44 Jahren. Der Großteil der Patienten (91 %) war unter 65 Jahre alt. Die meisten Patienten litten an mittelschwerer Psoriasis, basierend auf dem bei Baseline erhobenen PASI-Wert (*Psoriasis Area and Severity Index*) und der Beurteilung des Gesamtschweregrades der Erkrankung durch den Arzt (*Physician’s Global Assessment*, PGA). Der mittlere PASI-Wert bei Baseline lag bei 16,35 und 60 % der Patienten wurden gemäß PGA als mittelschwer eingestuft. Die Mehrzahl der Patienten gab basierend auf dem Lebensqualitätsindex Dermatologie (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) an, dass die Psoriasis eine „sehr große“ bzw. „extrem große“ Auswirkung auf ihr Leben habe, wobei der mittlere DLQI-Wert bei 11,5 lag.

Nach 16 Behandlungswochen erwies sich Skilarence – basierend auf einem PASI 75 und PGA-Wert „klares Hautbild“ bzw. „beinahe klares Hautbild“ – als überlegen gegenüber Placebo (p < 0,0001) und – basierend auf einem PASI 75 – als nicht unterlegen (anhand einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 15%) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat (p < 0,0003).

Siehe Tabelle auf Seite 5.

Beim Wirksamkeitseindpunkt einer mittleren, prozentualen Veränderung des PASI-Wertes gegenüber der Baseline gab es die Tendenz eines klinischen Ansprechens auf Skilarence bereits in Woche 3 (-11,8%). Dieses wurde bis Woche 8 (-30,9%) statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo. Eine

Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit nach einer 16-wöchigen Behandlung in Studie 1102

Beurteilung	Skilarence N = 267	Placebo N = 131	Fumaderm N = 273
Prüfung auf Überlegenheit vs. Placebo			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-Wert	< 0,0001 ^a	< 0,0001 ^a	
Zweiseitiges 99,24%-KI	10,7; 33,7 ^a	13,5; 36,6 ^a	
PGA-Wert „klares Hautbild“ oder „beinahe klares Hautbild“, n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
p-Wert	< 0,0001 ^a	< 0,0001 ^a	
Zweiseitiges 99,24%-KI	9,0; 31,0 ^a	13,3; 35,5 ^a	
	Skilarence N = 267		Fumaderm N = 273
Nichtunterlegenheit von Skilarence vs. Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
p-Wert		0,0003 ^b	
Einseitiges 97,5%-KI bei Wiederholungsbestimmung (unterer Grenzwert)		-11,6 ^b	
PGA-Wert „klares Hautbild“ oder „beinahe klares Hautbild“, n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
p-Wert		0,0007 ^b	
Einseitiges 97,5%-KI bei Wiederholungsbestimmung (unterer Grenzwert)		-13,0 ^b	

Fumaderm = Aktiver Komparator, ein Kombinationsarzneimittel mit demselben Gehalt an Dimethylfumarat plus 3 Ethylhydrogenfumaratsalze; KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit vorliegenden Daten; N = Anzahl der Patienten in der Population; PASI = *Psoriasis Area Severity Index*; PGA = globale Einschätzung durch den Arzt;

^a Überlegenheit von Skilarence vs. Placebo mit einer Differenz von 22,2% bzgl. PASI 75 und von 20,0% bzgl. des PGA-Werts „klares Hautbild“ oder „beinahe klares Hautbild“, Überlegenheit von Fumaderm vs. Placebo mit einer Differenz von 25,0% bzgl. PASI 75 und von 24,4% bzgl. des PGA-Werts „klares Hautbild“ oder „beinahe klares Hautbild“; ^b Nichtunterlegenheit von Skilarence vs. Fumaderm mit einer Differenz von -2,8% bzgl. PASI 75 und von -4,4% bzgl. des PGA-Werts „klares Hautbild“ oder „beinahe klares Hautbild“.

weitere Verbesserung trat bis Woche 16 (-50,8%) auf.

Der Nutzen der Behandlung mit Skilarence bestätigte sich auch in den von den Patienten selbst wahrgenommenen Verbesserungen ihrer Lebensqualität. In Woche 16 wiesen Patienten, die Skilarence erhielten, einen geringeren mittleren DLQI-Wert im Vergleich zu Placebo auf (5,4 gegenüber 8,8).

2 Monate nach Behandlungsende wurde überprüft, ob es zum Rebound (definiert als Verschlechterung des PASI-Anfangswerts um $\geq 125\%$) gekommen ist, und es zeigte sich, dass ein Rebound kein klinisch relevantes Phänomen der Behandlung mit Fumarsäureestern darstellt; ein Wiederanstieg wurde nur bei wenigen Patienten dokumentiert (Skilarence 1,1% und aktives Vergleichsprodukt 2,2% im Vergleich zu 9,3% in der Placebogruppe).

Aktuell liegen keine Daten zur Langzeitwirksamkeit von Skilarence vor. In den pharmakokinetischen und klinischen Studien zeigte sich jedoch, dass die systemische Exposition, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Skilarence mit dem aktiven Dimethylfumarat-haltigen Vergleichsarzneimittel vergleichbar waren. Daher kann erwartet werden, dass auch die Langzeitwirksamkeit von Skilarence mit Dimethylfumarat-haltigen Produkten vergleichbar ist. Die Erhaltung der Langzeitwirksamkeit ist für andere Dimethylfumarat-haltige Produkte gut beschrieben. Daher ist davon auszugehen, dass der mit Skilarence beobachtete Behandlungsnutzen nach 16 Wochen bei Patienten erhalten bleibt, die langfristig – mindestens 24 Monate – behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Skilarence eine Freistellung von der Ver-

pflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für Psoriasis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme kann Dimethylfumarat nicht im Plasma nachgewiesen werden, da es durch Esterasen schnell zu seinem aktiven Metaboliten Monomethylfumarat hydrolysiert wird. Nach der Einnahme einer einzelnen Skilarence 120 mg Tablette durch gesunde Probanden erreichte Monomethylfumarat Höchstkonzentrationen im Plasma von etwa 1325 ng/ml und 1311 ng/ml in nüchternem Zustand bzw. nach Nahrungsaufnahme. Die Einnahme von Skilarence zusammen mit Nahrung verzögerte die t_{max} von Monomethylfumarat von 3,5 auf 9,0 Stunden.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Monomethylfumarat liegt bei etwa 50%. Dimethylfumarat zeigt keine Bindungsaffinität an Serumproteine, was vermutlich zusätzlich zu seiner schnellen Elimination aus dem Kreislauf beiträgt.

Biotransformation

Die Biotransformation von Dimethylfumarat erfolgt ohne Beteiligung von Cytochrom-P450-Isoenzymen. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Monomethylfumarat in der therapeutischen Dosis keines der Cytochrom-P450-Isoenzyme hemmt oder induziert. Es ist weder ein Substrat noch ein Inhibitor von P-Glykoprotein und kein Inhibitor der häufigsten Membrantransportproteine.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Hydrolyse von Dimethylfumarat zu Monomethylfumarat bei einem pH-Wert von 8 (pH im Dünndarm) schnell erfolgt, nicht jedoch bei einem pH-Wert von 1 (pH im Magen). Ein Teil des gesamten Dimethylfumarats wird durch Esterasen gespalten oder im alkalischen Milieu des Dünndarms hydrolysiert. Weitere Studien haben gezeigt, dass Dimethylfumarat (und in geringerem Maße Monomethylfumarat) teilweise mit reduziertem Glutathion reagiert und ein Glutathion-Addukt bildet. Diese Addukte wurden in tierexperimentellen Studien in der Darmschleimhaut von Ratten und in geringerem Maße im Portalvenenblut nachgewiesen. Unkonjugiertes Dimethylfumarat lässt sich jedoch nach oraler Verabreichung nicht im Plasma von Tieren oder psoriatischen Patienten nachweisen. Unkonjugiertes Monomethylfumarat hingegen ist im Plasma nachweisbar. Eine Metabolisierung findet außerdem durch Oxidation über den Tricarbonsäurezyklus (Citratzyklus) statt, wobei Kohlendioxid und Wasser entstehen.

Elimination

Das durch die Metabolisierung von Monomethylfumarat entstandene CO₂ wird über die Atemluft ausgeschieden. Dieses stellt den primären Eliminationsweg dar. Nur geringe Mengen an Monomethylfumarat werden über Urin oder Stuhl ausgeschieden. Der Anteil an Dimethylfumarat, der mit Glutathion reagiert und ein Glutathion-Addukt bildet, wird im Weiteren zu seiner Mercaptursäure verstoffwechselt, die dann über den Urin ausgeschieden wird.

Die ersichtliche terminale Eliminationshalbwertszeit von Monomethylfumarat beträgt ungefähr 2 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Trotz der großen Unterschiede zwischen den Probanden erwies sich die anhand von

AUC und C_{max} gemessene Exposition nach der Gabe einer Einzeldosis von 4 Tabletten zu je 30 mg Dimethylfumarat (Gesamtdosis 120 mg) und 2 Tabletten zu je 120 mg Dimethylfumarat (Gesamtdosis 240 mg) generell als dosisproportional.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Da die Eliminierung über die Nieren eine untergeordnete Rolle bei der Gesamtklearance aus dem Plasma spielt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Nierenfunktionsstörung die pharmakokinetischen Eigenschaften von Skilarence beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Da Dimethylfumarat durch Esterasen und das alkalische Milieu im Dünndarm ohne Beteiligung von Cytochrom P450 verstoffwechselt wird, ist kein Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Exposition zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität, lassen nicht-klinische Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxikologie

In präklinischen Studien wurde die Niere als hauptsächlichliches Zielorgan von Toxizität identifiziert. Die Nierenbefunde bei Hunden umfassten eine minimale bis mäßige tubuläre Hypertrophie, eine erhöhte Inzidenz und schwere tubuläre Vakuolisierung und eine minimale bis leichte tubuläre Degeneration, die als toxikologisch relevant erachtet wurden. Als NOAEL (*no-observed-adverse-effect-level*, die höchste Konzentration ohne Auftreten von Nebenwirkungen) wurde nach 3 Behandlungsmonaten eine Dosis von 30 mg/kg/Tag ermittelt, was beim Menschen bzgl. des AUC-Wertes dem 2,9-Fachen und bzgl. des C_{max} -Wertes dem 9,5-Fachen der systemischen Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis (720 mg/Tag) entspricht.

Reproduktionstoxizität

Es wurden weder Studien zur Fertilität noch zur prä- bzw. postnatalen Entwicklung mit Skilarence durchgeführt.

Während der Studie zur Entwicklung von Embryos/Föten bei Ratten beeinflusste die maternale Verabreichung von Dimethylfumarat nicht das Körpergewicht der Föten und führte zu keinen Fehlbildungen. Es gab jedoch eine erhöhte Anzahl von Föten mit den Variationen „überzähliger Leberlappen“ und „abnorme Stellung des Darmbeins“ bei maternal toxischen Dosen. Die NOAEL für die maternale und die embryo-fötale Toxizität lag bei 40 mg/kg/Tag, was beim Menschen bzgl. des AUC-Wertes dem 0,2-Fachen und bzgl. des C_{max} -Wertes dem 2,0-Fachen der systemischen Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis (720 mg/Tag) entspricht.

Es hat sich gezeigt, dass Dimethylfumarat bei Ratten über die Plazentamembran in das fetale Blut gelangt.

Kanzerogenität

Mit Skilarence wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt. Auf der Grundlage vorliegender Daten, die darauf hinweisen, dass Fumarsäureester möglicherweise die mit der Entstehung von Nierentumoren zusammenhängenden Zellpfade aktivieren, kann eine potenzielle tumorerezeugende Aktivität exogen verabreichten Dimethylfumarats auf die Nieren nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Skilarence 30 mg und 120 mg magensaftresistente Tabletten

Kern

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Skilarence 30 mg magensaftresistente Tabletten

Beschichtung

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1)
Talkum
Triethylcitrat
Titandioxid (E171)
Simeticon

Skilarence 120 mg magensaftresistente Tabletten

Beschichtung

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1)
Talkum
Triethylcitrat
Titandioxid (E171)
Simeticon
Indigocarmin (E132)
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Skilarence 30 mg magensaftresistente Tabletten

42, 70 und 210 magensaftresistente Tabletten in PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen.

Skilarence 120 mg magensaftresistente Tabletten

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 und 400 magensaftresistente Tabletten in PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23.06.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

02/2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
D-21465 Reinbek
Tel: (040) 7 27 04-0
Fax: (040) 7 27 04-329
info@almirall.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt