

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skilarence 30 mg comprimate gastrorezistente
Skilarence 120 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Skilarence 30 mg comprimate gastrorezistente

Fiecare comprimat gastrorezistent conține dimetil fumarat 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat gastrorezistent conține lactoză 34,2 mg (sub formă de monohidrat).

Skilarence 120 mg comprimate gastrorezistente

Fiecare comprimat gastrorezistent conține dimetil fumarat 120 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat gastrorezistent conține lactoză 136,8 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent.

Skilarence 30 mg comprimate gastrorezistente

Comprimat biconvex de culoarea albă, filmat, rotund, cu un diametru de aproximativ 6,8 mm.

Skilarence 120 mg comprimate gastrorezistente

Comprimat biconvex de culoarea albastră, filmat, rotund, cu un diametru de aproximativ 11,6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Skilarence este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever până la moderat la adulții care au nevoie de tratament medicamentos sistemic.

4.2 Doze și mod de administrare

Skilarence este destinat utilizării sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul psoriazisului.

Doze

Pentru a îmbunătăți tolerabilitatea la Skilarence, se recomandă inițierea tratamentului cu o doză inițială mică cu creșteri ulterioare graduale. În prima săptămână, o doză de 30 mg se administrează o dată pe zi (1 comprimat seara). În cea de-a doua săptămână, Skilarence 30 mg se administrează de două ori pe zi (1 comprimat dimineața și 1 seara). În cea de-a treia săptămână, o doză de 30 mg se administrează de trei ori pe zi (câte 1 comprimat dimineața, 1 la prânz și 1 seara). Din cea de-a patra săptămână, tratamentul trece la administrarea numai a unei doze de 120 mg seara. Această doză este crescută apoi

cu 1 comprimat de 120 mg pe săptămână în momente diferite ale zilei pentru următoarele 5 săptămâni, așa cum se arată în tabelul de mai jos.

Doza zilnică maximă permisă este de 720 mg (șase comprimate de 120 mg).

Săptămâna	Număr de comprimate			Doza zilnică totală (mg) de dimetil fumarat
	Dimineața	Prânz	Seara	
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

Dacă nu este tolerată o anumită creștere a dozei, aceasta poate fi redusă temporar la ultima doză tolerată.

Dacă înainte de atingerea dozei maxime se observă reușita tratamentului, nu mai este necesară creșterea ulterioară a dozei. După ameliorarea relevantă din punct de vedere clinic a leziunilor cutanate, trebuie luată în considerare reducerea treptată a dozei zilnice de Skilarence la o doză de întreținere necesară pentru acea persoană.

Dacă se observă anomalii ale parametrilor de laborator (vezi pct. 4.4), pot fi necesare și modificările dozajului.

Vârstnici

Studiile clinice cu Skilarence nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârste de minim 65 de ani pentru a determina dacă aceștia răspund diferit în comparație cu pacienții cu vârste sub 65 de ani (vezi pct. 5.2). Pe baza farmacologiei dimetil fumaratului, nu se preconizează o necesitate a ajustării dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Skilarence nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă, iar utilizarea Skilarence este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Skilarence nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, iar utilizarea Skilarence este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Skilarence la copiii cu vârste sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date pentru utilizarea Skilarence la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu lichid sau imediat după o masă.

Filmul comprimatelor gastrorezistente este conceput să prevină iritarea gastrică. Prin urmare, comprimatele nu trebuie strivite, divizate, sau mestecate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tulburări gastro-intestinale.
- Insuficiență hepatică sau renală gravă.
- Sarcină și alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hematologie

Skilarence poate reduce numărul de leucocite și limfocite (vezi pct. 4.8). Acesta nu a fost studiat la pacienții cu număr de leucocite și limfocite redus pre-existent.

Înainte de tratament

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie să aveți la dispoziție o hemoleucogramă actuală completă (inclusiv formula leucocitară și numărul de trombocite). Tratamentul nu trebuie inițiat dacă se identifică leucopenie sub $3,0 \times 10^9/l$, limfopenie sub $1,0 \times 10^9/l$ sau alte rezultate patologice.

În timpul tratamentului

În timpul tratamentului se recomandă efectuarea unei hemoleucograme cu formula leucocitară la fiecare 3 luni. În următoarele situații sunt necesare măsuri:

Leucopenie

Dacă se descoperă o reducere semnificativă a numărului total de globule albe din sânge, situația trebuie monitorizată cu atenție, iar tratamentul trebuie întrerupt la niveluri sub $3,0 \times 10^9/l$.

Limfopenie

Dacă numărul de limfocite scade sub $1,0 \times 10^9/l$, dar este $\geq 0,7 \times 10^9/l$, trebuie efectuată lunar monitorizarea sângelui până când nivelurile revin la $1,0 \times 10^9/l$ sau mai mari pentru două analize consecutive ale sângelui, moment în care monitorizarea se poate efectua din nou la 3 luni.

Dacă numărul de limfocite scade sub $0,7 \times 10^9/l$, analiza de sânge trebuie repetată și, dacă se confirmă faptul că valorile sunt sub $0,7 \times 10^9/l$, atunci tratamentul trebuie oprit imediat. Pacienții care dezvoltă limfopenie trebuie monitorizați după oprirea tratamentului, până când numărul lor de limfocite a revenit la intervalul normal (vezi pct. 4.8).

Alte tulburări hematologice

Tratamentul trebuie întrerupt și se recomandă atenție în cazul în care apar alte rezultate patologice. În orice caz, numărul de globule din sânge trebuie monitorizat până când valorile revin în intervalul normal.

Infecții

Skilarence este un imunomodulator și poate afecta modul în care sistemul imunitar răspunde la infecții. Pentru pacienții cu infecții grave pre-existente cu relevanță clinică, medicul trebuie să decidă dacă tratamentul trebuie inițiat după rezolvarea infecției. Dacă un pacient dezvoltă o infecție în timpul tratamentului, trebuie luată în considerare suspendarea tratamentului, iar beneficiile și riscurile trebuie reevaluate înainte de reinițierea tratamentului. Pacienții care primesc acest medicament trebuie instruiți privind raportarea către medic a simptomelor de infecție.

Infecții oportuniste/leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

S-au raportat cazuri de infecții oportuniste, în special, de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) și cu alte medicamente care conțin dimetil fumarat (vezi pct. 4.8). LMP este o infecție

oportunistă cauzată de virusul John-Cunningham (VJC) care poate fi letală sau poate cauza dizabilități severe. LMP este, probabil, cauzată de o combinație de factori.

O infecție anterioară cu VJC este considerată o precondiție pentru dezvoltarea LMP. Factorii de risc pot include tratamentul anterior cu imunosupresoare și existența anumitor tulburări concomitente (cum ar fi unele tulburări autoimune sau afecțiuni hematologice maligne). Un sistem imunitar modificat sau slăbit, precum și factorii genetici sau de mediu, pot constitui, la rândul lor, factori de risc.

Limfopenia moderată sau severă persistentă în timpul tratamentului cu dimetil fumarat este considerată, de asemenea, un factor de risc pentru LMP. Pacienții care dezvoltă limfopenie trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale infecțiilor oportuniste, în special pentru simptome care indică spre LMP. Simptomele uzuale asociate cu LMP sunt variate, se agravează în câteva zile până la săptămâni și includ slăbiciunea progresivă pe o parte a corpului sau stângăcia membrelor, tulburări de vedere și modificări ale raționamentului, memoriei și orientării care duc la confuzie și modificări ale personalității. În cazul în care se suspectează LMP, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie efectuate examinări neurologice și radiologice ulterioare.

Tratamentul anterior și concomitent cu imunosupresoare sau tratamente imunomodulatoare

Sunt disponibile date limitate privind eficacitatea și siguranța Skilarence la pacienții care au fost tratați anterior cu alte tratamente imunosupresoare sau imunomodulatoare. La comutarea pacienților de la astfel de tratamente la Skilarence, trebuie luate în considerare perioada de înjumătățire și modul de acțiune ale celui alt tratament pentru a evita efectele suplimentare asupra sistemului imunitar.

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța Skilarence atunci când este administrat concomitent cu alte tratamente imunosupresoare sau imunomodulatoare (vezi pct. 4.5).

Boală gastrointestinală pre-existentă

Skilarence nu a fost studiat la pacienții cu boală gastrointestinală pre-existentă. Acesta este contraindicat la pacienții cu boală gastrointestinală severă (vezi pct. 4.3). Tolerabilitatea gastrointestinală poate fi îmbunătățită prin respectarea programului de titrare a dozei la inițierea tratamentului și prin administrarea comprimatului (elor) gastrorezistent(e) împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Funcția renală

În timpul Fazei III a studiului clinic controlat cu placebo, nu s-a observat deteriorarea funcției renale în rândul grupurilor de tratament. Cu toate acestea, Skilarence nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă, iar în unele cazuri a fost raportată toxicitatea renală în timpul fazei de monitorizare după lansarea pe piață cu esteri de acid fumaric. Prin urmare, Skilarence este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Funcția renală (de exemplu, creatinina, azotul ureic sanguin și sumarul de urină) trebuie verificată înainte de inițierea tratamentului și apoi la fiecare 3 luni. În eventualitatea unei modificări clinice relevante a funcției renale, în special absența explicațiilor alternative, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

Sindromul Fanconi

Diagnosticarea timpurie cu sindromul Fanconi și întreruperea tratamentului cu Skilarence sunt importante pentru a preveni instalarea insuficienței renale și a osteomalaciei, întrucât sindromul este, de regulă, reversibil. Cele mai importante semne sunt: proteinuria, glicozuria (cu niveluri normale ale glicemiei), hiperaminoaciduria și fosfaturia (posibil concomitentă cu hipofosfatemia) (vezi pct. 4.8). Progresia poate implica simptome, cum ar fi poliuria, polidipsia și slăbiciunea musculară proximală. În cazuri rare, pot surveni osteomalacia hipofosfatică cu durere osoasă nelocalizată, niveluri serice crescute de fosfatază alcalină și fracturile de stres. Ca aspect important, sindromul Fanconi poate surveni fără niveluri crescute ale creatininei și rată de filtrare glomerulară scăzută. În cazul unor

simptome neclare, trebuie luat în considerare sindromul Fanconi și trebuie efectuate examinările adecvate.

Funcția hepatică

Skilarence nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică și este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Se recomandă monitorizarea funcției hepatice (SGOT, SGPT, gamma-GT, FA) înainte de inițierea tratamentului și apoi la fiecare 3 luni, întrucât în Faza III a studiului (vezi pct. 4.8), la unii pacienți s-a observat creșterea enzimelor hepatice. În eventualitatea unei modificări clinice relevante a parametrilor funcției hepatice, în special absența explicațiilor alternative, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. (vezi pct. 4.2)

Înroșirea feței

Pacienții trebuie informați privind faptul că este posibil să se confrunte cu înroșirea feței în primele săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8).

Excipienți

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, așadar, în esență „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Skilarence trebuie utilizat cu atenție în combinație cu alte tratamente sistemice antipsoriazice (de exemplu, metotrexatul, retinoide, psoralen, ciclosporină, imunosupresoare sau citostatice) (vezi pct. 4.4). În timpul tratamentului trebuie evitată utilizarea simultană a altor derivați ai acidului fumaric (topică sau sistemică).

Tratamentul concomitent cu substanțe nefrotoxice (de exemplu, metotrexatul, ciclosporină, aminoglicozide, diuretice, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau litiu) poate crește potențialul de reacții adverse renale (de exemplu, proteinuria) la pacienții care iau Skilarence.

În cazurile de diaree severă sau prelungită în timpul tratamentului cu Skilarence, poate fi afectată absorbția altor medicamente. Trebuie adoptată o atitudine atentă la prescrierea medicamentelor cu un index terapeutic îngust care necesită absorbția în tractul intestinal. Eficacitatea contraceptivelor orale poate fi redusă și se recomandă utilizarea unei metode contraceptive de tip barieră ca alternativă pentru a preveni posibilul eșec al contracepției (vezi informațiile de prescriere ale contraceptivelor orale).

Trebuie evitat consumul de cantități mari de băuturi alcoolice puternice (peste 30% alcool în volum), din cauză că acesta poate duce la rate de dizolvare crescute ale Skilarence și, prin urmare, poate crește frecvența reacțiilor adverse gastrointestinale.

Nu s-a studiat vaccinarea în timpul tratamentului cu Skilarence. Imunosupresia este un factor de risc pentru utilizarea vaccinurilor vii. Riscul de vaccinare trebuie ponderat cu beneficiul.

Nu există probe pentru interacțiunea cu citocromul P450 și cei mai frecvenți transportori de eflux și

absorbție, astfel că nu se preconizează interacțiuni cu medicamentele metabolizate sau transportate de către aceste sisteme (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei la vârsta fertilă

Skilarence nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Pot fi necesare metode contraceptive suplimentare în cazul problemelor intestinale și ale stomacului, ce pot reduce eficacitatea contraceptivelor orale (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Datele privind utilizarea dimetil fumaratului la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au demonstrat toxicitatea asupra funcției reproducătoare (vezi pct. 5.3). Skilarence este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dimetil fumaratul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți sau sugari. Prin urmare, Skilarence este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date la om sau la animale privind efectele Skilarence asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Skilarence poate avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Pot apărea amețeala și oboseala după administrarea de Skilarence (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse observate la Skilarence sunt evenimentele gastrointestinale urmate de înroșirea feței și limfopenia.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarea este o listă a reacțiilor adverse cu care s-au confruntat pacienții tratați cu Skilarence în timpul experienței clinice ulterioare punerii pe piață și cu Fumaderm, un medicament care conținea dimetil fumarat împreună cu alți esteri ai acidului fumaric.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Herpes zoster	Cu frecvență necunoscută**
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie Leucopenie Eozinofilie Leucocitoză Leucemie limfatică acută*	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Foarte rare

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
	Pancitopenie ireversibilă*	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit scăzut	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Dureri de cap Parestezie Amețeală* Leucoencefalopatie multifocală progresivă	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Înroșirea feței	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Distensie abdominală Durere abdominală Greață Vărsături Dispepsie Constipație Disconfort abdominal Flatulență	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem Senzația de arsură pe piele Prurit Reacție cutanată alergică	Frecvente Frecvente Frecvente Rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie Insuficiență renală Sindrom Fanconi	Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală Senzația de fierbințeală Astenie	Frecvente Frecvente Frecvente
Investigații diagnostice	Enzime hepatice crescute Creatinină serică crescută	Frecvente Mai puțin frecvente

* Reacții adverse suplimentare raportate în asociere cu Fumaderm, un medicament aferent care conține dimetil fumarat în asociere cu alți esteri ai acidului fumaric.

**Reacții adverse raportate în timpul experienței ulterioare punerii pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Perturbări gastrointestinale

Datele provenite dintr-un studiu clinic de Fază III, precum și literatura de specialitate, indică faptul că este cel mai probabil ca tulburările gastrointestinale asociate medicamentelor care conțin dimetil fumarat să survină în timpul primelor 2 până la 3 luni după inițierea tratamentului. Nu s-a putut identifica o relație aparentă cu doza și niciun factor de risc pentru ocurența acestor reacții adverse. Diareea a fost o reacție adversă frecventă (36,9%) în rândul pacienților care iau Skilarence, având drept rezultat retragerea medicamentului la aproximativ 10% dintre pacienți. Peste 90% dintre aceste evenimente de diaree au fost de severitate ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4).

Singurele reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului la >5% dintre pacienți au fost reacțiile gastrointestinale. Pentru recomandările de monitorizare și gestionarea clinică a reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4.

Înroșirea feței

Pe baza observațiilor provenite dintr-un studiu clinic de Fază III, precum și datele din literatura de specialitate, este cel mai probabil să apară înroșirea feței în timpul primelor săptămâni de tratament și tinde să scadă în timp. În cadrul unui studiu clinic de Fază III, un total de 20,8% dintre pacienții care primeau Skilarence s-au confruntat cu înroșirea feței care a fost ușoară în majoritatea cazurilor (vezi pct. 4.4). Experiența clinică publicată cu medicamentele care conțin dimetil fumarat indică faptul că episoadele individuale de înroșire a feței, de regulă, au debutat la scurt timp după administrarea

comprimatelor și, de regulă, se rezolvau în câteva ore.

Modificări hematologice

Datele provenite dintr-un studiu clinic de Fază III, precum și literatura de specialitate, indică faptul că cel mai probabil este să apară modificări ale parametrilor hematologici în timpul primelor 3 luni după inițierea tratamentului cu dimetil fumarat. Mai ales că în studiul clinic a existat o ușoară descreștere a numărului mediu de limfocite începând cu săptămânile 3 și 5 și atingând o valoare maximă în săptămâna 12 în care aproximativ o treime dintre pacienți prezenta valori sub $1,0 \times 10^9/l$. Valorile medii și mediane ale limfocitelor au rămas în intervalul normal în timpul studiului clinic. În săptămâna 16 (sfârșitul tratamentului), nu au mai existat scăderi ale numărului de limfocite. În săptămâna 16 de tratament, 13/175 (7,4%) de pacienți prezentau valori ale limfocitelor $<0,7 \times 10^9/l$. Recoltarea probelor de sânge pentru analizele clinice de laborator în scopuri de siguranță la vizitele de monitorizare s-a efectuat numai în cazurile în care se observaseră anomalii la vizita precedentă. În timpul perioadei de monitorizare fără tratament, valori ale limfocitelor $<0,7 \times 10^9/l$ au fost observate la 1/29 (3,5%) de pacienți la 6 luni și la 0/28 (0%) pacienți la 12 luni după oprirea tratamentului. La 12 luni după oprirea tratamentului, 3/28 (10,7%) de pacienți prezentau valori ale limfocitelor sub $1,0 \times 10^9/l$, ceea ce reprezenta 3/279 (1,1%) de pacienți care au început să ia Skilarence.

Pentru numărul total de leucocite, a devenit aparentă o scădere în săptămâna 12 de tratament; acesta a crescut lent din nou în săptămâna 16 (sfârșitul tratamentului); iar la 12 luni de la oprirea tratamentului, toți pacienții prezentau valori peste $3,0 \times 10^9/l$.

S-a observat o tendință către o creștere temporară a valorilor medii ale eozinofilelor chiar din săptămâna 3, a atins o valoare maximă în săptămâna 5 și 8 și au revenit la valorile de la intrarea în studiu în săptămâna 16.

Pentru recomandările de monitorizare și gestionarea clinică ale reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazul unei supradoze este indicat tratamentul simptomatic. Nu se cunoaște niciun antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX07

Mecanism de acțiune

Efectele antiinflamatoare și imunomodulatoare ale dimetil fumaratului și ale metaboliților săi, monometil fumarat, nu au fost elucidate complet, dar se consideră a fi în principal reacția cu glutathionul intracelular redus al celulelor implicate direct în patogeniza psoriazisului. Această interacțiune cu glutathionul duce la inhibarea translocării în nucleu și a activității de transcriere a factorului nuclear potențiator kappa cu lanțuri ușoare a celulelor B activate (NF-kB).

Principala activitate a dimetil fumaratului și monometil fumaratului este considerată a fi imunomodulatoare, care duce la o schimbare în celulele ajutătoare T (Th) de la profilul Th1 și Th17 la un fenotip Th2. Producția de citokine inflamatoare este redusă cu inducția de evenimente

proapoptotice, inhibarea proliferării keratinocitelor, expresia redusă a moleculelor de adeziune și infiltrat inflamator redus cu plăci psoriazice.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Skilarence a fost evaluată în cadrul unui studiu de Fază III (1102), dublu-orb, cu 3 grupe de tratament, controlat activ cu placebo la pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever (Studiul 1102). Au fost randomizați 704 pacienți care să primească Skilarence, un medicament comparator activ (Fumaderm, un medicament combinat cu același conținut de dimetil fumarat plus 3 săruri de fumarat de monoetil) și placebo într-un raport de 2:2:1. Pacienții au început tratamentul cu comprimatele care conțin dimetil fumarat 30 mg/zi sau placebo, crescând doza la maximum 720 mg/zi, în ambele grupuri de tratament activ, așa cum se descrie la pct. 4.2. Dacă se observa reușita tratamentului înainte de a atinge de doza maximă de 720 mg/zi de dimetil fumarat, nu mai era necesară creșterea dozei, iar doza era redusă constant la o doză de întreținere individuală. În cazul intoleranței individuale a dozei crescute între Săptămânile 4 și 16, pacientul revenea la ultima doză tolerată administrată de la începutul Săptămânii 4, care s-a menținut până la sfârșitul perioadei de tratament (Săptămâna 16). Pacienților li s-a administrat tratament de până la 16 săptămâni, iar vizitele de monitorizare au fost planificate până la 12 luni după încetarea tratamentului.

Caracteristicile demografice și de intrare în studiu au fost bine echilibrate între grupele de tratamente. Din 699 de pacienți, majoritatea au fost de rasă caucaziană (99%) și bărbați (65%), iar media de vârstă a fost de 44 de ani. Majoritatea pacienților (91%) au avut vârste sub 65 de ani. Majoritatea pacienților au avut psoriazis moderat pe baza zonei psoriazice și indexului de severitate (PASI) și scorurile Evaluării globale a medicului la intrare în studiu: scorul mediu PASI la intrare în studiu a fost 16,35, iar 60% dintre pacienți au avut scoruri la fel de moderate ca în PGA. Majoritatea pacienților au raportat un efect „foarte intens” sau „extrem de intens” al psoriazisului asupra vieții lor pe baza Indexului de evaluare dermatologică a calității vieții (DLQI), cu un scor DLQI mediu de 11,5.

După 16 săptămâni de tratament, s-a constatat că Skilarence este superior placebo ($p < 0,0001$) pe baza scorului PASI 75 și PGA eradicat sau aproape eradicat și non-inferior (utilizând o marjă de non-inferioritate de -15%) față de medicamentul comparator activ ($p < 0,0003$) pe baza PASI 75.

Rezumatul eficacității clinice după 16 săptămâni de tratament în cadrul Studiului 1102

Evaluare	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
Testarea superiorității față de placebo			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
valoarea p	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Î bilateral 99,24%	10,7, 33,7 ^a	13,5, 36,6 ^a	
scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat, n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
valoarea p	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Î bilateral 99,24%	9,0, 31,0 ^a	13,3, 35,5 ^a	
	Skilarence N=267	Fumaderm N=273	
Non-inferioritatea Skilarence față de Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
valoarea p		0,0003 ^b	
Î unilateral 97,5% repetat (limita inferioară)		-11,6 ^b	
scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat, n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
valoarea p		0,0007 ^b	
Î unilateral 97,5% repetat (limita inferioară)		13,0 ^b	

Fumaderm = Medicament comparator activ, un medicament combinat cu același conținut de dimetil fumarat plus 3 săruri de fumarat de monoetil hidrogen, n=număr de pacienți în cadrul populației; PASI=Index de severitate a zonei psoriazice; PGA=Evaluarea globală a medicului; ^a Superioritatea Skilarence față de placebo, cu o diferență de 22,2% pentru PASI 75 și de 20,0% pentru scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat, superioritatea Fumaderm față de placebo cu o diferență de 25,0% pentru PASI 75 și de 24,4% pentru scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat; ^b Non-inferioritatea Skilarence față de Fumaderm cu o diferență de -2,8% pentru PASI 75 și -4,4% pentru scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat.

A existat o tendință a criteriului final al modificării % a scorului PASI față de intrarea în studiu, care indică instalarea unui răspuns clinic la Skilarence chiar din săptămâna 3 (-11,8%), care a devenit semnificativ din punct de vedere statistic în comparație cu placebo până în săptămâna 8 (-30,9%). Până în săptămâna 16 s-a observat o ameliorare (-50,8%).

Beneficiile tratamentului cu Skilarence au fost susținute și de ameliorările autopercepute de către pacient în calitatea vieții sale. În Săptămâna 16 pacienții tratați cu Skilarence au prezentat o medie mai scăzută a DLQI în comparație cu placebo (5,4 în comparație cu 8,8).

Fenomenul de rebound (definit drept agravarea cu $\geq 125\%$ față de valoarea PASI la intrarea în studiu) a fost evaluat după 2 luni de la oprirea tratamentului și s-a demonstrat a nu fi o preocupare de ordin clinic în ceea ce privește esterii acidului fumaric, astfel cum a fost documentat la foarte puțini pacienți (Skilarence 1,1% și medicament comparator activ 2,2% în comparație cu 9,3% în grupul cu placebo).

Menținerea eficacității a fost observată în timpul tratamentului pe termen lung cu medicamente care conțin dimetil fumarat. În cadrul studiilor privind farmacocinetica și clinice s-a demonstrat că expunerea sistemică, eficacitatea și siguranța Skilarence se pot compara cu cele ale medicamentului comparator activ care conține dimetil fumarat. Prin urmare, este rezonabil să se preconizeze eficacitatea pe termen lung a Skilarence poate fi comparată cu cea a medicamentelor care conțin dimetil fumarat.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Skilarence în toate subgrupele cu copii și adolescenți în indicația pentru psoriazis (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, dimetil fumaratul nu a fost detectat în plasmă deoarece este hidrolizat rapid de esteraze în metabolitul său activ, monometil fumaratul. După administrarea orală a unui singur comprimat de Skilarence de 120 mg la subiecți sănătoși, monometil fumaratul a atins concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 1325 ng/l și 1311 ng/l în condiții de repaos alimentar sau ingerare de alimente. Administrarea de Skilarence cu alimente a întârziat t_{max} a monometil fumaratului de la 3,5 la 9,0 ore.

Distribuție

Legarea monometil fumaratului la proteina plasmatică este de aproximativ 50%. Dimetil fumaratul nu indică nicio afinitate de legare la proteinele serice care pot contribui ulterior la eliminarea sa rapidă din circulație.

Metabolizare

Metabolizarea dimetil fumaratului nu implică izoenzimele citocromului P450. Studiile *in vitro* au demonstrat că monometil fumaratul la doza terapeutică nu inhibă sau nu induce niciuna dintre enzimele citocromului P450, acesta nu este un substrat sau inhibitor al glicoproteinei P și nu este un inhibitor al celor mai frecvenți transportori de eflux și absorbție. Studiile *in vitro* au demonstrat că

dimetil fumaratul la o doză terapeutică nu inhibă CYP3A4/5 și BCRP și este un inhibitor slab al glicoproteinei P.

În cadrul studiilor *in vitro* s-a demonstrat că hidroliza dimetil fumaratului are loc rapid la pH 8 (pH-ul din intestinul subțire), dar nu și la pH 1 (pH-ul din stomac). O parte a dimetil fumaratului total este hidrolizată de esteraze și ambianța alcalină a intestinului subțire, în timp ce restul pătrunde în sânge prin vena portă. Studiile ulterioare au demonstrat că dimetil fumaratul (și într-o măsură mai mică, monometil fumaratul) reacționează parțial cu formarea redusă de glutatation formând un aduct al glutatationului. Acești aducți au fost detectați în cadrul studiilor la animale în mucoasa intestinală a șobolanilor și, într-o măsură mai mică, în sângele din vena portă. Cu toate acestea, dimetil fumaratul neconjugat, nu poate fi detectat în plasma animalelor sau a pacienților psoriazici care sunt supuși administrării pe cale orală. În contrast, monometil fumaratul neconjugat poate fi detectat în plasmă. Survine și metabolizarea ulterioară prin oxidarea realizată de acidul tricarboxilic, formând dioxid de carbon și apă.

Eliminare

Exhalarea de CO₂ care rezultă din metabolizarea monometil fumaratului este calea principală de eliminare; numai cantități mici de monometil fumarat intact sunt excretate prin urină sau fecale. Porțiunea de dimetil fumarat care reacționează cu glutatationul, formând un aduct glutatonic se metabolizează mai departe în acid mercapturic, excretat în urină.

Perioada de înjumătățire a eliminării finale aparente a monometil fumaratului este de aproximativ 2 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

În ciuda variabilității intersubiect crescute, expunerea măsurată drept ASC și C_{max} a fost în general proporțională cu doza după administrarea unei singure doze de 4 x comprimate de dimetil fumarat x30 mg (doza totală de 120 mg) și 2 x comprimate de dimetil fumarat 120 mg (doza totală de 240 mg).

Insuficiența renală

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, întrucât eliminarea pe cale renală joacă un rol minor în clearance-ul plasmatic total, este puțin probabil ca insuficiența renală să afecteze caracteristicile farmacocinetice ale Skilarence (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, dimetil fumaratul este metabolizat de esteraze și ambianța alcalină a intestinului subțire fără implicarea citocromului P450; la pacienții cu insuficiență hepatică nu se preconizează o influență a expunerii (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și genotoxicitate.

Toxicologie

Rinichiul a fost identificat drept organul țintă principal al toxicității în studiile non-clinice. Rezultatele renale la câine au inclus hipertrofia tubulară minimă până la moderată, incidența crescută și severitatea vacuolării tubulare și degenerarea tubulară minimă până la ușoară, care au fost considerate relevante din punct de vedere toxicologic. Nivelul fără niciun efect advers (NOAEL) după 3 luni de tratament a fost considerat a fi 30 mg/kg și zi, care corespunde unei expuneri sistemice la om de 2,9 ori, respectiv

9,5 ori mai mare la cea mai crescută doză recomandată (720 mg/zi), sub forma valorilor ASC și C_{max} .

Toxicitate asupra funcției reproducătoare

Nu s-au desfășurat studii cu Skilarence asupra fertilității sau dezvoltării prenatale și postnatale.

Nu au existat efecte asupra greutateii corpului fetal sau malformații atribuite administrării materne de dimetil fumarat în timpul dezvoltării embrio-fetale la șobolan. Cu toate acestea, a existat un număr crescut de fetești cu variații ale „lobului hepatic supranumerar” și „aliniament iliac anormal” la doze maternale toxice. NOAEL pentru toxicitatea maternă și embrio-fetală a fost de 40 mg/kg și zi corespondent al unei valori a expunerii sistemice la om de 0,2 ori, respectiv 2,0 ori mai mare la cea mai crescută doză recomandată (720 mg/zi), sub forma valorilor ASC și C_{max} .

S-a demonstrat că dimetil fumaratul trece prin membrana placentară în sângele fetal la șobolan.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate pentru Skilarence. Pe baza datelor disponibile care sugerează că esterii acidului fumaric pot activa căile celulare aferente dezvoltării tumorilor renale, nu poate fi exclusă o potențială activitate tumorală a dimetil fumaratului administrat pe cale exogenă în rinichi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Skilarence 30 mg și 120 mg comprimate gastrorezistente

Nucleu:

Monohidrat de lactoză
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Siliciu anhidru coloidal
Stearat de magneziu

Skilarence 30 mg comprimate gastrorezistente

Film:

Acid metacrilic-copolimer etil-acrilat (1:1)
Talc
Citrăt trietil
Dioxid de titan (E171)
Simeticonă

Skilarence 120 mg comprimate gastrorezistente

Film:

Acid metacrilic-copolimer etil-acrilat (1:1)
Talc
Citrăt trietil
Dioxid de titan (E171)
Simeticonă
Indigotină (E132)
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Skilarence 30 mg comprimate gastrorezistente

42, 70 și 210 de comprimate gastrorezistente în blistere din PVC-PVDC/Al.

Skilarence 120 mg comprimate gastrorezistente

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 și 400 de comprimate gastrorezistente în blistere din PVC-PVDC/Al.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1201/001
EU/1/17/1201/002
EU/1/17/1201/003
EU/1/17/1201/004
EU/1/17/1201/005
EU/1/17/1201/006
EU/1/17/1201/007
EU/1/17/1201/008
EU/1/17/1201/009
EU/1/17/1201/010
EU/1/17/1201/011
EU/1/17/1201/012
EU/1/17/1201/013
EU/1/17/1201/014

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 iunie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A.
Ctra. de Martorell 41-61, Sant Andreu de la Barca, Barcelona,
08740, Spain

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Skilarence în fiecare Stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină asupra conținutului și formatului programului educational, inclusiv a mijloacelor de comunicare, modalităților de distribuție și orice alte aspecte ale programului, cu Autoritatea Națională Competentă.

Obiectivele programului educational este să informeze specialiștii din domeniul sănătății despre riscul de infecții grave, în principal infecții oportuniste precum leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP), și să furnizeze îndrumări privind monitorizarea anomaliilor în nivelul de limfocite și leucocite.

DAPP se va asigura că în fiecare Stat membru în care este comercializat Skilarence specialiștii din domeniul sănătății care se preconizează că vor prescrie și distribui Skilarence au acces la următorul pachet educațional.

- **Ghidul pentru specialiști în domeniul sănătății** va conține următoarele elemente cheie:
 - Informații relevante privind LMP (spre exemplu, gravitatea, severitatea, frecvența, timpul până la declanșare, reversibilitatea EA, după caz)
 - Detalii privind populația cu cel mai mare risc de LMP
 - Detalii privind modurile de minimizare a riscului de LMP prin monitorizare și îngrijire corespunzătoare, inclusiv prin monitorizarea nivelurilor de limfocite și leucocite înainte de tratament și în timpul acestuia, precum și criteriile de întrerupere a tratamentului
 - Mesaje cheie care trebuie transmise privind consilierea pacienților

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - SKILARENCE 30 mg COMPRIMATE GASTROREZISTENTE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Skilarence 30 mg comprimate gastrorezistente
dimetil fumarat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține dimetil fumarat 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

42 de comprimate gastrorezistente
70 de comprimate gastrorezistente
210 de comprimate gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se strivi, rupe, dizolva sau mesteca comprimatul.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1201/001	42 comprimate
EU/1/17/1201/013	70 comprimate
EU/1/17/1201/014	210 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

skilarence 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER - SKILARENCE 30 mg COMPRIMATE GASTROREZISTENTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skilarence 30 mg comprimate gastrorezistente
dimetil fumarat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Almirall

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - SKILARENCE 120 mg COMPRIMATE GASTROREZISTENTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skilarence 120 mg comprimate gastrorezistente
dimetil fumarat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține dimetil fumarat 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

40 de comprimate gastrorezistente
70 de comprimate gastrorezistente
90 de comprimate gastrorezistente
100 de comprimate gastrorezistente
120 de comprimate gastrorezistente
180 de comprimate gastrorezistente
200 de comprimate gastrorezistente
240 de comprimate gastrorezistente
300 de comprimate gastrorezistente
360 de comprimate gastrorezistente
400 de comprimate gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se strivi, rupe, dizolva sau mesteca comprimatul.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

skilarence 120 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER - SKILARENCE 120 mg COMPRIMATE GASTROREZISTENTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skilarence 120 mg comprimate gastrorezistente
dimetil fumarat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Almirall

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Skilarence 30 mg comprimate gastrorezistente dimetil fumarat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Skilarence și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Skilarence
3. Cum să luați Skilarence
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Skilarence
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Skilarence și pentru ce se utilizează

Ce este Skilarence

Skilarence este un medicament care conține substanța activă dimetil fumarat. Dimetil fumaratul acționează asupra celulelor sistemului imunitar (apărarea naturală a corpului). Acesta modifică activitatea sistemului imunitar reducând producția de anumite substanțe implicate în provocarea psoriazisului.

Pentru ce se utilizează Skilarence

Comprimatele de Skilarence se utilizează pentru tratamentul psoriazisului la adulți. Psoriazisul este o boală care cauzează zone îngroșate, inflamate, roșii pe piele, deseori acoperite de plăci solzoase argintii.

Răspunsul la Skilarence poate fi observat, în general, chiar de la 3 săptămâni și se îmbunătățește în timp. Experiența aferentă medicamentelor care conțin dimetil fumarat demonstrează beneficiul tratamentului pentru cel puțin 24 de luni.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Skilarence

Nu luați Skilarence

- dacă sunteți alergic(ă) la dimetil fumarat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți probleme severe cu stomacul sau cu intestinul
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii severe
- dacă sunteți gravidă sau alăptați

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Skilarence.

Monitorizarea

Skilarence poate cauza probleme cu sângele, ficatul sau rinichii dumneavoastră. Înainte de administrarea tratamentului veți efectua analize de sânge și de urină și apoi le veți efectua periodic în

timpul tratamentului dumneavoastră, pentru a vă asigura că nu dezvoltați aceste complicații și că puteți continua să luați acest medicament. În funcție de rezultatele acestor analize de sânge și de urină, medicul dumneavoastră poate decide să vă mărească doza de Skilarence conform programului sugerat (vezi pct. 3), să vă mențină doza sau să vă reducă doza de Skilarence sau poate opri tratamentul complet.

Infecții

Celulele albe din sânge vă ajută corpul să combată infecțiile. Skilarence poate reduce numărul dumneavoastră de celule albe din sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă considerați că aveți o infecție. Simptomele includ febră, durere, durere musculară, pierderea apetitului și o senzație generală de slăbiciune. Dacă aveți o infecție gravă, fie înainte de administrarea tratamentului cu Skilarence, fie în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să nu mai luați Skilarence până la rezolvarea infecției.

Tulburări gastrointestinale

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut probleme cu stomacul sau intestinul. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda măsurile de îngrijire pe care trebuie să le adoptați în timpul tratamentului cu Skilarence.

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârste sub 18 ani nu trebuie să ia acest medicament deoarece acesta nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Skilarence împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele:

- **Dimetil fumarat sau alți fumarați:** Substanța activă a Skilarence, dimetil fumaratul, se utilizează și în alte medicamente, cum ar fi comprimate, unguente și băi. Trebuie să evitați alte medicamente care conțin fumarați pentru a preveni supradoza.
- **Alte medicamente utilizate pentru a trata psoriazisul,** cum ar fi, metotrexatul, retinoide, psoralen și ciclosporină sau alte medicamente ce afectează sistemul imunitar (precum imunosupresoare sau citostatice). Dacă luați aceste medicamente împreună cu Skilarence, poate crește riscul de reacții adverse asupra sistemului dumneavoastră imunitar.
- **Alte medicamente care vă pot afecta funcția renală,** cum ar fi metotrexatul sau ciclosporina (utilizate pentru tratamentul psoriazisului), aminoglicozidele (utilizate pentru tratarea infecțiilor), diureticele (care cresc volumul de urină), medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (utilizate pentru tratarea durerii) sau litiu (utilizat pentru boala maniaco-depresivă și depresie). Aceste medicamente luate împreună cu Skilarence pot crește riscul de reacții adverse asupra rinichilor dumneavoastră.

Dacă dezvoltați diaree severă sau prelungită din cauza administrării Skilarence, este posibil ca alte medicamente să nu funcționeze cum ar trebui. În acest caz, discutați despre diaree cu medicul dumneavoastră dacă aveți diaree intensă și sunteți preocupat(ă) că este posibil ca alte medicamente pe care le luați să nu funcționeze. În special, dacă luați un medicament contraceptiv (pilulă), acest lucru este foarte important deoarece efectul poate fi redus și este posibil să fiți nevoit(ă) să utilizați alte metode de tip barieră pentru a preveni sarcina. Consultați instrucțiunile din prospectul medicamentului contraceptiv pe care îl luați.

Dacă aveți nevoie de o vaccinare, adresați-vă medicului dumneavoastră. Anumite tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) pot provoca infecții dacă sunt utilizate în timpul tratamentului cu Skilarence. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda care ar fi cel mai bun.

Skilarence împreună cu alcool

Evitați băuturile alcoolice puternice (mai mult de 50 ml de băuturi spirtoase care conțin peste 30%

alcool prin volum) în timpul tratamentului cu Skilarence, întrucât alcoolul poate interacționa cu acest medicament. Acesta poate cauza probleme de stomac și intestin.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Skilarence dacă sunteți gravidă sau încercați să rămâneți gravidă, întrucât Skilarence vă poate vătăma bebelușul. Utilizați metode eficiente de contracepție pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Skilarence (vezi și „Skilarence împreună cu alte medicamente” de mai sus). În cazul problemelor de stomac și intestinale ce pot reduce eficiența contraceptivelor orale, trebuie să consultați doctorul ce vă va sfătui cu privire la alte metode contraceptive.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Skilarence.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Skilarence poate avea un efect minor asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Puteți resimți amețelă sau oboseală după ce luați Skilarence. Dacă sunteți afectat(ă), fiți atent(ă) când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Skilarence conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Skilarence conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Skilarence

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Doză

Medicul dumneavoastră va începe tratamentul cu o doză scăzută de Skilarence (utilizând comprimate de Skilarence de 30 mg). Aceasta ajută corpul să se obișnuiască cu medicamentul și să reducă riscul reacțiilor adverse, precum problemele cu stomacul și intestinale. Doza dumneavoastră va fi crescută cu 30 mg în fiecare săptămână, după cum se indică în tabelul de mai jos. Când ajungeți la o doză de 120 mg Skilarence pe zi, de obicei începând cu săptămâna 4, puteți trece la comprimate de 120 mg pentru ușurință. Când treceți de la comprimate de 30 mg la cele de 120 mg, asigurați-vă că utilizați

comprimatul și doza corectă.

Săptămâna de tratament	Concentrație comprimat	Câte comprimate să luați pe zi			Număr de comprimate pe zi	Doză zilnică totală
		Mic dejun	Prânz	Masa de seară		
1	30 mg	-	-	1	1	30 mg
2	30 mg	1	-	1	2	60 mg
3	30 mg	1	1	1	3	90 mg
4	120 mg	-	-	1	1	120 mg
5	120 mg	1	-	1	2	240 mg
6	120 mg	1	1	1	3	360 mg
7	120 mg	1	1	2	4	480 mg
8	120 mg	2	1	2	5	600 mg
9+	120 mg	2	2	2	6	720 mg

Medicul dumneavoastră va verifica cât de mult se va ameliora starea dumneavoastră după ce începeți să luați Skilarence și va verifica dacă prezentați reacții adverse. Dacă prezentați reacții adverse severe după o creștere a dozei, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să reveniți la ultima doză. Dacă reacțiile adverse nu vă supără, doza dumneavoastră va fi crescută până când afecțiunea dumneavoastră este bine controlată. Poate nu aveți nevoie de doza maximă de 720 de mg pe zi, după cum este prezentat în tabelul de mai sus. După ce starea dumneavoastră s-a ameliorat suficient, medicul dumneavoastră va lua în considerare modul prin care va reduce treptat doza zilnică de Skilarence la doza necesară pentru a vă menține starea ameliorată.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatele de Skilarence întregi împreună cu lichid. Luați comprimatele în timpul mesei sau imediat după masă. Nu le striviți, nu le rupeți, nu le dizolvați sau nu le mestecați, întrucât acestea au un film special care ajută la prevenirea iritării stomacului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Skilarence decât trebuie

Dacă considerați că ați luat prea multe comprimate de Skilarence, contactați medicul sau farmacistul dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Skilarence

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză la ora obișnuită și continuați să luați medicamentul exact cum este descris în acest prospect sau exact cum ați convenit cu medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau cu farmacistul dumneavoastră, dacă nu sunteți sigur(ă).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele reacții adverse, cum ar fi înroșirea feței sau a corpului (bufeuri), diareea, problemele

stomacale și greață, se ameliorează de obicei pe măsură ce continuați tratamentul.

Cele mai grave reacții adverse care pot surveni la administrarea Skilarence sunt reacțiile alergice sau de hipersensibilitate; insuficiența renală; sau o boală renală numită sindrom Fanconi sau o infecție severă la nivelul creierului numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Nu se cunoaște frecvența apariției acestora. Pentru simptome, vezi mai jos.

Reacții alergice sau de hipersensibilitate

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate sunt rare, dar pot fi foarte grave. Înroșirea feței sau corpului (bufeuri) este o reacție adversă foarte frecventă, care poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Cu toate acestea, dacă manifestați bufeuri și aveți oricare dintre următoarele semne:

- respirație suierătoare, dificultăți de respirație sau tăierea respirației,
- umflarea feței, buzelor, gurii sau limbii

opriți administrarea Skilarence și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Infecție la nivelul creierului numită LMP

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o infecție rară, dar gravă la nivelul creierului, care poate duce la dizabilitate severă sau deces. Dacă observați o slăbiciune nouă sau agravarea acestuia pe o parte a corpului; stângăcie; tulburări de vedere, raționament sau memorie; confuzie; sau modificări de personalitate care durează câteva zile, opriți administrarea de Skilarence și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Sindromul Fanconi

Sindromul Fanconi este o tulburare renală rară, dar gravă, care poate apărea la administrarea Skilarence. Dacă observați că eliminați mai multă urină (sau mai frecvent), că sunteți mai însetat(ă) și că beți mai multe lichide decât de obicei, mușchii dumneavoastră par mai slăbiți, vă rupeți un os, sau aveți dureri, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil, astfel încât acesta să poată investiga mai departe.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de celule albe din sânge numite limfocite (limfopenie)
- scădere a tuturor celulelor albe (leucopenie)
- înroșirea feței sau a corpului
- diaree
- balonare, durere de stomac sau crampe de stomac
- senzația de rău (greață)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- creșterea tuturor celulelor albe din sânge (leucocitoză)
- creșterea numărului anumitor celule albe din sânge numite eozinofile
- creșterea anumitor enzime din sânge (utilizate pentru a verifica starea de sănătate a ficatului dumneavoastră)
- stare de rău
- constipație
- gaze (flatulență), disconfort stomacal, indigestie
- apetit scăzut
- dureri de cap
- senzația de oboseală
- slăbiciune
- senzația de fierbințeală
- senzații anormale la nivelul pielii, cum ar fi mâncărime, arsuri, înțepături, gădilat sau furnicături
- pete roz sau roșii pe piele (eritem)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- amețelă
- excesul de proteine din urină (proteinurie)
- creștere a creatininei serice (o substanță din sânge folosită pentru a măsura cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- reacție pe piele alergică

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- leucemie limfatică acută (un tip de cancer al sângelui)
- scădere a tuturor tipurilor de globule din sânge (pancitopenie)

Necunoscut (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- zona zoster

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Skilarence

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Skilarence 30 mg

- Substanța activă este dimetil fumarat. Un comprimat conține dimetil fumarat 30 mg.
- Alte ingrediente sunt: monohidrat de lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, siliciu anhidru coloidal, stearat de magneziu, acid metacrilic-copolimer acrilat etil (1:1), talc, citrat trietil, dioxid de titan (E171) și simeticonă.

Cum arată Skilarence 30 mg și conținutul ambalajului

Skilarence 30 mg este un comprimat de culoarea albă, rotund, cu un diametru de aproximativ 6,8 mm. Skilarence 30 mg este disponibil în ambalaje care conțin 42, 70 și 210 de comprimate gastrorezistente. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC-PVDC/Al.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spania
Număr de telefon +34 93 291 30 00

Fabricantul

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. de Martorell 41-61
E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България/ Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija

Almirall, S.A., Τел/Tel/Τηλ: +34 93 291 30 00

Česká republika/ Slovenská republika

Almirall s.r.o, Tel: +420 739 686 638

Danmark/ Norge/ Sverige

Almirall ApS, Tlf/Tel: +45 70 25 75 75

Deutschland

Almirall Hermal GmbH, Tel: +49 (0)40 72704-0

Ελλάδα

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

France

Almirall SAS, Tél: +33(0)1 46 46 19 20

Ireland

Almirall, S.A., Tel: +353 1800 849322

Ísland

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

Nederland

Almirall B.V., Tel: +31 (0) 30 711 15 10

Österreich

Almirall GmbH, Tel: +43 (0)1/595 39 60

Polska

Almirall Sp. z o.o., Tel.: +48 22 330 02 57

Portugal

Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda., Tel: +351 21 415 57 50

Suomi/Finland

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Skilarence 120 mg comprimate gastrorezistente dimetil fumarat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Skilarence și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Skilarence
3. Cum să luați Skilarence
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Skilarence
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Skilarence și pentru ce se utilizează

Ce este Skilarence

Skilarence este un medicament care conține substanța activă dimetil fumarat. Dimetil fumaratul acționează asupra celulelor sistemului imunitar (apărarea naturală a corpului). Acesta modifică activitatea sistemului imunitar reducând producția de anumite substanțe implicate în provocarea psoriazisului.

Pentru ce se utilizează Skilarence

Comprimatele de Skilarence se utilizează pentru tratamentul psoriazisului la adulți. Psoriazisul este o boală care cauzează zone îngroșate, inflamate, roșii pe piele, deseori acoperite de plăci solzoase argintii.

Răspunsul la Skilarence poate fi observat, în general, chiar de la 3 săptămâni și se îmbunătățește în timp. Experiența aferentă medicamentelor care conțin dimetil fumarat demonstrează beneficiul tratamentului pentru cel puțin 24 de luni.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Skilarence

Nu luați Skilarence

- dacă sunteți alergic la dimetil fumarat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți probleme severe cu stomacul sau cu intestin
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii severe
- dacă sunteți însărcinată sau alăptați

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Skilarence.

Monitorizarea

Skilarence poate cauza probleme cu sângele, ficatul sau rinichii dumneavoastră. Înainte de administrarea tratamentului veți efectua analize de sânge și de urină și apoi le veți efectua periodic în

timpul tratamentului dumneavoastră, pentru a vă asigura că nu dezvoltă aceste complicații și că puteți continua să luați acest medicament. În funcție de rezultatele acestor analize de sânge și de urină, medicul dumneavoastră poate decide să vă mărească doza de Skilarence conform programului sugerat (vezi pct. 3), să vă mențină doza sau să vă reducă doza de Skilarence sau poate opri tratamentul complet.

Infecții

Celulele albe din sânge vă ajută corpul să combată infecțiile. Skilarence poate reduce numărul dumneavoastră de celule albe din sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă considerați că aveți o infecție. Simptomele includ febră, durere, durere musculară, pierderea apetitului și o senzație generală de slăbiciune. Dacă aveți o infecție gravă, fie înainte de administrarea tratamentului cu Skilarence, fie în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să nu mai luați Skilarence până la rezolvarea infecției.

Tulburări gastrointestinale

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut probleme cu stomacul sau intestinale. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda măsurile de îngrijire pe care trebuie să le adoptați în timpul tratamentului cu Skilarence.

Copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârste sub 18 ani nu trebuie să ia acest medicament deoarece acesta nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Skilarence împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele:

- **Dimetil fumarat sau alți fumarați:** Substanța activă a Skilarence, dimetil fumaratul, se utilizează și în alte medicamente, cum ar fi comprimate, unguente și băi. Trebuie să evitați alte medicamente care conțin fumarați pentru a preveni supradoza.
- **Alte medicamente utilizate pentru a trata psoriazisul,** cum ar fi, metotrexatul, retinoide, psoralene și ciclosporină sau alte medicamente ce afectează sistemul imunitar (precum imunosupresoare sau citostatice). Dacă luați aceste medicamente împreună cu Skilarence, poate crește riscul de reacții adverse asupra sistemului dumneavoastră imunitar.
- **Alte medicamente care vă pot afecta funcția renală,** cum ar fi metotrexatul sau ciclosporina (utilizate pentru tratamentul psoriazisului), aminoglicozidele (utilizate pentru tratarea infecțiilor), diureticele (care cresc volumul de urină), medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (utilizate pentru tratarea durerii) sau litiu (utilizat pentru boala maniaco-depresivă și depresie). Aceste medicamente luate împreună cu Skilarence pot crește riscul de reacții adverse asupra rinichilor dumneavoastră.

Dacă dezvoltă diaree severă sau prelungită la administrarea Skilarence, este posibil ca alte medicamente să nu funcționeze cum ar trebui. Spuneți medicului dumneavoastră, dacă aveți diaree intensă și sunteți preocupat(ă) că este posibil ca alte medicamente pe care le luați să nu funcționeze. În special, dacă luați un medicament contraceptiv (pilulă), efectul poate fi redus și este posibil să fiți nevoit(ă) să utilizați alte metode de tip barieră pentru a preveni sarcina. Consultați instrucțiunile din prospectul medicamentului contraceptiv pe care îl luați.

Dacă aveți nevoie de o vaccinare, adresați-vă medicului dumneavoastră. Anumite tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) pot provoca infecții dacă sunt utilizate în timpul tratamentului cu Skilarence. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda care ar fi cel mai bun.

Skilarence împreună cu alcool

Evitați băuturile alcoolice puternice (mai mult de 50 ml de băuturi spirtoase care conțin peste 30% alcool prin volum) în timpul tratamentului cu Skilarence, întrucât alcoolul poate interacționa cu acest

medicament. Acesta poate cauza probleme de stomac și intestin.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Skilarence dacă sunteți gravidă sau încercați să rămâneți gravidă, întrucât Skilarence vă poate vătăma bebelușul. Utilizați metode eficiente de contracepție pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Skilarence (vezi și „Skilarence împreună cu alte medicamente” de mai sus). În cazul problemelor de stomac și intestinale ce pot reduce eficiența contraceptivelor orale, trebuie să consultați doctorul ce vă va sfătui cu privire la alte metode contraceptive.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Skilarence.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Skilarence poate avea un efect minor asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Puteți resimți amețală sau oboseală după ce luați Skilarence. Dacă sunteți afectat(ă), fiți atent(ă) când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Skilarence conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Skilarence conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Skilarence

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Doză

Medicul dumneavoastră va începe tratamentul cu o doză scăzută de Skilarence (utilizând comprimate de Skilarence de 30 mg). Aceasta ajută corpul să se obișnuiască cu medicamentul și să reducă riscul reacțiilor adverse, precum problemele cu stomacul și intestinale. Doza dumneavoastră va fi crescută cu 30 mg în fiecare săptămână, după cum se indică în tabelul de mai jos. Când ajungeți la o doză de 120 mg Skilarence pe zi, de obicei începând cu săptămâna 4, puteți trece la comprimate de 120 mg de tablete pentru ușurință. Când treceți de la comprimate de 30 mg la cele de 120 mg, asigurați-vă că utilizați comprimatul și doza corectă.

Săptămâna de tratament	Concentrație comprimat	Câte comprimate să luați pe zi			Număr de comprimate pe zi	Doza zilnică totală
		Mic dejun	Prânz	Masa de seară		
1	30 mg	-	-	1	1	30 mg
2	30 mg	1	-	1	2	60 mg
3	30 mg	1	1	1	3	90 mg
4	120 mg	-	-	1	1	120 mg
5	120 mg	1	-	1	2	240 mg
6	120 mg	1	1	1	3	360 mg
7	120 mg	-	1	2	4	480 mg
8	120 mg	2	1	2	5	600 mg
9+	120 mg	2	2	2	6	720 mg

Medicul dumneavoastră va verifica cât de mult se va ameliora starea dumneavoastră după ce începeți să luați Skilarence și va verifica dacă prezentați reacții adverse. Dacă prezentați reacții adverse severe după o creștere a dozei, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să reveniți la ultima doză. Dacă reacțiile adverse nu vă supără, doza va fi crescută până când afecțiunea dumneavoastră este bine controlată. Poate nu aveți nevoie de doza maximă de 720 de mg pe zi după cum este prezentat în tabelul de mai sus. După ce starea dumneavoastră s-a ameliorat suficient, medicul dumneavoastră va lua în considerare modul prin care va reduce treptat doza zilnică de Skilarence la doza necesară pentru a vă menține starea ameliorată.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatele de Skilarence întregi împreună cu lichid. Luați comprimatele în timpul mesei sau imediat după masă. Nu le striviți, nu le rupeți, nu le dizolvați sau nu le mestecați, întrucât acestea au un film special care ajută la prevenirea iritării stomacului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Skilarence decât trebuie

Dacă considerați că ați luat prea multe comprimate Skilarence, contactați medicul sau farmacistul dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Skilarence

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză la ora obișnuită și continuați să luați medicamentul exact cum este descris în acest prospect sau exact cum ați convenit cu medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau cu farmacistul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur(ă).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele reacții adverse, cum ar fi înroșirea feței sau a corpului (bufeuri), diareea, problemele stomacale și greața, se ameliorează, de obicei, pe măsură ce continuați tratamentul.

Cele mai grave reacții adverse care pot surveni la administrarea Skilarence sunt reacțiile alergice sau de hipersensibilitate; insuficiența renală; sau o boală renală numită sindrom Fanconi sau o infecție severă la nivelul creierului numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Nu se cunoaște frecvența apariției acestora. Pentru simptome, vezi mai jos.

Reacții alergice sau de hipersensibilitate

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate sunt rare, dar pot fi foarte grave. Înroșirea feței sau corpului (bufeuri) este o reacție adversă foarte frecventă, care poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Cu toate acestea, dacă manifestați bufeuri și aveți oricare dintre următoarele semne:

- respirație suierătoare, dificultăți de respirație sau tăierea respirației,
- umflarea feței, buzelor, gurii sau limbii

opriți administrarea Skilarence și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Infecție la nivelul creierului numită LMP

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o infecție rară, dar gravă la nivelul creierului, care poate duce la dizabilitate severă sau deces. Dacă observați o slăbiciune nouă sau agravarea acestuia pe o parte a corpului; stângăcie; tulburări de vedere, raționament sau memorie; confuzie; sau modificări de personalitate care durează câteva zile, opriți administrarea de Skilarence și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Sindromul Fanconi

Sindromul Fanconi este o tulburare a rinichilor rară, dar gravă, care poate apărea la administrarea Skilarence. Dacă observați că eliminați mai multă urină (sau mai frecvent), că sunteți mai însetat(ă) și că beți mai multe lichide decât de obicei, mușchii dumneavoastră par mai slăbiți, vă rupeți un os, sau aveți dureri, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil, astfel încât acesta să poată investiga mai departe.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de celule albe din sânge numite limfocite (limfopenie)
- scădere a tuturor celulelor albe (leucopenie)
- înroșirea feței sau a corpului
- diaree
- balonare, durere de stomac sau crampe de stomac
- senzația de rău (greață)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- creșterea tuturor celulelor albe din sânge (leucocitoză)
- creșterea numărului anumitor celule albe din sânge numite eozinofile
- creșterea anumitor enzime din sânge (utilizate pentru a verifica starea de sănătate a ficatului dumneavoastră)
- stare de rău
- constipație
- gaze (flatulență), disconfort stomacal, indigestie
- apetit scăzut
- dureri de cap
- senzația de oboseală
- slăbiciune
- senzația de fierbințeală
- senzații anormale la nivelul pielii, cum ar fi mâncărime, arsuri, înțepături, gădilat sau furnicături
- pete roz sau roșii pe piele (eritem)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- amețeală
- excesul de proteine din urină (proteinurie)
- creștere a creatininei serice (o substanță din sânge folosită pentru a măsura cât de bine

funcționează rinichii dumneavoastră)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- reacție pe piele alergică

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- leucemie limfatică acută (un tip de cancer al sângelui)
- scădere a tuturor tipurilor de globule din sânge (pancitopenie)

Necunoscut (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- zona zoster

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Skilarence

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP.

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Skilarence 120 mg

- Substanța activă este dimetil fumarat. Un comprimat conține dimetil fumarat 120 mg.
- Alte ingrediente sunt: monohidrat de lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, siliciu anhidru coloidal, stearat de magneziu, acid metacrilic-copolimer acrilat etil (1:1), talc, citrat trietil, dioxid de titan (E171), simeticonă, carmin indigo (E132) și hidroxid de sodiu.

Cum arată Skilarence 120 mg și conținutul ambalajului

Skilarence 120 mg este un comprimat de culoarea albastră, rotund, cu un diametru de aproximativ 11,6 mm.

Dimensiunile ambalajului: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 și 400 de comprimate gastrorezistente. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC-PVDC/Al.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spania

Număr de telefon +34 93 291 30 00

Fabricantul

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. de Martorell 41-61
E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България/ Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija

Almirall, S.A., Τел/Tel/Τηλ: +34 93 291 30 00

Česká republika/ Slovenská republika

Almirall s.r.o, Tel: +420 739 686 638

Danmark/ Norge/ Sverige

Almirall ApS, Tlf/Tel: +45 70 25 75 75

Deutschland

Almirall Hermal GmbH, Tel: +49 (0)40 72704-0

Ελλάδα

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

France

Almirall SAS, Tél: +33(0)1 46 46 19 20

Ireland

Almirall, S.A., Tel: +353 1800 849322

Ísland

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

Nederland

Almirall B.V., Tel: +31 (0) 30 711 15 10

Österreich

Almirall GmbH, Tel: +43 (0)1/595 39 60

Polska

Almirall Sp. z o.o., Tel.: +48 22 330 02 57

Portugal

Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda., Tel: +351 21 415 57 50

Suomi/Finland

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.