

THERAPIE- MANAGEMENT

INFORMATIONEN
FÜR DEN
BEHANDELNDEN
ARZT



Skilarence®

Dimethylfumarat

Das Dimethylfumarat für die **Psoriasis-Therapie**

 **almirall**
feel the science

www.almirallmed.de

Inhaltsverzeichnis

Skilarence® , ein Fumarsäureester stellt sich vor	3
Skilarence® (Dimethylfumarat)	3
Pharmakologie der Fumarsäureester	3
Pharmakokinetik	3
Anwendung von Skilarence®	4
Dosierung	4
Erhaltungsdosis	5
Wirkverlauf und Wirkeintritt	5
Gegenanzeigen	5
Management möglicher Nebenwirkungen unter Skilarence®	6
Gastrointestinale Beschwerden	7
Management der Flush-Symptomatik	7
Laborkontrollen und der Umgang mit Laborwertveränderungen	8
Leukopenien und Lymphopenien	8–9
Eosinophilie	9
Nierenfunktionsstörungen und Fanconi Syndrom	10
Leberfunktionsstörungen	10
Kombinationsmöglichkeiten	11
Wechselwirkungen	11


Skilarence® – ein Fumarsäureester stellt sich vor

Skilarence® (Dimethylfumarat)

Skilarence® ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.¹

Skilarence® Tabletten enthalten den Wirkstoff Dimethylfumarat (DMF) und liegen in zwei Wirkstärken vor:

 **Skilarence® 30mg** sind weiße, runde, bikonvexe, magensaftresistente Tabletten, die **30mg Dimethylfumarat** enthalten.

 **Skilarence® 120mg** sind blaue, runde, bikonvexe, magensaftresistente Tabletten die **120mg Dimethylfumarat** enthalten.

Pharmakologie der Fumarsäureester

Die Substanzklasse der Fumarsäureester (häufig auch als „Fumarate“ bezeichnet), leitet sich von der gleichnamigen Fumarsäure, einer ungesättigten Dicarbonsäure ab. Beim Menschen kommt die unveresterte Fumarsäure physiologisch vor, bspw. als Zwischenprodukt des Citratzyklus.

Fumarate werden seit vielen Jahren, häufig in Form eines Gemisches aus verschiedenen Fumarsäureestern, zur systemischen Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis angewendet.^{2,3} Die wirksamkeitsbestimmende Komponente der Fumarsäureester ist Dimethylfumarat (DMF) und dessen Metabolite.²⁻⁴

DMF wirkt immunmodulierend und antientzündlich.^{1,4} Auf molekularer Ebene ist der Wirkmechanismus jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt. Man geht heute davon aus, dass die pharmakologische Wirkung von DMF über mehrere Mechanismen vermittelt wird.^{2,3} Von zentraler Bedeutung dürfte die Wirksamkeit von DMF auf dendritische Zellen sein. Experimentelle Studien zeigen z.B., dass DMF durch eine Interaktion mit dem intrazellulären Glutathion-System, die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-12 und IL-23 in dendritischen Zellen unterdrückt. Hierdurch wird das zentrale der Psoriasis zugrunde liegende Entzündungsgeschehen beeinflusst und die proentzündliche Th17- und Th1-Immunantwort gehemmt.⁶

Pharmakokinetik

























Dimethylfumarat wird über Esterasen und mittels Hydrolyse zu Monomethylfumarat und Fumarsäure gespalten. Der weitere Abbau erfolgt anteilig über den Citratzyklus zu CO₂ und Wasser. Ein anderer Teil des Dimethylfumarats und seiner Metabolite bildet mit Glutathion Addukte, die nach weiterer Verstoffwechslung über die Niere und den Faeces ausgeschieden werden. Am Metabolismus von Dimethylfumarat sind keine Isoenzyme des Cytochrom-P450 Systems (CYP-450) beteiligt.^{1,2}

Anwendung von Skilarence®

Dosierung

Für eine bestmögliche Verträglichkeit sollte die Behandlung mit Skilarence® 30 mg begonnen werden. Die Tabletten sollten immer mit ausreichend Flüssigkeit (ca. 250 ml) und zu einer Mahlzeit oder unmittelbar danach eingenommen werden. Die Dimethylfumaratdosis wird im Laufe der Therapie langsam weiter gesteigert. Die Dosissteigerung sollte immer unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit erfolgen.^{1,2,4}

In der ersten Behandlungswoche wird täglich eine Tablette Skilarence® 30 mg (30 mg DMF) abends eingenommen. In der zweiten Behandlungswoche wird die Dosis auf 60 mg DMF täglich gesteigert: Eine Tablette morgens und eine Tablette abends. In der dritten Behandlungswoche wird jeweils eine Tablette morgens, mittags und abends eingenommen, die tägliche DMF-Dosis beträgt somit 90 mg in Woche 3 der Behandlung.

Skilarence® 30 mg				Skilarence® 120 mg					
Einnahmezeit	Wo. 1	Wo. 2	Wo. 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7	Woche 8	Woche 9
morgens 									
mittags 									
abends 									
	Tagesdosis insgesamt (mg)			Tagesdosis insgesamt (mg)					
	30 mg	60 mg	90 mg	120 mg	240 mg	360 mg	480 mg	600 mg	720 mg

In der vierten Behandlungswoche wird die tägliche Dosis auf 120 mg DMF gesteigert. Hierzu wird die Therapie auf Skilarence® 120 mg, 1 Tablette abends umgestellt. Die tägliche Dosis DMF wird anschließend orientierend an dem abgebildeten Schema bis zum Abklingen der Hautreaktionen weiter gesteigert. Das Erreichen der Maximaldosis von 720 mg ist jedoch nicht in jedem Fall für eine erfolgreiche Therapie erforderlich. Sollten die Hautreaktionen vor Erreichen der Höchstdosis abklingen, ist eine weitere Dosissteigerung nicht erforderlich.^{1,2}

Die Aufdosierung sollte immer unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Wird eine Dosissteigerung durch den Patienten nicht vertragen, sollte eine langsamere Aufdosierung erfolgen und bei Bedarf die Dosis vorübergehend auf die zuletzt vertragene Dosis gesenkt werden.¹⁻³ Eine erneute langsame Steigerung der Dosis sollte erst erwogen werden, wenn die Verträglichkeit gut ist und eine weitere Steigerung der Dosis aus Gründen der Wirksamkeit erforderlich erscheint.

Erhaltungsdosis

Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Wirkung, kann die Dosierung von Skilarence® schrittweise auf die individuell zu bestimmende Erhaltungsdosis reduziert werden.^{1,2}





Für Skilarence® liegen noch keine Erfahrungen zur langfristigen Erhaltungsdosis vor. Erkenntnisse zur Anwendung anderer DMF-haltiger Fumarsäureester-Formulierungen legen nahe, dass die Erhaltungsdosis im Mittel bei ca. 2-4 Tabletten am Tag liegen dürfte.^{2,7-9}

Wirkverlauf und Wirkeintritt

Eine erste Besserung des Hautzustandes unter Fumarsäureestern wie Skilarence® (Dimethylfumarat) ist frühestens nach ca. 3, in der Regel nach ca. 6 Wochen zu beobachten.^{1,2,11} Für Skilarence® liegen bislang Erfahrungen zur Behandlung über 16 Wochen vor. Unter Berücksichtigung der Studiendaten zur langfristigen Anwendung anderer DMF-haltiger Fumarsäureester-Formulierungen kann man davon ausgehen, dass die Wirkung auch in den darauf folgenden Wochen weiter zunimmt.^{2,7,8,18} Die endgültige Beurteilung des Behandlungserfolgs einer Therapie mit Fumarsäureestern sollte aufgrund des Wirkverlaufs gemäß Leitlinie erst bis zu 24 Wochen nach Beginn der Behandlung erfolgen.⁵

Wenn erforderlich, kann die Therapie mit Skilarence® spontan beendet werden, ein Rebound-Phänomen nach Absetzen wurde nur in Einzelfällen beobachtet.^{1,11} Auch nach Einschätzung der Leitlinie treten Rebound-Phänomene oder pustulöse Exazerbationen nach Absetzen einer Fumarat-Behandlung praktisch nicht auf.

Gegenanzeigen

-  Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
-  Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
-  Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
-  Schwangerschaft und Stillzeit

Management möglicher Nebenwirkungen unter Skilarence®

Mögliche Nebenwirkungen gemäß Fachinformation Skilarence® sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

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

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

Bitte beachten Sie die aktuelle Fachinformation.

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden wie bspw. Diarrhö, Blähungen, Oberbauchschmerzen oder Übelkeit treten insbesondere in den ersten acht bis zwölf Wochen der Behandlung mit Skilarence® auf.^{1,5}

Für Skilarence® liegen bislang Erfahrungen zur Behandlung über 16 Wochen vor. Erfahrungen mit anderen DMF-haltigen Fumarsäureester-Formulierungen zeigen, dass gastrointestinale Nebenwirkungen unter Fumaraten üblicherweise transient sind und im weiteren Therapieverlauf zurückgehen.^{2,3}

Im Falle von gastrointestinalen Beschwerden unter der Therapie mit Fumarsäureestern sollten folgende Maßnahmen erwogen werden:^{1-3,11}

- Eine langsamere Dosissteigerung, angepasst an die individuelle Verträglichkeit.
- Eine vorübergehende Dosisreduktion auf die letzte vertragene Dosis.
- Die Einnahme der Tabletten sollte stets mit ausreichend Flüssigkeit (1 Glas, ca. 250 ml) und zu einer Mahlzeit oder unmittelbar danach erfolgen.
- Gemäß Expertenempfehlung kann die Einnahme zusammen mit Milchprodukten bei einigen Patienten dazu beitragen, die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern.^{2,3}

Patienten sollten vor Therapiebeginn über mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen und den Umgang hiermit aufgeklärt werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Skilarence® umfassen:

Gastrointestinale Beschwerden

Flush

Lymphopenie und Leukopenie

Management der Flush-Symptomatik

Wie unter anderen Fumarsäureestern, kann es auch unter Skilarence® zu einer Flush-Symptomatik kommen.^{1,7,11,12} Diese äußert sich in Form einer anfallartigen Hautrötung, die vorwiegend im Gesicht auftritt und mit einem ausgeprägten Hitzegefühl und ggf. auch Kopfschmerzen einhergehen kann.

Flush tritt vorwiegend in den ersten Behandlungswochen auf. Im weiteren Behandlungsverlauf geht die Häufigkeit des Auftretens von Flush üblicherweise deutlich zurück.^{1,2}

Die Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten (ASS) kurz vor der Anwendung von Fumaraten kann helfen, die Flush-Symptomatik unter der Therapie mit Fumarsäureestern zu vermindern.^{2,12,13}

Eine vorübergehende Dosisreduktion kann zudem erwogen werden.

Laborkontrollen und der Umgang mit Laborwertveränderungen

Unter der Behandlung mit Skilarence® kann es zu Laborwertveränderungen kommen, die das Blutbild, die Nieren- oder Leberfunktion betreffen.

Vor Beginn der Behandlung mit Skilarence® muss ein aktuelles großes Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl) vorliegen und eine Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion sowie des Urinstatus erfolgen. Während der Therapie erfolgt bei unauffälligen Laborbefunden eine dreimonatliche Kontrolle dieser Parameter. Nachfolgende Tabelle 2 fasst die unter der Behandlung mit Skilarence® empfohlenen Laborkontrollen und Handlungsempfehlungen bei Laborwertveränderungen zusammen.

Tabelle 2

Laborwertkontrollen unter Therapie	Alle 3 Monate	Laborwertveränderung	Maßnahme
Lymphozyten	✓	< 1.000 Zellen/Mikroliter und ≥ 700 Zellen/Mikroliter	Monatliche Kontrolle (bis Werte in zwei aufeinanderfolgenden Tests wieder auf ≥ 1.000 Zellen/Mikroliter ansteigen)
		< 700 Zellen/Mikroliter	Behandlungsstopp (Wenn der Laborwert durch einen zweiten Test bestätigt wurde)
Leukozyten	✓	< 3.000 Zellen/Mikroliter	Behandlungsstopp
Leberenzyme	✓	Bei klinisch relevanten Laborwertveränderungen	Dosisreduktion oder Behandlungsstopp erwägen
Nierenfunktion und Urinstatus			

Lymphozyten und Leukozyten werden im Rahmen eines großen Blutbildes einschließlich Differentialblutbild erfasst. Vor Therapiebeginn wird zusätzlich die Thrombozytenanzahl bestimmt. Voraussetzung für Behandlungsbeginn: ≥ 1.000 Lymphozyten/Mikroliter und ≥ 3.000 Leukozyten/Mikroliter, ferner Ausschluss schwerer Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Die Angaben gemäß Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Leukopenien und Lymphopenien

Unter der Behandlung mit Skilarence® treten sehr häufig Lymphopenien und Leukopenien auf. In den meisten Fällen sind diese jedoch nur mild ausgeprägt. Nach Absetzen von Skilarence® normalisieren sich die Leuko- und Lymphozytenwerte i. A. wieder. Vor Therapiebeginn mit Skilarence® und anschließend im Abstand von 3 Monaten (bei unauffälligen Lymphozytenwerten) sollen die Lymphozyten und Leukozyten mittels Differentialblutbild kontrolliert werden. Der Umgang mit möglichen Laborwertveränderungen ist nachfolgend dargestellt:

Bei Vorliegen einer Lymphopenie mit Werten < 1.000 Zellen/Mikroliter sollte keine Behandlung begonnen werden. Wenn die Lymphozytenzahl während der Behandlung auf unter < 1.000 Zellen/Mikroliter fällt, aber ≥ 700 Zellen/Mikroliter ist, sollten die Blutwerte monatlich kontrolliert werden, bis sie bei zwei aufeinander folgenden Blutuntersuchungen wieder auf mindestens 1.000 Zellen/Mikroliter angestiegen sind.

Ab diesem Zeitpunkt kann die Blutkontrolle wieder alle 3 Monate erfolgen. Wenn die Lymphozytenzahl auf unter 700 Zellen/Mikroliter fällt, muss die Blutuntersuchung wiederholt werden. Wenn sich dabei bestätigt, dass der Wert unter 700 Zellen/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.

Wird vor oder unter der Therapie mit Skilarence® eine Leukopenie mit Werten unter 3.000 Zellen/Mikroliter festgestellt, darf die Therapie nicht begonnen bzw. muß die Therapie abgebrochen werden.¹

Berechnung der Absolutwerte von Lymphozyten

Mitunter erfolgt die Angabe der Lymphozyten auf dem Laborbefund in Prozent. In diesem Fall kann die absolute Lymphozytenzahl leicht gemäß folgender Formel berechnet werden:
Absoluter Wert der Lymphozyten = Leukozyten x Anteil der Lymphozyten [%] / 100

Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)

Unter der Behandlung mit Fumarsäureestern sind einzelne Fälle einer progressiven multifokalen Leukencephalopathie (PML) beschrieben worden. Die PML stellt eine sehr seltene opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems dar, die durch Infektion mit dem John-Cunningham-Virus (JC-Virus) ausgelöst wird und zu bleibender Behinderung oder dem Tod führen kann. Neben verschiedenen Grunderkrankungen, wie z.B. Leukämie oder AIDS, stellt die Behandlung mit einigen immunsuppressiven und immunmodulierenden Arzneimitteln einen Risikofaktor für das Auftreten einer PML dar.^{1, 5, 14}

Eine anhaltende mittelschwer bis schwer ausgeprägte Lymphopenie stellt einen Risikofaktor für das Auftreten einer PML unter Fumaraten dar. Konkrete Handlungsempfehlungen zum Umgang mit Lymphopenien tragen diesem Umstand Rechnung und sind zu berücksichtigen. Die konkreten Empfehlungen zum Umgang mit Lymphopenien und Leukopenien sind im vorangegangenen Abschnitt beschrieben.¹

Patienten mit Lymphopenie sollten auf neurologische Symptome hin überwacht werden, die auf eine PML hindeuten können. Hierzu können viele verschiedene Symptome zählen wie z.B. Gangstörungen und Muskelschwäche oder Seh-, Gedächtnis- und Sprachstörungen sowie Persönlichkeitsveränderungen. Bei Verdacht auf PML sollte eine neurologische Abklärung der Symptome angestrebt und Skilarence® pausiert werden.¹

Eosinophilie

Unter der Behandlung mit Skilarence® wird häufig eine Eosinophilie beobachtet. Ausgehend von den Erfahrungen mit Skilarence® im Rahmen klinischer Studien und der Literatur zu anderen DMF-haltigen Fumarsäureester-Präparaten, treten Eosinophilien i. d. R. nur vorübergehend auf.^{2, 3} Das häufigste Auftreten von Eosinophilien wird ca. zwischen Woche 5–8 beobachtet.^{1-3, 5} Üblicherweise normalisieren sich die Werte der eosinophilen Granulozyten unter fortgeführter Behandlung wieder.^{1-3, 5}



Nierenfunktionsstörungen und Fanconi Syndrom

Für Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Skilarence® wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht und ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert.¹

Funktionsstörungen der Niere treten unter Skilarence® gelegentlich auf. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion und den Urinstatus vor Therapiebeginn und anschließend im Abstand von drei Monaten zu kontrollieren.¹ Für eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion wird im Alltag das Serum-Kreatinin herangezogen.

Tritt eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Skilarence® auf, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.¹

Fanconi Syndrom

Unter der Therapie mit DMF-haltigen Fumarsäureesterzubereitungen sind in der Literatur vereinzelt Fälle eines Fanconi Syndroms beschrieben. Das Fanconi Syndrom stellt eine Resorptionsstörung des proximalen Tubulus der Niere dar und ist normalerweise reversibel. Eine frühzeitige Diagnose und das Absetzen des potentiell auslösenden Arzneimittels Skilarence® sind jedoch wichtig, um mögliche spätere Komplikationen wie Nierenschäden oder Osteomalazie zu verhindern. Zu den wichtigen Anzeichen eines Fanconi Syndroms gehören die Proteinurie und Glucosurie bei unauffälligen Blutzuckerspiegeln oder eine Hyperaminoacidurie und Phosphaturie (ggf. bei gleichzeitig bestehender Hypophosphatämie). Ein Fanconi Syndrom kann ohne auffällige Kreatinin-Werte oder eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auftreten.^{1,16}



Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Leberfunktionsstörungen, die sich als Anstieg der Leberwerte (SGOT, SGPT, γGT, AP) äußern können, treten unter der Therapie mit Skilarence® häufig auf. Im Falle eines klinisch relevanten Anstiegs der Leberwerte, der nicht durch eine andere Ursache erklärt werden kann (wie andere Arzneimittel oder Alkohol), sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Skilarence® erwogen werden.¹

Skilarence® wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert.

Kombinationsmöglichkeiten

Der Einsatz von Skilarence® in Kombination mit weiteren topischen und systemischen Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis wurde nicht gesondert untersucht. Gemäß der Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis, können Fumarsäureester mit allen topischen Therapien sowie einer UV-Therapie kombiniert werden. Für die Kombination von Fumarsäureestern zusammen mit anderen Systemtherapeutika liegen nur wenige Daten vor, weshalb eine gemeinsame Anwendung derzeit nicht empfohlen wird.²

Wechselwirkungen

Dimethylfumarat stellt kein bekanntes Substrat von CYP-450 oder eines der üblicherweise an der Aufnahme oder dem Efflux von Arzneimitteln beteiligten Transporterproteinen dar. Darüber hinaus inhibiert oder induziert es soweit derzeit bekannt auch nicht eines dieser Enzyme oder Transportersysteme.^{1,3} Für den klinischen Alltag relevante Wechselwirkungen sind nach Leitlinie nicht bekannt.^{2,5}

Es wurden keine dezidierten Interaktionsstudien mit Skilarence® durchgeführt. Aus der Literatur zu anderen DMF-haltigen Formulierungen ist bekannt, dass Fumarsäureester nur ein sehr geringes Interaktionspotential haben.^{2-5,16,17} Für den klinischen Alltag relevante Wechselwirkungen sind nach Leitlinie nicht bekannt.^{2,5} Gemäß Fachinformation Skilarence® sollte die gemeinsame Anwendung von Skilarence® mit anderen Systemtherapien der Psoriasis nur mit Vorsicht erfolgen. Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Fumarsäurederivaten (topisch oder systemisch) sollte vermieden werden.

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

Im Falle langanhaltender, schwerer Durchfälle während der Therapie mit Skilarence® ist es denkbar, dass es zu einer verringerten Absorption anderer Arzneimittel kommen kann.

Das Dimethylfumarat für die Psoriasis-Therapie

Packungsgröße		PZN
Skilarence® 30mg	42 Tabl.	02253308
Skilarence® 120mg	90 Tabl.	05025789
Skilarence® 120mg	180 Tabl.	05025766



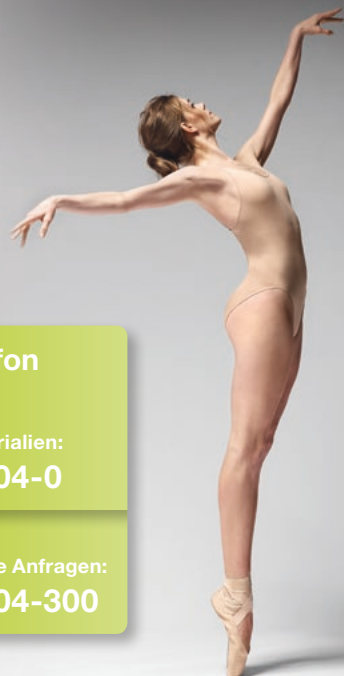
Servicetelefon

Für Bestellungen von Servicematerialien:
+49 40 72704-0

Für medizinisch wissenschaftliche Anfragen:
+49 40 72704-300

 **Skilarence®**

Dimethylfumarat



1. Fachinformation Skilarence® Stand Juni 2017. 2. Nast, A., et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2011. 9: p. 1–104. 3. Mrowietz, U., et al., [15 years of fumaradern: fumaric acid esters for the systemic treatment of moderately severe and severe psoriasis vulgaris]. J Dtsch Dermatol Ges, 2009. 7 Suppl 2: p. 3–16. 4. Pathirana, D., et al., European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. 23 Suppl 2: p. 1–70. 5. Nast, A., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015. <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines>, 2015. 6. Ghoreschi, K., et al., Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. J Exp Med, 2011. 208(11): p. 2291–303. 7. Reich, K., et al., Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis-a retrospective study (FUTURE). J Dtsch Dermatol Ges, 2009. 7(7): p. 603–11. 8. Walker, F., et al., Fumaderm® in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life. Br J Dermatol, 2014. 171(5): p. 1197–205. 9. Ismail, N., et al., Drug survival of fumaric acid esters for psoriasis: a retrospective study. Br J Dermatol, 2014. 171(2): p. 397–402. 10. Mrowietz, U., E. Christophers, and P. Altmeyer, Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. The German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. Br J Dermatol, 1999. 141(3): p. 424–9. 11. Mrowietz, U., et al., Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® – and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol, 2016. 12. Phillips, J.T., et al., Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel. Mult Scler Relat Disord, 2014. 3(4): p. 513–9. 13. Sheikh, S.I., et al., Tolerability and pharmacokinetics of delayed-release dimethyl fumarate administered with and without aspirin in healthy volunteers. Clin Ther, 2013. 35(10): p. 1582–1594.e9. 14. Calabrese, L.H., E. Molloy, and J. Berger, Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. Nat Rev Rheumatol, 2015. 11(2): p. 119–23. 15. Izzedine, H., et al., Drug-induced Fanconi's syndrome. Am J Kidney Dis, 2003. 41(2): p. 292–309. 16. Balak, D.M., et al., Efficacy, effectiveness, and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies. Br J Dermatol, 2016. 17. Thaci, D., et al., Efficacy and safety of fumaric acid esters in patients with psoriasis on medication for comorbid conditions – a retrospective evaluation (FACTS). J Dtsch Dermatol Ges, 2013. 11(5): p. 429–35. 18. Sticherling, M., et al. (2017). „Secukinumab is Superior to Fumaric Acid Esters in Treating Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatments: Results from the Randomized Controlled PRIME Trial.“ Br J Dermatol.

Skilarence® 30mg magensaftresistente Tabletten, Skilarence® 120mg magensaftresistente Tabletten. Verschreibungspflichtig. Zusammensetzung: Wirkstoff: 1 Tablette Skilarence® 30mg enthält 30mg Dimethylfumarat. 1 Tablette Skilarence® 120mg enthält 120mg Dimethylfumarat. **Sonstige Bestandteile:** Kern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; Beschichtung: Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Talkum, Triethylcitrat, Titandioxid (E171), Simethicon, **Skilarence® 120mg zusätzlich:** Indigocarmin (E132), Natriumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit. **Warnhinweise:** Skilarence® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Lymphopenie, Leukopenie, Flush-Symptomatik, Diarrhö, abdominale Distension, Bauchschmerzen, Übelkeit. **Häufig:** Eosinophilie, Leukozytose, verringerter Appetit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, abdominale Missempfindung, Flatulenz, Erythem, brennendes Gefühl auf der Haut, Pruritus, Fatigue, Hitzegefühl, Asthenie, erhöhte Leberenzymwerte. **Gelegentlich:** Schwindel, Proteinurie, erhöhte Serumkreatininwerte. **Selten:** allergische Hautreaktion. **Sehr selten:** akute lymphatische Leukämie, irreversible Pancytopenie. **Nicht bekannt:** progressive multifokale Leukenzephalopathie, Nierenversagen, Fanconi-Syndrom. **Stand der Information:** Juni 2017

Almirall, S.A., Ronda General Mitre, 151, 08022 Barcelona, Spanien; **Örtlicher Vertreter:** Almirall Hermal GmbH, Scholtzstraße 3, 21465 Reinbeck, Deutschland, www.almirall.de

 **almirall**
feel the science

www.almirallmed.de