**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Skilarence 30 mg comprimate gastrorezistente

Skilarence 120 mg comprimate gastrorezistente

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Skilarence 30 mg

Fiecare comprimat gastrorezistent conţine dimetil fumarat 30 mg.

Skilarence 120 mg

Fiecare comprimat gastrorezistent conţine dimetil fumarat 120 mg.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut

Skilarence 30 mg

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

Skilarence 120 mg

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat gastrorezistent.

Skilarence 30 mg

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

Skilarence 120 mg

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

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

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

**4.2 Doze şi mod de administrare**

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

Doze

Pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea, se recomandă iniţierea tratamentului cu o doză iniţială mică cu creşteri ulterioare graduale. În prima săptămână, Skilarence 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 dimineaţa şi 1 seara). În cea de-a treia săptămână, Skilarence 30 mg se administrează de trei ori pe zi (câte 1 comprimat dimineaţa, 1 la prânz şi 1 seara). Din cea de-a patra săptămână, tratamentul trece la administrarea numai a 1 comprimat de Skilarence 120 mg seara. Această doză este crescută apoi cu 1 comprimat de Skilarence 120 mg pe săptămână în momente diferite ale zilei pentru următoarele 5 săptămâni, aşa cum se arată în tabelul de mai jos. Doza zilnică maximă permisă este de 720 mg (3 x 2 comprimate de Skilarence 120 mg).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Săptămâna** | **Număr de comprimate** | | | **Doza zilnică totală (mg)** |
|  | **Dimineaţa** | **Prânz** | **Seara** | **de dimetil fumarat** |
| **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 reuşita tratamentului, nu mai este necesară creşterea 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 întreţinere necesară pentru acea persoană.

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

*Vârstnici*

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

*Insuficienţa renală*

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Skilarence nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă, iar utilizarea Skilarence este contraindicată la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.3).

*Insuficienţa hepatică*

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

*Copii şi adolescenţi*

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

Mod de administrare

Skilarence este pentru administrare orală.

Comprimatele de Skilarence trebuie înghiţite 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 Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
* Tulburări gastro-intestinale.
* Insuficiență hepatică sau renală gravă.
* Sarcină și alăptare.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Hematologie

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

*Înainte de tratament*

Înainte de iniţierea tratamentului cu Skilarence, trebuie să aveţi la dispoziţie o hemoleucogramă actuală completă (inclusiv formula leucocitară şi numărul de trombocite). Tratamentul nu trebuie inițiat dacă se identifică leucopenie sub 3,0x109/l, limfopenie sub 1,0x109/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 situaţii sunt necesare măsuri:

*Leucopenie:* Dacă se descoperă o reducere semnificativă a numărului total de globule albe din sânge, situaţia trebuie monitorizată cu atenţie, iar tratamentul cu Skilarence trebuie întrerupt la niveluri sub 3.0x109/l.

*Limfopenie:* Dacă numărul de limfocite scade sub 1,0x109/l, dar este ≥0,7 x109/l, trebuie efectuată lunar monitorizarea sângelui până când nivelurile revin la 1,0x109/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 0,7x109/l, analiza de sânge trebuie repetată şi, dacă se confirmă faptul că valorile sunt sub 0,7x109/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 cu Skilarence trebuie inițiat după rezolvarea infecției. Dacă un pacient dezvoltă o infecție în timpul tratamentului cu Skilarence, trebuie luată în considerare suspendarea tratamentului, iar beneficiile și riscurile trebuie reevaluate înainte de reinițierea tratamentului. Pacienții care primesc Skilarence 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 cu Skilarence 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 celuilalt 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. Skilarence 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 cu Skilarence și prin administrarea Skilarence împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Funcţia renală

Întrucât eliminarea pe cale renală joacă un rol minor în clearance-ul plasmatic al Skilarence, este puţin probabil ca insuficienţa renală să afecteze caracteristicile farmacocinetice, astfel că nu se preconizează necesitatea ajustării dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

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

Funcţia renală (de exemplu, creatinina, azotul ureic sanguin și sumarul de urină) trebuie verificată înainte de iniţierea tratamentului și apoi la fiecare 3 luni. În eventualitatea unei modificări clinice relevante a funcţiei renale, în special absenţa explicaţiilor alternative, trebuie luată în considerare reducerea dozajului 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 şi fosfaturia (posibil concomitentă cu hipofosfatemia). Progresia poate implica simptome, cum ar fi poliuria, polidipsia și slăbiciunea musculară proximală. În cazuri rare, pot surveni osteomalacia hipofosfatemică 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.

Funcţia hepatică

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

Se recomandă monitorizarea funcţiei hepatice (SGOT, SGPT, gamma-GT, FA) înainte de iniţierea tratamentului și apoi la fiecare 3 luni , întrucât în Faza III a studiului, la unii pacienţi s-a observat creşterea enzimelor hepatice. În eventualitatea unei modificări clinice relevante a parametrilor funcţiei hepatice, în special absenţa explicaţiilor alternative, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

Înroşirea feţei

Pacienţii trebuie informaţi privind faptul că este posibil să se confrunte cu înroşirea feţei în primele săptămâni de administrare a Skilarence (vezi pct. 4.8).

Lactoză

Skilarence conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

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

Tratamentul concomitent cu substanțe nefrotoxice (de exemplu, metotrexatul, ciclosporină, aminoglicozide, diuretice, 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 absorbţia altor medicamente. Trebuie adoptată o atitudine atentă la prescrierea medicamentelor cu un index terapeutic îngust care necesită absorbţia 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 dintre Skilarence și 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 şi alăptarea**

Femei la vârsta fertilă

Skilarence nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. La pacienții care se confruntă cu diaree în timpul tratamentului cu Skilarence, efectul contraceptivelor orale poate fi redus și pot fi necesare metode de tip barieră suplimentare (vezi pct. 4.5).

Sarcina

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

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă dimetil fumaratul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi 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 fertilităţii.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Skilarence poate avea o influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule şi a folosi utilaje. Pot apărea amețeala și oboseala după administrarea de Skilarence (vezi pct. 4.8).

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Cele mai frecvente reacții adverse observate la Skilarence în cadrul studiului clinic de Fază III (1102) la pacienții cu psoriazis au fost evenimentele gastrointestinale (62,7%), înroșirea feței (20,8%) și limfopenia (10,0%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost considerate uşoare şi nu au dus la întreruperea tratamentului de studiu. Singurele reacţii adverse care au dus la întreruperea tratamentului la >5% dintre pacienţi au fost reacţiile gastrointestinale. Pentru recomandările de monitorizare și gestionarea clinică a reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4.

Lista reacţiilor adverse în format tabelar

Următoarea este o listă a reacţiilor adverse cu care s-au confruntat pacienţii trataţi cu Skilarence în timpul studiului clinic şi cu Fumaderm, un medicament care conținea dimetil fumarat împreună cu alți esteri ai acidului fumaric.

Frecvenţa reacţiilor adverse este definită utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100), rare (≥1/10000 şi <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| **Aparate, sisteme şi organe** | **Reacții adverse** | **Frecvenţă** |
| --- | --- | --- |
| Infecții și infestări | Herpes zoster | Cu frecvență necunoscută\*\* |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Limfopenie  Leucopenie  Eozinofilie  Leucocitoză  Leucemie limfatică acută\*  Pancitopenie ireversibilă\* | Foarte frecvente  Foarte frecvente  Frecvente  Frecvente  Foarte rare  Foarte rare |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Apetit scăzut | Frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos | Dureri de cap  Parestezie  Amețeală\*  Leucoencefaolpatie multifocală progresivă | Frecvente  Frecvente  Mai puțin frecvente  Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări vasculare | Înroşirea feţei | Foarte frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree  Distensie abdominală  Durere abdominală  Greaţă  Vărsături  Dispepsie  Constipaţie  Disconfort abdominal  Flatulenţă | Foarte frecvente  Foarte frecvente  Foarte frecvente  Foarte frecvente  Frecvente  Frecvente  Frecvente  Frecvente  Frecvente |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Eritem  Senzaţia de arsură pe piele  Prurit  Reacție cutanată alergică | Frecvente  Frecvente  Frecvente  Rare |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Proteinurie  Insuficiență renală  Sindrom Fanconi | Mai puţin frecvente  Cu frecvență necunoscută  Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Oboseală  Senzaţia de fierbinţeală  Astenie | Frecvente  Frecvente  Frecvente |
| Investigaţii 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).

*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 1,0x109/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 pacienţi prezentau valori ale limfocitelor <0,7x109/l. Recoltarea probelor de sânge pentru analizele clinice de laborator în scopuri de siguranţă 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 <0,7x 109/l au fost observate la 1/29 (3,5%) de pacienţi la 6 luni şi la 0/28 (0%) pacienţi la 12 luni după oprirea tratamentului. La 12 luni după oprirea tratamentului, 3/28 (10,7%) de pacienți prezentau valori ale limfocitelor sub 1,0x109/l, ceea ce reprezenta 3/279 (1,1%) de pacienţi 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 3,0x109/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 şi 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 reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

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

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX07

Mecanism de acţiune

Efectele antiinflamatoare şi imunomodulatoare ale dimetil fumaratului şi ale metaboliţilor săi, monometil fumarat, nu au fost elucidate complet, dar se consideră a fi în principal reacţia cu glutationul intracelular redus al celulelor implicate direct în patogeneza psoriazisului. Această interacţiune cu glutationul duce la inhibarea translocării în nucleu şi a activităţii de transcriere a factorului nuclear potenţiator kappa cu lanţuri uşoare a celulelor B activate (NF-kB).

Principala activitate a dimetil fumaratului şi monometil fumaratului este considerată a fi imunomodulatoare, care duce la o schimbare în celulele ajutătoare T (Th) de la profilul Th1 şi Th17 la un fenotip Th2. Producţia de citokine inflamatoare este redusă cu inducţia de evenimente proapoptotice, inhibarea proliferării keratinocitelor, expresia redusă a moleculelor de adeziune şi infiltrat inflamator redus cu plăci psoriazice.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Siguranţa şi 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 pacienţii cu psoriazis în plăci moderat până la sever (Studiul 1102). Au fost randomizaţi 704 pacienţi 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 conţin dimetil fumarat 30 mg/zi sau placebo, crescând doza la maximum 720 mg/zi, în ambele grupuri de tratament activ, aşa cum se descrie la pct. 4.2. Dacă se observa reuşita tratamentului înainte de a atinge de doza maximă de 720 mg/zi de dimetil fumarat, nu mai era necesară creşterea dozajului, iar doza era redusă constant la o doză de întreţinere individuală. În cazul intoleranţei individuale a dozajului crescut între Săptămânile 4 şi 16, pacientul revenea la ultima doză tolerată administrată de la începutul Săptămânii 4, care s-a menţinut până la sfârşitul perioadei de tratament (Săptămâna 16). Pacienţilor 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 şi de intrare în studiu au fost bine echilibrate între grupele de tratamente. Din 699 de pacienţi, majoritatea au fost de rasă caucaziană (99%) şi bărbaţi (65%), iar media de vârstă a fost de 44 de ani. Majoritatea pacienţilor (91%) au avut vârste sub 65 de ani. Majoritatea pacienţilor au avut psoriazis moderat pe baza zonei psoriazice şi indexului de severitate (PASI) şi scorurile Evaluării globale a medicului la intrare în studiu: scorul mediu PASI la intrare în studiu a fost 16,35, iar 60% dintre pacienţi au avut scoruri la fel de moderate ca în PGA. Majoritatea pacienţilor au raportat un efect „foarte intens” sau „extrem de intens” al psoriazisului asupra vieţii lor pe baza Indexului de evaluare dermatologică a calităţii vieţii (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 eficacităţii clinice după 16 săptămâni de tratament în cadrul Studiului 1102** | | | | | | |
| **Evaluare** | **Skilarence** | | **Placebo** | | | **Fumaderm** |
|  | **N=267** | | **N=131** | | | **N=273** |
| **Testarea superiorităţii faţă de placebo** | | | | | | |
| **PASI 75**, n (%) | 100 (37,5) | | 20 (15,3) | | | 110 (40,3) |
| valoarea p | <0,0001a | | | <0,0001a | | |
| IÎ bilateral 99,24% | 10,7, 33,7a | | | 13,5, 36,6a | | |
| **scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat,** n (%) | 88 (33,0) | | 17 (13,0) | | | 102 (37,4) |
| valoarea p | <0,0001a | | | <0,0001a | | |
| IÎ bilateral 99,24% | 9,0, 31,0a | | | 13,3, 35,5a | | |
|  | | **Skilarence** | | | **Fumaderm** | |
|  | | **N=267** | | | **N=273** | |
| **Non-inferioritatea Skilarence faţă de Fumaderm** | |  | | |  | |
| **PASI 75**, n (%) | | 100 (37,5) | | | 110 (40,3) | |
| valoarea p | | 0,0003b | | | | |
| IÎ unilateral 97,5% repetat (limita inferioară) | | -11,6b | | | | |
| **scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat, n (%)** | | 88 (33,0) | | | 102 (37,4) | |
| valoarea p | | 0,0007b | | | | |
| IÎ unilateral 97,5% repetat (limita inferioară) | | 13,0b | | | | |
| Fumaderm = Medicament comparator activ, un medicament combinat cu același conținut de dimetil fumarat plus 3 săruri de fumarat de monoetil hidrogen, n=număr de pacienţi în cadrul populaţiei; PASI=Index de severitate a zonei psoriazice; PGA=Evaluarea globală a medicului; a Superioritatea Skilarence față de placebo, cu o diferenţă de 22,2% pentru PASI 75 şi de 20,0% pentru scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat, superioritatea Fumaderm faţă de placebo cu o diferenţă de 25,0% pentru PASI 75 şi de 24,4% pentru scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat; b Non‑inferioritatea Skilarence faţă de Fumaderm cu o diferenţă de -2,8% pentru PASI 75 şi -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 susţinute şi 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 ≥125% faţă 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).

Datele de eficacitate pe termen lung nu sunt disponibile în prezent pentru Skilarence, deși, 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. Menținerea eficacității pe termen lung a fost bine descrisă pentru medicamente care conțin dimetil fumarat și, prin urmare, se poate preconiza că beneficiile tratamentului cu Skilarence observate de-a lungul a 16 săptămâni pot fi menținute la pacienții tratați pe termen lung timp de cel puțin 24 de săptămâni.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Skilarence în toate subgrupele cu copii şi adolescenţi în indicaţia aprobată (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

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 subiecţi sănătoşi, monometil fumaratul a atins concentraţiile plasmatice maxime de aproximativ 1325 ng/l şi 1311 ng/l în condiţii de repaos alimentar sau ingerare de alimente. Administrarea de Skilarence cu alimente a întârziat tmax a monometil fumaratului de la 3,5 la 9,0 ore.

Distribuţie

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 circulaţie.

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 subţire), dar nu şi la pH 1 (pH-ul din stomac). O parte a dimetil fumaratului total este hidrolizată de esteraze şi ambianţa alcalină a intestinului subţire, 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) reacţionează parțial cu formarea redusă de glutation formând un aduct al glutationului. 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 şi 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 cantităţi mici de monometil fumarat intact sunt excretate prin urină sau fecale. Porţiunea de dimetil fumarat care reacţionează cu glutationul, formând un aduct glutationic se metabolizează mai departe în acid mercapturic, excretat în urină.

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

Liniaritate/Non-liniaritate

În ciuda variabilităţii intersubiect crescute, expunerea măsurată drept ASC şi Cmax a fost în general proporţională cu doza după administrarea unei singure doze de 4 x comprimate de dimetil fumarat x30 mg (doza totală de 120 mg) şi 2 x comprimate de dimetil fumarat 120 mg (doza totală de 240 mg).

Insuficienţa renală

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

Insuficienţa hepatică

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

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice privind farmacologia de siguranţă şi genotoxicitatea nu au evidențiat pericole speciale la om.

Toxicologie

Rinichiul a fost identificat drept organul ţintă principal al toxicităţii în studiile non-clinice. Rezultatele renale la câine au inclus hipertrofia tubulară minimă până la moderată, incidenţa crescută şi severitatea vacuolării tubulare şi degenerarea tubulară minimă până la uşoară, 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 şi 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 Cmax.

Toxicitate asupra funcţiei reproducătoare

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

Nu au existat efecte asupra greutăţii corpului fetal sau malformaţii atribuite administrării materne de dimetil fumarat în timpul dezvoltării embrio-fetale la șobolan. Cu toate acestea, a existat un număr crescut de fetuşi cu variaţii ale „lobului hepatic supranumerar” şi „aliniament iliac anormal” la doze maternale toxice. NOAEL pentru toxicitatea maternă şi embrio-fetală a fost de 40 mg/kg şi 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 Cmax.

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 potenţială activitate tumorală a dimetil fumaratului administrat pe cale exogenă în rinichi.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Skilarence 30 mg și Skilarence 120 mg

*Nucleu:*

Monohidrat de lactoză

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Siliciu anhidru coloidal

Stearat de magneziu

Skilarence 30 mg

*Film:*

Acid metacrilic-copolimer etil-acrilat (1:1)

Talc

Citrat trietil

Dioxid de titan (E171)

Simeticonă

Skilarence 120 mg

*Film:*

Acid metacrilic-copolimer etil-acrilat (1:1)

Talc

Citrat trietil

Dioxid de titan (E171)

Simeticonă

Indigotină (E132)

Hidroxid de sodiu

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Skilarence 30 mg

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

Skilarence 120 mg

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

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale la eliminare.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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 AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 23 iunie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

1. **FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
2. **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
3. **ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
4. **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
5. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantuluiresponsabil pentru eliberarea seriei

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A.

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

08740, Spain

1. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

1. 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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

1. 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 distibuție și orice alte aspecte ale proramului, cu Autoritatea Națională Competentă.

Obiectivele programului educaţional 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 sănătăți 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 ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII 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 SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine dimetil fumarat 30 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

42 de comprimate gastrorezistente

70 de comprimate gastrorezistente

210 de comprimate gastrorezistente

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/17/1201/001 42 comprimate

EU/1/17/1201/013 70 comprimate

EU/1/17/1201/014 210 comprimate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII 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 INFORMAŢII 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 DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Almirall

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII 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 SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine dimetil fumarat 120 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

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 ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

|  |  |
| --- | --- |
| 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 FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII 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 INFORMAŢII 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 DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Almirall

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Skilarence 30 mg comprimate gastrorezistente**

dimetil fumarat

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Skilarence şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Skilarence

3. Cum să luaţi Skilarence

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Skilarence

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Skilarence şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Skilarence**

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

**Pentru ce se utilizează Skilarence**

Comprimatele de Skilarence se utilizează pentru tratamentul psoriazisului la adulţi. Psoriazisul este o boală care cauzează zone îngroşate, inflamate, roşii 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 ştiţi înainte să luaţi Skilarence**

**Nu luaţi Skilarence**

- dacă sunteţi alergic(ă) la dimetil fumarat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

- dacă aveţi probleme severe cu stomacul sau cu intestinul

- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii severe

- dacă sunteți gravidă sau alăptați

**Atenţionări şi precauţii**

Adresaţi-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 vă poate reduce doza de Skilarence sau poate opri tratamentul.

Infecții

Celulele albe din sânge vă ajută corpul să combată infecţiile. 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 aveţi o infecţie 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 şi adolescenţi**

Copiii și adolescenţii 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**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

În special, spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi următoarele:

* **Dimetil fumarat sau alți fumarați**: Ingredientul activ al Skilarence, dimetil fumaratul, se utilizează și în alte medicamente, cum ar fi comprimate, unguente şi băi. Trebuie să evitaţi alte medicamente care conţin fumarați pentru a preveni supradoza.
* **Alte medicamente utilizate pentru a trata psoriazisul,** cum ar fi, metotrexatul, retinoide, psoralen şi ciclosporină sau alte imunosupresoare sau citostatice (medicamente care afectează sistemul imunitar). Dacă luați aceste medicamente împreună cu Skilarence, poate creşte riscul de reacţii 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 la administrarea Skilarence, este posibil ca alte medicamente să nu funcţioneze cum ar trebui. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi diaree intensă şi sunteţi preocupat(ă) că este posibil ca alte medicamente pe care le luaţi să nu funcţioneze. 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 şi alăptarea**

Nu luați Skilarence dacă sunteţi 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).

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Skilarence.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

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

**Skilarence conţine lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Skilarence conține sodiu**

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

**3. Cum să luaţi Skilarence**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur(ă).

**Doză**

Medicul dumneavoastră va începe tratamentul cu o doză scăzută (utilizând comprimate de Skilarence de 30 mg). Aceasta ajută la reducerea problemelor cu stomacul şi a altor reacţii adverse. Doza dumneavoastră va fi crescută în fiecare săptămână, după cum se indică în tabelul de mai jos (trecând la comprimate de Skilarence de 120 mg începând cu săptămâna 4).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 începeţi să luați Skilarence şi va verifica dacă prezentaţi reacţii 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 afecţiunea dumneavoastră este bine controlată. Poate nu aveți nevoie de doza maximă de 720 de mg pe zi. 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 luaţi mai mult Skilarence decât trebuie**

Dacă consideraţi că aţi luat prea multe comprimate de Skilarence, adresaţi-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră.

**Dacă uitaţi să luaţi Skilarence**

Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză la ora obișnuită și continuaţi să luaţi medicamentul exact cum este descris în acest prospect sau exact cum aţi convenit cu medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul sau cu farmacistul dumneavoastră. dacă nu sunteţi sigur(ă).

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

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele reacţii adverse, cum ar fi înroşirea feţei sau a corpului (bufeuri), diareea, problemele stomacale şi greaţa, se ameliorează de obicei pe măsură ce continuați tratamentul.

Cele mai grave reacții adverse care pot surveni la administrarea Skilarence sunt reacţiile 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.

Reacţii alergice sau de hipersensibilitate

Reacţiile alergice sau de hipersensibilitate sunt rare, dar pot fi foarte grave. Înroşirea feţei sau corpului (bufeuri) este o reacţie adversă foarte frecventă, care poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Cu toate acestea, dacă manifestaţi bufeuri şi aveţi oricare dintre următoarele semne:

* respiraţie suierătoare, dificultăţi de respiraţie sau tăierea respiraţiei,
* umflarea feţei, 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 acesteia 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, 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.

Reacţii 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)
* înroşirea feţei sau a corpului
* diaree
* balonare, durere de stomac sau crampe de stomac
* senzaţia de rău (greaţă)

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

* creşterea tuturor celulelor albe din sânge (leucocitoză)
* creşterea numărului anumitor celule albe din sânge numite eozinofile
* creşterea anumitor enzime din sânge (utilizate pentru a verifica starea de sănătate a ficatului dumneavoastră)
* stare de rău
* constipaţie
* gaze (flatulenţă), disconfort stomacal, indigestie
* apetit scăzut
* dureri de cap
* senzația de oboseală
* slăbiciune
* senzaţia de fierbinţeală
* senzaţii anormale la nivelul pielii, cum ar fi mâncărime, arsuri, înţepături, gâdilat sau furnicături
* pete roz sau roşii pe piele (eritem)

Reacţii adverse mai puţin 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)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- reacție pe piele alergică

Reacții adverse 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)

Cu frecvență necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile):

- zona zoster

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Skilarence**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după EXP.

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

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Skilarence 30 mg**

* Substanţa activă este dimetil fumarat. Un comprimat conţine 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) şi simeticonă.

**Cum arată Skilarence 30 mg şi conţinutul 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 conţin 42, 70 şi 210 de comprimate gastrorezistente. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC-PVDC/Al.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă și fabricantul**

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

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. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

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

**България/ Česká republika/ Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija/ Slovenská republika**

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

Tel (Česká republika / Slovenská republika): +420 244 220 990 139

**Danmark/ Norge**/ **Suomi/Finland/ Sverige**

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

**Deutschland**

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

**Ελλάδα**

Galenica A.E., Tηλ: +30 210 52 81 700

**France**

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

**Ireland**

Almirall, S.A., Tel: +353 (0) 1431 9836

**Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**

Almirall SpA, Tel.: +39 02 346181

**Nederland**

Almirall B.V., Tel: +31 (0)30 799 1155

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Almirall Limited, Tel: +44 (0) 800 0087 399

**Acest prospect a fost revizuit în** .

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Skilarence 120 mg comprimate gastrorezistente**

dimetil fumarat

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Skilarence şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Skilarence

3. Cum să luaţi Skilarence

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Skilarence

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Skilarence şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Skilarence**

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

**Pentru ce se utilizează Skilarence**

Comprimatele de Skilarence se utilizează pentru tratamentul psoriazisului la adulţi. Psoriazisul este o boală care cauzează zone îngroşate, inflamate, roşii 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 ştiţi înainte să luaţi Skilarence**

**Nu luaţi Skilarence**

- dacă sunteţi alergic la dimetil fumarat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

- dacă aveţi probleme severe cu stomacul sau cu intestin

- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii severe

- dacă sunteți însărcinată sau alăptați

**Atenţionări şi precauţii**

Adresaţi-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. vă poate reduce doza de Skilarence sau poate opri tratamentul.

Infecții

Celulele albe din sânge vă ajută corpul să combată infecţiile. 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 aveţi o infecţie 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 intestinele. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda măsurile de îngrijire pe care trebuie să le adoptați în timpul tratamentului cu Skilarence.

**Copii şi adolescenţi**

Copiii și adolescenţii 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**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

În special, spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi următoarele:

* **Dimetil fumarat sau alți fumarați**: Ingredientul activ al Skilarence, dimetil fumaratul, se utilizează și în alte medicamente, cum ar fi comprimate, unguente şi băi. Trebuie să evitaţi alte medicamente care conţin fumarați pentru a preveni supradoza.
* **Alte medicamente utilizate pentru a trata psoriazisul,** cum ar fi, metotrexatul, retinoide, psoralene şi ciclosporină,sau alte imunosupresoare sau citostatice (medicamente care afectează sistemul imunitar). Dacă luați aceste medicamente împreună cu Skilarence, poate creşte riscul de reacţii 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 la administrarea Skilarence, este posibil ca alte medicamente să nu funcţioneze cum ar trebui. Spuneţi medicului dumneavoastră. dacă aveţi diaree intensă şi sunteţi preocupat(ă) că este posibil ca alte medicamente pe care le luaţi să nu funcţioneze. 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 şi alăptarea**

Nu luați Skilarence dacă sunteţi 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).

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Skilarence.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

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

**Skilarence conţine lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Skilarence conține sodiu**

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

**3. Cum să luaţi Skilarence**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur(ă).

**Doză**

Medicul dumneavoastră va începe tratamentul cu o doză scăzută (utilizând comprimate de Skilarence de 30 mg). Aceasta ajută la reducerea problemelor cu stomacul şi a altor reacţii adverse. Doza dumneavoastră va fi crescută în fiecare săptămână, după cum se indică în tabelul de mai jos (trecând la comprimate de Skilarence de 120 mg începând cu săptămâna 4).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 începeţi să luați Skilarence şi va verifica dacă prezentaţi reacţii 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 afecţiunea dumneavoastră este bine controlată. Poate nu aveți nevoie de doza maximă de 720 de mg pe zi. 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 luaţi mai mult Skilarence decât trebuie**

Dacă consideraţi că aţi luat prea multe comprimate Skilarence, adresaţi-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră.

**Dacă uitaţi să luaţi Skilarence**

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

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

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele reacţii adverse, cum ar fi înroşirea feţei sau a corpului (bufeuri), diareea, problemele stomacale şi greaţa, se ameliorează, de obicei, pe măsură ce continuați tratamentul.

Cele mai grave reacții adverse care pot surveni la administrarea Skilarence sunt reacţiile 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.

Reacţii alergice sau de hipersensibilitate

Reacţiile alergice sau de hipersensibilitate sunt rare, dar pot fi foarte grave. Înroşirea feţei sau corpului (bufeuri) este o reacţie adversă foarte frecventă, care poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Cu toate acestea, dacă manifestaţi bufeuri şi aveţi oricare dintre următoarele semne:

* respiraţie suierătoare, dificultăţi de respiraţie sau tăierea respiraţiei,
* umflarea feţei, 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 acesteia 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, 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.

Reacţii 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)
* înroşirea feţei sau a corpului
* diaree
* balonare, durere de stomac sau crampe de stomac
* senzaţia de rău (greaţă)

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

* creşterea tuturor celulelor albe din sânge (leucocitoză)
* creşterea numărului anumitor celule albe din sânge numite eozinofile
* creşterea anumitor enzime din sânge (utilizate pentru a verifica starea de sănătate a ficatului dumneavoastră)
* stare de rău
* constipaţie
* gaze (flatulenţă), disconfort stomacal, indigestie
* apetit scăzut
* dureri de cap
* senzația de oboseală
* slăbiciune
* senzaţia de fierbinţeală
* senzaţii anormale la nivelul pielii, cum ar fi mâncărime, arsuri, înţepături, gâdilat sau furnicături
* pete roz sau roşii pe piele (eritem)

Reacţii adverse mai puţin 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)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- reacție pe piele alergică

Reacții adverse 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)

Cu frecvență necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile):

- zona zoster

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Skilarence**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după EXP.

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

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Skilarence 120 mg**

* Substanţa activă este dimetil fumarat. Un comprimat conţine 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) şi hidroxid de sodiu.

**Cum arată Skilarence 120 mg şi conţinutul 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 şi 400 de comprimate gastrorezistente. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC-PVDC/Al.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă și fabricantul**

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

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. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

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

**България/ Česká republika/ Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija/ Slovenská republika**

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

Tel (Česká republika / Slovenská republika): +420 220 990 139

**Danmark/ Norge**/ **Suomi/Finland/ Sverige**

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

**Deutschland**

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

**Ελλάδα**

Galenica A.E., Tηλ: +30 210 52 81 700

**France**

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

**Ireland**

Almirall, S.A., Tel: +353 (0) 1431 9836

**Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**

Almirall SpA, Tel.: +39 02 346181

**Nederland**

Almirall B.V., Tel: +31 (0)30 799 1155

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Almirall Limited, Tel: +44 (0) 800 0087 399

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.