

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 maagsapresistente tabletten

Elke maagsapresistente tablet bevat 30 mg dimethylfumaraat.

*Hulpstof met bekend effect*

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

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

Elke maagsapresistente tablet bevat 120 mg dimethylfumaraat.

*Hulpstof met bekend effect*

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 maagsapresistente tabletten

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

Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

Blaauwe, 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 van Skilarence wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een lage initiële dosis met daarna geleidelijke verhogingen. In de eerste week wordt eenmaal daags een dosis van 30 mg ingenomen (1 tablet 's avonds). In de tweede week wordt tweemaal daags een dosis van 30 mg ingenomen (1 tablet 's morgens en 1 's avonds). In de derde week wordt driemaal daags een dosis van 30 mg ingenomen (1 tablet 's morgens, 1 's middags en 1 's avonds). Vanaf de vierde week wordt de behandeling overgeschakeld naar een dosis van 120 mg in de vorm van slechts 1 tablet 's avonds. Deze dosis wordt dan verhoogd met 1 tablet van 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 (zes tabletten van 120 mg).

Week	Aantal tabletten			Totale dagelijkse dosis (mg) dimethylfumaraat
	Ochtend	Middag	Avond	
<b>Skilarence 30 mg</b>				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
<b>Skilarence 120 mg</b>				
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 kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar met Skilarence bij een pediatrische populatie.

#### *Wijze van toediening*

Voor oraal gebruik.

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 moet een actueel compleet bloedbeeld (inclusief differentiële bloedtelling en bloedplaatjestelling) beschikbaar zijn. De behandeling mag niet worden opgestart als de leukopenie lager is dan  $3,0 \times 10^9/l$ , de lymfopenie lager dan  $1,0 \times 10^9/l$  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 worden gestopt bij niveaus lager dan  $3,0 \times 10^9/l$ .

#### *Lymfopenie*

Indien het aantal lymfocyten daalt onder  $1,0 \times 10^9/l$ , maar  $\geq 0,7 \times 10^9/l$  is, moet maandelijks het bloed gecontroleerd worden totdat de waarden opnieuw  $1,0 \times 10^9/l$  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  $0,7 \times 10^9/l$ , moet het bloedonderzoek herhaald worden en als bevestigd is dat de waarden onder  $0,7 \times 10^9/l$  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 pas opgestart moet worden zodra de infectie verdwenen is. Als een patiënt een infectie krijgt tijdens de behandeling, 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 dit geneesmiddel krijgen, moeten worden geadviseerd om de symptomen van een infectie aan een arts te melden.

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

Gevalen 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 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. Het geneesmiddel 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 en door de maagsapresistente tablet(ten) in te nemen met voedsel (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

#### Nierfunctie

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) (zie rubriek 4.8). 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 creatinewaarden 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 (zie rubriek 4.8). 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 (zie rubriek 4.2).

#### Flushing (opvliegers)

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

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

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

##### *Natrium*

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

## 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 moet gelijktijdig gebruik van andere fumaarzuurderivaten (topische of systemische) worden vermeden.

Een gelijktijdige therapie met nefrotxische stoffen (zoals methotrexaat, ciclosporine, aminoglycosiden, diuretica, niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (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 volumepercent alcohol) moet worden vermeden omdat dit kan leiden tot een hogere oplosnelheid 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 het geneesmiddel 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. In geval van maag- en darmproblemen die de effectiviteit van orale anticonceptiva kunnen verminderen, zijn aanvullende anticonceptiemethoden noodzakelijk (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

Skilarence kan 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 met Skilarence zijn waargenomen, zijn gastro-intestinale voorvallen, gevolgd door opvliegers en lymfopenie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Hier volgt een lijst van bijwerkingen die optraden bij patiënten die behandeld werden met Skilarence tijdens de klinische ontwikkeling van het geneesmiddel, ervaringen van na het op de markt brengen ervan 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 ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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 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).

De enige bijwerkingen die bij >5% van de patiënten tot staking van de behandeling hebben geleid, waren gastro-intestinale bijwerkingen. Raadpleeg rubriek 4.4 voor controleaanbevelingen en de klinische behandeling van bijwerkingen.

#### *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  $1,0 \times 10^9/l$ . 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 lymfocytenwaarden  $<0,7 \times 10^9/l$  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 lymfocytenwaarden waargenomen van  $<0,7 \times 10^9/l$  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 lymfocytenwaarden lager dan  $1,0 \times 10^9/l$ , 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  $3,0 \times 10^9/l$ .

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:

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **Nederland**

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 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: Immunosuppressiva, overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX07

#### *Werkingmechanisme*

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- $\kappa$ B).

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 N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
<b>Superioriteit testen vs. placebo</b>			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-waarde	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
Tweezijdige 99,24% BI	10,7, 33,7 <sup>a</sup>	13,5, 36,6 <sup>a</sup>	
PGA-score 'schoon' of 'bijna schoon', n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
p-waarde	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
Tweezijdige 99,24% BI	9,0, 31,0 <sup>a</sup>	13,3, 35,5 <sup>a</sup>	
	<b>Skilarence N=267</b>	<b>Fumaderm N=273</b>	
<b>Non-inferioriteit van Skilarence vs. Fumaderm</b>			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	110 (40,3)	
p-waarde		0,0003 <sup>b</sup>	
Eenzijdige 97,5% herhaalde BI (onderlimiet)		-11,6 <sup>b</sup>	
PGA-score schoon of bijna schoon, n (%)	88 (33,0)	102 (37,4)	
p-waarde		0,0007 <sup>b</sup>	
Eenzijdige 97,5% herhaalde BI (onderlimiet)		-13,0 <sup>b</sup>	

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; <sup>a</sup>=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; <sup>b</sup> 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).

Behoud van werkzaamheid is waargenomen tijdens langdurige behandeling met producten die dimethylfumaraat bevatten. In de farmacokinetische en klinische onderzoeken bleken de systemische blootstelling, werkzaamheid en veiligheid van Skilarence 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.

### 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 pediatrie patiënten met psoriasis (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  $t_{max}$  van monomethylfumaraat van 3,5 tot 9,0 uur.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding van monomethylfumaraat is ongeveer 50%. Dimethylfumaraat vertoont geen bindingsaffiniteit aan serum-eiwitten 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 CO<sub>2</sub> 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  $C_{max}$  over het algemeen dosisafhankelijk na een enkelvoudige toediening van 4 x 30 mg dimethylfumaraatabletten (totale dosis van 120 mg) en 2 x 120 mg dimethylfumaraatabletten (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  $C_{max}$ -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  $C_{max}$ -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 120 mg maagsapresistente tabletten

##### Kern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Croscarmellose natrium  
Colloidaal watervrij silica  
Magnesiumstearaat

#### Skilarence 30 mg maagsapresistente tabletten

##### Omhuiling

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)  
Talk  
Tri-ethylcitraat  
Titaniumdioxide (E171)  
Simeticon

#### Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

##### Omhuiling

Methacrylzuur-ethylacrylaatscopolymeer (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 maagsapresistente tabletten

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

### Skilarence 120 mg maagsapresistente tabletten

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  
Datum van laatste verlenging: 21 februari 2022

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024

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