

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Skilarence 30 mg comprimidos gastrorresistentes  
Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Skilarence 30 mg

Cada comprimido gastrorresistente contiene 30 mg de dimetilfumarato.

### Skilarence 120 mg

Cada comprimido gastrorresistente contiene 120 mg de dimetilfumarato.

### Excipiente(s) con efecto conocido

#### Skilarence 30 mg

Cada comprimido gastrorresistente contiene 34,2 mg de lactosa (como monohidrato).

#### Skilarence 120 mg

Cada comprimido gastrorresistente contiene 136,8 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido gastrorresistente.

### Skilarence 30 mg

Comprimido blanco, redondo y biconvexo recubierto con película, con un diámetro aproximado de 6,8 mm.

### Skilarence 120 mg

Comprimido azul, redondo y biconvexo recubierto con película, con un diámetro aproximado de 11,6 mm.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Skilarence está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que precisan de un tratamiento con un medicamento sistémico.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Skilarence se debe utilizar bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis.

#### Posología

A fin de mejorar la tolerabilidad, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis baja inicial seguida de aumentos graduales posteriores. Durante la primera semana, Skilarence 30 mg se toma una vez al día (un comprimido por la noche). Durante la segunda semana, Skilarence 30 mg se toma dos veces al día (un comprimido por la mañana y otro por la noche). Durante la tercera semana, Skilarence 30 mg se toma tres veces al día (un comprimido por la mañana, otro al mediodía y otro por la noche). A partir de la cuarta semana, se cambia el tratamiento a un solo comprimido de Skilarence 120 mg por la noche. Durante las 5 semanas siguientes, esta dosis se incrementa en un comprimido adicional de Skilarence 120 mg a la semana tomado a distintas horas del día, tal como se muestra en la tabla siguiente. La dosis máxima diaria permitida es de 720 mg (3 x 2 comprimidos de Skilarence 120 mg).

Semana	Número de comprimidos			Dosis diaria total (mg) de dimetilfumarato
	Mañana	Mediodía	Noche	
<b>Skilarence 30 mg</b>				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
<b>Skilarence 120 mg</b>				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

Si un aumento de dosis concreto no se tolera, se puede reducir, temporalmente, a la última dosis tolerada.

Si el tratamiento tiene éxito antes de que se alcance la dosis máxima, no será necesario seguir aumentando la dosis. Cuando se alcanza una mejoría clínicamente relevante de las lesiones cutáneas, se debe considerar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis diaria de Skilarence hasta la dosis de mantenimiento que necesite el paciente.

Es posible que la dosis también deba modificarse si se observan anomalías en los parámetros de laboratorio (ver sección 4.4).

#### *Población de edad avanzada*

Los ensayos clínicos de Skilarence no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de una manera distinta en comparación con los pacientes menores de 65 años (ver sección 5.2). De acuerdo con la farmacología del dimetilfumarato, no se prevé que sea necesario ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada.

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 5.2). Skilarence no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que el uso de Skilarence está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2). Skilarence no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que el uso de Skilarence está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.3).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Skilarence en la población pediátrica de edad inferior a 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Skilarence se administra por vía oral. Los comprimidos de Skilarence se deben ingerir enteros con líquido durante una comida o inmediatamente después.

El recubrimiento de los comprimidos gastroresistentes está diseñado para prevenir la irritación gástrica. Por tanto, los comprimidos no se deben triturar, partir, disolver ni masticar.

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Trastornos gastrointestinales graves.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Hematología

Skilarence puede reducir el recuento de leucocitos y linfocitos (ver sección 4.8). No se ha estudiado en pacientes con un recuento bajo de leucocitos o linfocitos previo.

#### *Antes del tratamiento*

Antes de iniciar el tratamiento con Skilarence, es necesario disponer de un hemograma completo actual (que incluya la fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas). No se debe iniciar el tratamiento si se detecta una leucopenia inferior a  $3,0 \times 10^9/l$ , una linfopenia inferior a  $1,0 \times 10^9/l$  u otros resultados patológicos.

#### *Durante el tratamiento*

Durante el tratamiento, se debe hacer un hemograma completo que incluya la fórmula leucocitaria cada 3 meses. Se deben tomar medidas en las siguientes circunstancias:

*Leucopenia:* si se observa una marcada disminución del número total de leucocitos, se debe supervisar cuidadosamente la situación y, si el nivel se sitúa por debajo de  $3,0 \times 10^9/l$ , se debe interrumpir el tratamiento con Skilarence.

*Linfopenia:* si el nivel de linfocitos disminuye hasta ser inferior a  $1,0 \times 10^9/l$  pero es  $\geq 0,7 \times 10^9/l$ , el hemograma se debe hacer una vez al mes hasta que los valores vuelvan a ser iguales o superiores a  $1,0 \times 10^9/l$  durante dos analíticas consecutivas; a partir de este momento, los hemogramas se pueden volver a realizar cada 3 meses.

Si el recuento de linfocitos disminuye por debajo de  $0,7 \times 10^9/l$ , se debe repetir el hemograma, y si continúan por debajo de  $0,7 \times 10^9/l$ , se debe detener inmediatamente el tratamiento. Tras la suspensión del tratamiento, se debe supervisar a los pacientes que presenten linfopenia hasta que el recuento de linfocitos vuelva a estar dentro del intervalo de la normalidad (ver sección 4.8).

#### *Otras alteraciones hematológicas*

Se debe suspender el tratamiento y se recomienda precaución si se observan otros resultados patológicos. En cualquier caso, se deben supervisar los valores del hemograma hasta que vuelvan a estar dentro del intervalo de la normalidad.

#### Infecciones

Skilarence es un inmunomodulador y puede afectar a la forma en que el sistema inmunitario responde a las infecciones. En los pacientes con infecciones en curso que sean clínicamente relevantes, el médico decidirá si se puede volver a iniciar el tratamiento con Skilarence solo en el caso de que se haya resuelto la infección. Si un paciente contrae una infección durante el tratamiento con Skilarence, se debe considerar la suspensión del tratamiento y reevaluar los riesgos y beneficios antes de reanudar el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes que reciben Skilarence para que notifiquen cualquier síntoma de infección a un médico.

#### *Infecciones oportunistas/Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP).*

Se han notificado casos de infecciones oportunistas, en concreto de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), con otros medicamentos que contienen dimetilfumarato (ver sección 4.8). La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC) que puede ser mortal o causar discapacidades graves. La LMP probablemente esté causada por una combinación de factores.

Una infección previa por el VJC se considera un requisito previo para la aparición de LMP. Son

factores de riesgo, entre otros, un tratamiento inmunosupresor previo y la presencia de determinados trastornos concomitantes (por ejemplo, algunos trastornos autoinmunitarios o neoplasias malignas hematológicas). Un sistema inmunitario modificado o debilitado, así como factores genéticos o ambientales, también pueden constituir factores de riesgo.

La linfopenia persistente moderada o grave durante el tratamiento con dimetilfumarato se considera asimismo un factor de riesgo de LMP. Se debe supervisar a los pacientes que presenten linfopenia para detectar signos y síntomas de infecciones oportunistas, especialmente síntomas indicativos de LMP. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, empeoran en un período de días a semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales y alteraciones del pensamiento, la memoria y la orientación, que provocan confusión y cambios de personalidad. Si se sospecha LMP, se debe detener inmediatamente el tratamiento con Skilarence y han de realizarse las exploraciones neurológicas y radiológicas pertinentes.

#### Tratamiento previo y concomitante con inmunosupresores o inmunomoduladores

Los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de Skilarence en pacientes que han recibido anteriormente otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores son limitados. Cuando los pacientes pasen de recibir dichos tratamientos a recibir Skilarence, se deben tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción del otro tratamiento con el fin de evitar efectos aditivos sobre el sistema inmunitario.

No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad de Skilarence cuando se administra de forma concomitante con otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores (ver sección 4.5).

#### Trastornos gastrointestinales preexistentes

Skilarence no se ha estudiado en pacientes con trastornos gastrointestinales preexistentes. Skilarence está contraindicado en pacientes con un trastorno gastrointestinal grave (ver sección 4.3). La tolerabilidad gastrointestinal se puede mejorar siguiendo el plan de ajuste de la dosis al inicio del tratamiento con Skilarence y tomándolo junto con alimentos (ver secciones 4.2 y 4.8).

#### Función renal

Puesto que la eliminación renal desempeña un papel secundario en el aclaramiento plasmático de Skilarence, resulta improbable que una insuficiencia renal afecte a las características farmacocinéticas, por lo que no se prevé necesario ajustar la dosis en pacientes con una insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.2 y 5.2).

Durante un ensayo clínico de fase III controlado con placebo, no se observó un deterioro de la función renal durante la terapia en ningún grupo de tratamiento. Sin embargo, Skilarence no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave y durante la farmacovigilancia poscomercialización se han notificado casos de toxicidad renal con ésteres del ácido fumárico. Por tanto, Skilarence está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Se debe evaluar la función renal (p. ej., creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento y cada 3 meses posteriormente. En caso de que se produzca un cambio clínicamente significativo en la función renal, especialmente ante la falta de otras posibles explicaciones, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento.

#### *Síndrome de Fanconi*

El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la suspensión del tratamiento con Skilarence son importantes para prevenir el inicio de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome suele ser reversible. Los signos más importantes son: proteinuria, glucosuria (con glucemia normal), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente asociada con hipofosfatemia). La progresión podría implicar la presencia de síntomas como poliuria, polidipsia y debilidad muscular proximal. En raras ocasiones, se puede presentar osteomalacia hipofosfatémica con osteodinia no localizada, elevación de la fosfatasa alcalina en suero y fracturas por sobrecarga. Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin incremento de la concentración de creatinina o disminución de la tasa de filtración glomerular. En presencia de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de

Fanconi y han de llevarse a cabo las exploraciones pertinentes.

#### Función hepática

Skilarence no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.3).

Se recomienda supervisar la función hepática (AST, ALT,  $\gamma$ -GT, FA) antes del comienzo del tratamiento y cada 3 meses posteriormente, dado que en algunos pacientes del estudio de fase III se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas. En caso de que se produzca un cambio clínicamente significativo en los parámetros hepáticos, especialmente ante la falta de otras posibles explicaciones, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento.

#### Rubefacción

Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de experimentar rubefacción durante las primeras semanas de tratamiento con Skilarence (ver sección 4.8).

#### Lactosa

Skilarence contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Skilarence se debe emplear con precaución cuando se administra concomitantemente con otro tratamiento antipsoriásico sistémico (p. ej., metotrexato, retinoides, psoralenos, ciclosporina, inmunosupresores o citostáticos) (ver sección 4.4). Durante el tratamiento con Skilarence, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

El tratamiento concomitante con sustancias nefrotóxicas (p. ej., metotrexato, ciclosporina, aminoglucósidos, diuréticos, AINE o litio) puede incrementar el potencial de reacciones adversas renales (p. ej., proteinuria) en los pacientes que reciben Skilarence.

En casos de diarrea grave o prolongada durante el tratamiento con Skilarence, es posible que la absorción de otros medicamentos se vea afectada. Se debe extremar la precaución al recetar medicamentos con un estrecho índice terapéutico que requieran absorción en el tracto intestinal. Es posible que la eficacia de los anticonceptivos orales se vea reducida y se recomienda el uso de un método anticonceptivo de barrera alternativo, a fin de prevenir el posible fallo de la anticoncepción (ver la ficha técnica del anticonceptivo oral).

Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas fuertes (más del 30 % de alcohol por volumen) en grandes cantidades porque podría aumentar la velocidad de disolución de Skilarence y, por consiguiente, incrementar la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

No se ha estudiado en que forma la administración de vacunas puede afectar durante el tratamiento con Skilarence. La inmunosupresión es un factor de riesgo para el uso de vacunas atenuadas. Se deben evaluar los riesgos y beneficios de la vacunación.

No hay datos indicativos de interacciones de Skilarence con el citocromo P450 ni con los transportadores de entrada y salida más frecuentes; por tanto, no se esperan interacciones con medicamentos metabolizados o transportados por estos sistemas (ver sección 5.2).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Skilarence en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados. En las pacientes con diarrea durante el tratamiento con Skilarence, es

posible que el efecto de los anticonceptivos orales se vea reducido y quizá sean necesarios métodos anticonceptivos de barrera adicionales (ver sección 4.5).

#### Embarazo

Se disponen de datos limitados relativos al uso de dimetilfumarato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Skilarence está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

#### Lactancia

Se desconoce si dimetilfumarato o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos o lactantes. Por lo tanto, Skilarence está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

No existen datos en seres humanos ni en animales sobre los efectos de Skilarence sobre la fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Skilarence sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Es posible sufrir mareos y cansancio tras la administración de Skilarence (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con Skilarence en el estudio clínico de fase III (1102) en pacientes con psoriasis fueron trastornos gastrointestinales (62,7 %), rubefacción (20,8 %) y linfopenia (10,0%). La mayoría de las reacciones adversas se consideraron leves y no obligaron a interrumpir el tratamiento del estudio. Las únicas reacciones adversas que obligaron a interrumpir el tratamiento en >5 % de los pacientes fueron reacciones gastrointestinales. Las recomendaciones relativas a la supervisión y el manejo clínico de las reacciones adversas figuran en la sección 4.4.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se incluye una lista de las reacciones adversas experimentadas por los pacientes tratados con Skilarence durante el estudio clínico y con Fumaderm, un medicamento relacionado que contiene dimetilfumarato junto con otros ésteres del ácido fumárico.

La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Herpes zóster	Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia Leucopenia Eosinofilia Leucocitosis Leucemia linfocítica aguda* Pancitopenia irreversible	Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente Muy rara Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Parestesia	Frecuente Frecuente

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
	Mareos* Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Poco frecuente Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Distensión abdominal Dolor abdominal Náuseas Vómitos Dispepsia Estreñimiento Malestar abdominal Flatulencia	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema Sensación de ardor en la piel Prurito Reacción alérgica de la piel	Frecuente Frecuente Frecuente Rara
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria Fallo renal Síndrome de Fanconi*	Poco frecuente Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Sensación de calor Astenia	Frecuente Frecuente Frecuente
Exploraciones complementarias	Incremento de enzimas hepáticas Creatinina elevada en suero	Frecuente Poco frecuente

\*Reacciones adversas adicionales notificadas con Fumaderm, un medicamento relacionado que contiene dimetilfumarato junto con otros ésteres del ácido fumárico.

\*\*Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Trastornos gastrointestinales*

Los datos del estudio clínico de fase III y de la literatura científica muestran que la máxima probabilidad de padecer trastornos gastrointestinales con medicamentos que contienen dimetilfumarato se da durante los 2 a 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento. No se pudo identificar ninguna relación aparente con la dosis ni ningún factor de riesgo para la aparición de estas reacciones adversas. La diarrea fue la reacción adversa más frecuente (36,9 %) en los pacientes que recibían Skilarence y provocó la retirada del medicamento en el 10 % de los pacientes aproximadamente. Más del 90 % de estas reacciones de diarrea fueron de intensidad leve a moderada (ver sección 4.4).

#### *Rubefacción*

Sobre la base de las observaciones del estudio clínico de fase III y los datos publicados en la literatura científica, la máxima probabilidad de padecer rubefacción se da en las primeras semanas del tratamiento y tiende a reducirse con el tiempo. En el estudio clínico, el 20,8 % de los pacientes tratados con Skilarence presentaron rubefacción, que fue de carácter leve en la mayoría de los casos (ver sección 4.4). Los datos publicados procedentes de la experiencia clínica con medicamentos que contienen dimetilfumarato muestran que los episodios individuales de rubefacción suelen comenzar poco después de tomar los comprimidos y resolverse en pocas horas.

#### *Alteraciones hematológicas*

Los datos del estudio clínico de fase III y de la literatura científica muestran que la máxima probabilidad de presentar alteraciones de los parámetros hematológicos se da durante los 3 primeros

meses tras el inicio del tratamiento con dimetilfumarato. En concreto, en el estudio clínico se observó una ligera reducción de la media de los recuentos de linfocitos a partir de las semanas 3 a 5, que alcanzó su máximo en la semana 12, cuando aproximadamente un tercio de los pacientes tenía valores por debajo de  $1,0 \times 10^9/l$ . La media y la mediana de los valores de los linfocitos se mantuvieron dentro de los límites normales durante el estudio clínico. En la semana 16 (fin del tratamiento), no se observaron descensos adicionales del recuento de linfocitos. En la semana 16 del tratamiento, 13/175 (7,4 %) de los pacientes mostraron niveles de linfocitos  $<0,7 \times 10^9/l$ . En las visitas de seguimiento solo se realizó la toma de muestras para realizar las pruebas de laboratorio de seguridad en caso de haber detectado anomalías en la visita previa. Durante el periodo de seguimiento sin tratamiento, se observaron niveles de linfocitos de  $<0,7 \times 10^9/l$  en 1/29 (3,5 %) de pacientes a los 6 meses, y 0/28 (0 %) a los 12 meses tras el cese del tratamiento. A los 12 meses tras el cese del tratamiento 3/28 (10,7 %) pacientes mostraban valores de linfocitos por debajo de  $1,0 \times 10^9/l$ , lo que representaría 3/279 (1,1 %) de los pacientes que iniciaron el tratamiento con Skilarence.

En cuanto al recuento de leucocitos totales, se detectó una reducción en la semana 12 del tratamiento; aumentó lentamente de nuevo en la semana 16 (fin del tratamiento) y 12 meses tras el cese del tratamiento, todos los pacientes tenían valores por encima de  $3,0 \times 10^9/l$ .

Se observó un incremento transitorio de los valores medios de eosinófilos ya en la semana 3, se alcanzó un máximo en la semana 5 y 8, y en la semana 16 habían regresado a los valores basales.

Las recomendaciones relativas a la supervisión y el manejo clínico de las reacciones adversas hematológicas figuran en la sección 4.4.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, está indicado tratamiento sintomático. No se conoce ningún antídoto específico.

# **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunosupresores, código ATC: L04AX07

#### Mecanismo de acción

Los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de dimetilfumarato y su metabolito, monometilfumarato, aún no se han aclarado por completo, si bien se considera que se deben principalmente a la interacción con el glutatión reducido intracelular de las células implicadas directamente en la patogenia de la psoriasis. Esta interacción con el glutatión provoca la inhibición de la translocación al núcleo y de la actividad transcripcional del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras  $\kappa$  de los linfocitos B activados (NF- $\kappa$ B).

Se considera que la principal actividad de dimetilfumarato y de monometilfumarato es inmunomoduladora, lo que provoca una conversión de los linfocitos T colaboradores (T helper cells, Th) del perfil Th1 y Th17 a un fenotipo Th2. La producción de citocinas inflamatorias se reduce con inducción de eventos proapoptóticos, inhibición de proliferación de queratinocitos, expresión reducida de moléculas de adhesión y disminución de los infiltrados inflamatorios en las placas psoriásicas.

### Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de Skilarence se evaluaron en un estudio de fase III (1102), doble ciego, de tres grupos, controlado por placebo y con comparador activo, en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (Estudio 1102). Se asignó aleatoriamente a 704 pacientes un tratamiento con Skilarence, un comparador activo (Fumaderm, un medicamento combinado con el mismo contenido de dimetilfumarato más 3 sales de monoetilfumarato) y un placebo, en una relación 2:2:1. El tratamiento de los pacientes se inició con comprimidos de 30 mg/día de dimetilfumarato o de placebo y la dosis se aumentó hasta un máximo de 720 mg/día en ambos grupos de tratamiento activo, tal como se describe en la sección 4.2. Si el tratamiento tenía éxito antes de que se alcanzara la dosis máxima de 720 mg/día de dimetilfumarato, no se precisaba aumentar más la dosis, que se iba reduciendo paulatinamente hasta la dosis de mantenimiento individual. En caso de intolerancia individual a la dosis aumentada durante las semanas 4 a 16, se volvía a administrar al paciente la última dosis tolerada desde el comienzo de la semana 4 y se mantenía hasta el final del periodo de tratamiento (semana 16). Los pacientes recibieron tratamiento hasta la semana 16 y se programaron visitas de seguimiento hasta los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

Las características demográficas y basales estaban bien compensadas entre los grupos de tratamiento. De los 699 pacientes, la mayoría eran de raza blanca (99 %), hombres (65 %) y con una edad media de 44 años. La mayoría de los pacientes (91 %) eran menores de 65 años. La mayor parte de los pacientes sufría psoriasis moderada según las puntuaciones del Índice de actividad e intensidad de la psoriasis (PASI) y la Evaluación global efectuada por el médico (PGA) al principio del estudio; la puntuación media del PASI al principio del estudio era de 16,35, mientras que la puntuación del 60 % de los pacientes era moderada según la PGA. La mayoría de los pacientes afirmó que el efecto que la psoriasis tenía en su vida era “muy grande” o “extremadamente grande”, según el Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), con una puntuación media de 11,5.

Después de 16 semanas de tratamiento, se observó que Skilarence era superior al placebo ( $p < 0,0001$ ) de acuerdo con el PASI 75 y la puntuación de la PGA de blanqueado o casi blanqueado y no inferior (utilizando un margen de no inferioridad del -15 %) al comparador activo ( $p < 0,0003$ ) según PASI 75.

#### **Resumen de eficacia clínica después de 16 semanas de tratamiento en el estudio 1102**

<b>Evaluación</b>	<b>Skilarence N=267</b>	<b>Placebo N=131</b>	<b>Fumaderm N=273</b>
<b>Superioridad en las pruebas frente al placebo</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
Valor p		<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>
IC bilateral del 99,24 %		10,7, 33,7 <sup>a</sup>	13,5, 36,6 <sup>a</sup>
<b>PGA blanqueado o casi blanqueado, n (%)</b>	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
Valor p		<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>
IC bilateral del 99,24 %		9,0, 31,0 <sup>a</sup>	13,3, 35,5 <sup>a</sup>
	<b>Skilarence N=267</b>		<b>Fumaderm N=273</b>
<b>No inferioridad de Skilarence frente a Fumaderm</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)		110 (40,3)
Valor p		0,0003 <sup>b</sup>	
IC unilateral del 97,5 % repetido (límite inferior)		-11,6 <sup>b</sup>	
<b>PGA blanqueado o casi blanqueado, n (%)</b>	88 (33,0)		102 (37,4)
Valor p		0,0007 <sup>b</sup>	
IC unilateral del 97,5 % repetido (límite inferior)		-13,0 <sup>b</sup>	

Fumaderm = comparador activo, medicamento combinado con el mismo contenido de dimetilfumarato más 3 sales de monoetilfumarato; n: número de pacientes con datos disponibles; N: número de pacientes en la población; PASI: índice de actividad e intensidad de la psoriasis; PGA: evaluación global efectuada por el médico; <sup>a</sup>: superioridad de Skilarence con respecto al placebo con una diferencia del 22,2 % para el PASI 75 y del 20,0 % para una puntuación de la PGA de blanqueado o casi blanqueado, superioridad de Fumaderm con respecto al Placebo con una diferencia del 25,0 % para el PASI 75 y del 24,4 % para una puntuación de la PGA de blanqueado o casi blanqueado; <sup>b</sup> No inferioridad de Skilarence con respecto a Fumaderm con una diferencia del -2,8 % para el PASI 75 y del -4,4 % para una puntuación de la PGA de

---

blaqueado o casi blanqueado.

Hubo una tendencia en el criterio de valoración de la eficacia, en lo que respecta al cambio porcentual medio con respecto al valor basal en la puntuación de PASI, indicativo del inicio de una respuesta clínica a Skilarence ya en la semana 3 (-11,8 %), que alcanzó la significación estadística en comparación con el placebo en la semana 8 (-30,9 %). Se observó una mejora aún mayor en la semana 16 (-50,8 %).

Los beneficios del tratamiento con Skilarence también quedaron respaldados por las mejoras percibidas por los propios pacientes en la calidad de vida. En la semana 16, los pacientes tratados con Skilarence tenían un DLQI medio inferior en comparación con el placebo (5,4 frente a 8,8).

El efecto de rebote (definido como un empeoramiento de  $\geq 125$  % del valor basal en la puntuación de PASI) se evaluó después de 2 meses sin tratamiento y se mostró que no fue un problema clínico con los ésteres del ácido fumárico, ya que se documentó en muy pocos pacientes (Skilarence 1,1 % y comparador activo 2,2 %, en comparación con un 9,3 % en el grupo con placebo).

Actualmente no se dispone de datos de la eficacia a largo plazo de Skilarence, sin embargo, en los estudios clínicos y farmacocinéticos, la exposición sistémica, la eficacia y la seguridad de Skilarence fueron similares a las del comparador activo que contenía dimetilfumurato. Por tanto, es razonable esperar que la eficacia a largo plazo de Skilarence sea también comparable a la de los medicamentos que contienen dimetilfumurato. El mantenimiento de la eficacia a largo plazo está debidamente descrito con otros medicamentos que contienen dimetilfumurato y, por ello, cabe esperar que los beneficios del tratamiento con Skilarence observados en la semana 16 se mantengan en los pacientes tratados a largo plazo durante un mínimo de 24 meses.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar resultados de los ensayos realizados con Skilarence en todos los grupos de población pediátrica para esta indicación (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración oral, dimetilfumurato es indetectable en plasma debido a que es hidrolizado rápidamente por esterasas a su metabolito activo, monometilfumurato. Después de administrar por vía oral un único comprimido de 120 mg de Skilarence en sujetos sanos, monometilfumurato alcanzó concentraciones máximas en plasma de aproximadamente 1325 ng/ml en ayunas y 1311 ng/ml tras ingerir alimentos. La ingesta de Skilarence con alimentos retrasó el  $t_{máx.}$  de monometilfumurato de 3,5 a 9,0 horas.

### Distribución

La unión de monometilfumurato a proteínas plasmáticas es de alrededor del 50 %. Dimetilfumurato no muestra ninguna afinidad de unión a proteínas séricas, lo que puede contribuir aún más a su rápida eliminación de la circulación.

### Biotransformación

La biotransformación de dimetilfumurato no implica a las isoenzimas del citocromo P450. Estudios *in vitro* han mostrado que monometilfumurato a la dosis terapéutica no es inhibidor ni inductor de ninguna de las enzimas del citocromo P450, no es sustrato ni inhibidor de la glicoproteína-P y no es inhibidor de los transportadores de entrada y salida más frecuentes. Estudios *in vitro* han mostrado que la dosis terapéutica de dimetilfumurato no inhibe el CYP3A4/5 ni el BCRP y que es un inhibidor débil de la glicoproteína-P.

Se ha demostrado mediante estudios *in vitro* que la hidrólisis de dimetilfumurato a monometilfumurato se produce rápidamente a pH 8 (pH en el intestino delgado), pero no a pH 1 (pH en el estómago). Una parte de dimetilfumurato total es hidrolizado por las esterasas y el entorno alcalino del intestino

delgado, mientras que el resto alcanza el torrente sanguíneo por la vena porta. Estudios adicionales han mostrado que dimetilfumarato (y, en menor medida, monometilfumarato) reacciona parcialmente con el glutatión reducido formando un aducto del glutatión. Estos aductos se detectaron en estudios en animales en la mucosa intestinal de ratas y, en menor medida, en sangre de la vena porta. No obstante, no puede detectarse dimetilfumarato no conjugado en el plasma de los animales ni en los pacientes con psoriasis tras la administración oral. Por el contrario, monometilfumarato no conjugado es detectable en plasma. A través de la oxidación por la vía del ciclo del ácido tricarboxílico se produce un nuevo proceso metabólico en el que se forman dióxido de carbono y agua.

#### Eliminación

La exhalación de CO<sub>2</sub> que resulta del metabolismo de monometilfumarato es la vía principal de eliminación; por la orina o las heces solo se excretan pequeñas cantidades de monometilfumarato intacto. La parte de dimetilfumarato que reacciona con el glutatión, formando un aducto del glutatión, se vuelve a metabolizar y da lugar a su ácido mercaptúrico, que se excreta por la orina.

La semivida de eliminación terminal aparente de monometilfumarato es de aproximadamente 2 horas.

#### Linealidad/No linealidad

A pesar de la elevada variabilidad interindividual, la exposición medida como AUC y C<sub>máx</sub> fue generalmente proporcional a la dosis tras la administración de una sola dosis de 4 comprimidos de 30 mg de dimetilfumarato (dosis total de 120 mg) y de 2 comprimidos de 120 mg de dimetilfumarato (dosis total de 240 mg).

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, puesto que la eliminación renal desempeña un papel secundario en el aclaramiento plasmático total, resulta improbable que una insuficiencia renal afecte a las características farmacocinéticas de Skilarence (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que el dimetilfumarato es metabolizado por las esterasas y el entorno alcalino del intestino delgado sin la participación del citocromo P450, no se prevé que la insuficiencia hepática afecte a la exposición (ver sección 4.2).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de farmacología de seguridad preclínica y genotoxicidad no han mostrado ningún riesgo especial para los seres humanos.

#### Toxicología

Se identificó el riñón como uno de los principales órganos diana de toxicidad en estudios no clínicos. Los hallazgos renales en perros incluyeron hipertrofia tubular de mínima a moderada, una mayor incidencia y gravedad de la vacuolización tubular y una degeneración tubular de mínima a ligera, todas las cuales se consideraron toxicológicamente relevantes. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) tras 3 meses de tratamiento fue de 30 mg/kg al día, lo cual corresponde a 2,9 y 9,5 veces la exposición sistémica en seres humanos a la dosis máxima recomendada (720 mg/día), como valores de AUC y C<sub>máx</sub>, respectivamente.

#### Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios del desarrollo pre- y posnatal ni estudios de fertilidad con Skilarence.

No se produjo ningún efecto en el peso corporal fetal ni malformaciones atribuibles a la administración materna de dimetilfumarato durante el estudio del desarrollo embrionario en ratas. Sin embargo, se observó un aumento del número de fetos con las variaciones «lóbulo supernumerario del hígado» y «alineación ilíaca anómala» con dosis tóxicas para las madres. El NOAEL de toxicidad materna y embrionario fue de 40 mg/kg/día, correspondiente a 0,2 y 2,0 veces la exposición sistémica

en seres humanos a la dosis máxima recomendada (720 mg/día), como valores de AUC y C<sub>máx</sub>, respectivamente.

Se ha mostrado que dimetilfumarato atraviesa la membrana placentaria hacia la circulación fetal en ratas.

### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Skilarence. Sobre la base de los datos disponibles, que apuntan a que los ésteres del ácido fumárico podrían activar vías celulares relacionadas con la aparición de tumores renales, no se puede descartar una posible actividad tumorigena a nivel renal de dimetilfumarato administrado de manera exógena.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Skilarence 30 mg y Skilarence 120 mg

##### *Núcleo:*

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

#### Skilarence 30 mg

##### *Recubrimiento:*

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)  
Talco  
Citrato de trietilo  
Dióxido de titanio (E171)  
Simeticona

#### Skilarence 120 mg

##### *Recubrimiento:*

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)  
Talco  
Citrato de trietilo  
Dióxido de titanio (E171)  
Simeticona  
Indigotina (E132)  
Hidróxido de sodio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

### Skilarence 30 mg

42, 70 y 210 comprimidos gastrorresistentes en blisters de aluminio y PVC/PVDC.

### Skilarence 120 mg

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 y 400 comprimidos gastrorresistentes en blisters de aluminio y PVC/PVDC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23/junio/2017

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593, Sant Andreu de la Barca, Barcelona,  
08740, España

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **- Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Skilarence en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y formato del programa informativo, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad Nacional competente.

El objetivo del programa informativo es informar a los profesionales sanitarios sobre los riesgos de infecciones graves, principalmente, infecciones oportunistas, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), y proporcionar orientación sobre el control de las anomalías en el recuento de linfocitos y leucocitos.

El TAC debe asegurarse de que, en cada Estado Miembro en el que se comercialice Skilarence, los profesionales sanitarios, que se espera que prescriban y dispensen Skilarence, tengan acceso al siguiente programa informativo.

- **La guía para profesionales sanitarios** debe contener los siguientes elementos clave:
  - Información relevante sobre la LMP (p. ej., gravedad, seriedad, frecuencia, tiempo de aparición, reversibilidad de los AA, según sea aplicable)
  - Detalles sobre la población con un mayor riesgo de contraer LMP
  - Detalles sobre cómo minimizar el riesgo de LMP a través del control y el tratamiento adecuados, incluyendo control en laboratorio de linfocitos y leucocitos antes y durante el tratamiento, y criterios para la interrupción del tratamiento
  - Mensajes clave a transmitir durante el asesoramiento a los pacientes

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR - SKILARENCE 30 mg COMPRIMIDOS  
GASTRORRESISTENTES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Skilarence 30 mg comprimidos gastrorresistentes  
Dimetilfumarato

**2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada comprimido contiene 30 mg de dimetilfumarato.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

42 comprimidos gastrorresistentes  
70 comprimidos gastrorresistentes  
210 comprimidos gastrorresistentes

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

No triturar, partir, disolver ni masticar el comprimido.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Skilarence 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**LÁMINA DE BLISTER - SKILARENCE 30 mg COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Skilarence 30 mg comprimidos gastrorresistentes  
Dimetilfumarato

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Almirall

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR - SKILARENCE 120 mg COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes  
Dimetilfumarato

#### **2. PRINCIPIO ACTIVO**

Cada comprimido contiene 120 mg de dimetilfumarato.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

40 comprimidos gastrorresistentes  
70 comprimidos gastrorresistentes  
90 comprimidos gastrorresistentes  
100 comprimidos gastrorresistentes  
120 comprimidos gastrorresistentes  
180 comprimidos gastrorresistentes  
200 comprimidos gastrorresistentes  
240 comprimidos gastrorresistentes  
300 comprimidos gastrorresistentes  
360 comprimidos gastrorresistentes  
400 comprimidos gastrorresistentes

#### **5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

No triturar, partir, disolver ni masticar el comprimido.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Skilarence 120 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**LÁMINA DE BLISTER - SKILARENCE 120 mg COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes  
Dimetilfumarato

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Almirall

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Skilarence 30 mg comprimidos gastroresistentes Dimetilfumarato**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Skilarence y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Skilarence
3. Cómo tomar Skilarence
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Skilarence
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Skilarence y para qué se utiliza**

##### **Qué es Skilarence**

Skilarence es un medicamento que contiene el principio activo dimetilfumarato. Dimetilfumarato actúa sobre las células del sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo), cambiando su actividad y reduciendo la producción de sustancias que están implicadas en la aparición de la psoriasis.

##### **Para qué se utiliza Skilarence**

Los comprimidos de Skilarence se emplean para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. La psoriasis es una enfermedad que provoca que algunas zonas de la piel se engrosen, inflamen o enrojecen, con frecuencia recubiertas por escamas blanquecinas.

Por lo general, la respuesta a Skilarence se puede observar ya en la semana 3 y mejora con el tiempo. La experiencia con medicamentos relacionados que contienen dimetilfumarato ha mostrado que los efectos beneficiosos del tratamiento duran al menos hasta 24 meses.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Skilarence**

##### **No tome Skilarence**

- si es alérgico a dimetilfumarato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si padece problemas graves estomacales o intestinales
- si tiene problemas graves de hígado o de riñón
- si está embarazada o en período de lactancia

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Skilarence.

##### **Supervisión**

Skilarence puede causar problemas de la sangre, el hígado o los riñones. Le harán análisis de sangre y orina antes del tratamiento y, a continuación, de forma periódica durante el tratamiento, para verificar

que no presenta estas complicaciones y que puede seguir tomando este medicamento. Dependiendo de los resultados de estos análisis de sangre y orina, es posible que su médico le reduzca la dosis de Skilarence o interrumpa el tratamiento.

### Infecciones

Los glóbulos blancos ayudan al cuerpo a combatir las infecciones. Skilarence puede reducir el número de glóbulos blancos. Hable con su médico si cree que ha contraído una infección. Los síntomas incluyen fiebre, dolor, molestias musculares, dolor de cabeza, pérdida del apetito y sensación de debilidad general. Si sufre una infección grave antes de comenzar el tratamiento con Skilarence o durante este, es posible que su médico le recomiende que deje de tomar Skilarence hasta que se haya resuelto la infección.

### Trastornos gastrointestinales

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas estomacales o intestinales. Su médico le aconsejará sobre las precauciones que debe tomar durante el tratamiento con Skilarence.

### **Niños y adolescentes**

Los niños y adolescentes menores de 18 años de edad no deben tomar este medicamento porque no se ha estudiado en este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y Skilarence**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En especial, informe a su médico si está tomando lo siguiente:

- **Dimetilfumarato u otros fumaratos:** el principio activo de Skilarence, dimetilfumarato, también se emplea en otros medicamentos, como comprimidos, ungüentos y baños. Debe evitar el uso de otros productos que contengan fumaratos para no tomarlo en exceso.
- **Otros medicamentos para tratar la psoriasis,** como metotrexato, retinoides, psoralenos, ciclosporina u otros medicamentos inmunosupresores o citostáticos (medicamentos que afectan al sistema inmunitario). El uso simultáneo de estos medicamentos con Skilarence podría aumentar el riesgo de efectos adversos sobre su sistema inmunitario.
- **Otros medicamentos que pueden afectar al funcionamiento de los riñones,** como metotrexato o ciclosporina (para tratar la psoriasis), aminoglucósidos (para tratar las infecciones), diuréticos (para orinar más), antiinflamatorios no esteroideos (para el alivio del dolor) o litio (utilizado en el trastorno bipolar y la depresión). El uso simultáneo de estos medicamentos con Skilarence podría aumentar el riesgo de efectos adversos sobre sus riñones.

Si padece diarrea grave o prolongada con Skilarence, es posible que otros medicamentos no funcionen tan bien como deberían. Consulte a su médico si sufre diarrea fuerte y cree que otros medicamentos que esté tomando podrían no funcionar. En concreto, si está tomando un medicamento anticonceptivo (la píldora), el efecto puede verse reducido y es posible que tenga que usar otros métodos de barrera para prevenir el embarazo. Consulte las instrucciones en el prospecto del anticonceptivo que está tomando.

Si necesita vacunarse, consulte a su médico. Ciertos tipos de vacunas (vacunas atenuadas) pueden causar una infección si se utilizan durante el tratamiento con Skilarence. Su médico puede aconsejarle sobre qué sería lo mejor.

### **Toma de Skilarence con alcohol**

No consuma bebidas alcohólicas fuertes (más de 50 ml de licores que contengan más del 30 % de alcohol por volumen) durante el tratamiento con Skilarence, ya que el alcohol puede interactuar con este medicamento. Esta interacción entre el alcohol y el medicamento podría causarle problemas estomacales e intestinales.

### **Embarazo y lactancia**

No tome Skilarence si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, ya que Skilarence puede causar daños al bebé. Utilice métodos anticonceptivos eficaces para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Skilarence (ver también “Otros medicamentos y Skilarence” más arriba). No debe amamantar durante el tratamiento con Skilarence.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Skilarence sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede sentirse mareado o cansado después de tomar Skilarence. Si se ve afectado, tenga cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

### **Skilarence contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **Skilarence contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Skilarence**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Dosis**

Su médico iniciará el tratamiento con una dosis baja (utilizando comprimidos de 30 mg de Skilarence). Esto ayuda a reducir los problemas estomacales y otros efectos adversos. Se irá aumentando la dosis cada semana como se indica en la tabla siguiente (cambiando a los comprimidos de 120 mg de Skilarence a partir de la semana 4).

Semana de tratamiento	Presentación del comprimido	Número de comprimidos que se deben tomar durante el día			Número de comprimidos al día	Dosis total diaria
		Desayuno	Comida	Cena		
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

El médico comprobará cómo va mejorando su afección tras empezar a tomar Skilarence y también si experimenta efectos adversos. Si padece efectos adversos intensos después de incrementar la dosis, su médico quizá le recomiende que vuelva a tomar temporalmente la dosis anterior. Si los efectos adversos no son molestos, la dosis se irá aumentando hasta que su enfermedad esté bien controlada. Es posible que no necesite la dosis máxima de 720 mg al día. Una vez que su afección haya mejorado lo

suficiente, el médico estudiará como ir reduciendo gradualmente la dosis diaria de Skilarence hasta la que necesite para mantener la mejoría.

### **Forma de administración**

Los comprimidos de Skilarence se deben tragar enteros con líquido. Tómese los comprimidos durante una comida o inmediatamente después de esta. No triture, parta, disuelva ni mastique los comprimidos, ya que poseen un recubrimiento especial que ayuda a prevenir la irritación del estómago.

### **Si toma más Skilarence del que debe**

Si cree que ha tomado demasiados comprimidos de Skilarence, consulte a su médico o farmacéutico.

### **Si olvidó tomar Skilarence**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tómese la siguiente dosis a la hora habitual y continúe tomando el medicamento exactamente según lo descrito en este prospecto o exactamente como haya acordado con su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos, como el enrojecimiento de la cara o del cuerpo, la diarrea, los problemas en el estómago y las náuseas habitualmente mejoran a medida que continúa el tratamiento.

Los efectos adversos más graves que pueden ocurrir con Skilarence son reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, insuficiencia renal o una enfermedad del riñón llamada síndrome de Fanconi, o una infección cerebral grave denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se desconoce con qué frecuencia se producen. Para más información sobre los síntomas, consulte la información incluida a continuación.

### Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad son raras, pero pueden ser muy graves. El enrojecimiento del rostro o del cuerpo (rubefacción) es un efecto adverso muy común que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas. No obstante, si sufre rubefacción y alguno de los siguientes síntomas:

- jadeos, dificultad respiratoria o falta de aliento;
  - hinchazón del rostro, labios, boca o lengua,
- deje de tomar Skilarence y llame inmediatamente al médico.

### Infección cerebral denominada LMP

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección cerebral rara pero grave, que puede llevar a una discapacidad importante o la muerte. Si nota la aparición o el empeoramiento de una debilidad en un lado del cuerpo; torpeza; alteraciones visuales, del pensamiento o de la memoria; confusión; o cambios de personalidad que duran varios días, deje de tomar Skilarence y hable con su médico de inmediato.

### Síndrome de Fanconi

El síndrome de Fanconi es un trastorno renal raro pero grave que puede ocurrir cuando se toma Skilarence. Si está orinando más, tiene más sed y está bebiendo más de lo normal, sus músculos parecen más débiles, se rompe un hueso o simplemente tiene dolores y molestias, hable con su médico lo antes posible para que puedan hacerle exploraciones adicionales al respecto.

Consulte a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos adversos.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Disminución de un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos (linfopenia)
- Disminución de todos los glóbulos blancos (leucopenia)
- Enrojecimiento de la cara o del cuerpo
- Diarrea
- Hinchazón, dolor o cólico estomacal
- Ganas de vomitar (náuseas)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Incremento de todos los glóbulos blancos (leucocitosis)
- Incremento de glóbulos blancos específicos (eosinófilos)
- Incremento de determinadas enzimas en la sangre (utilizadas para comprobar el estado de salud del hígado)
- Vómitos
- Estreñimiento
- Gases (flatulencia), malestar estomacal, indigestión
- Disminución del apetito
- Dolor de cabeza
- Sensación de cansancio
- Debilidad
- Sensación de calor
- Sensaciones anómalas en la piel, como picor, quemazón, escozor, hormigueo o cosquilleo
- Manchas rosadas o rojas en la piel (eritema)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Mareos
- Exceso de proteínas en la orina (proteinuria)
- Incremento de la creatinina sérica (una sustancia presente en la sangre que se utiliza para medir el funcionamiento de los riñones)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Reacción alérgica en la piel

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Leucemia linfocítica aguda (un tipo de cáncer de la sangre)
- Disminución de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Herpes zóster (culebrilla)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Skilarence**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blister después de «EXP». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Skilarence 30 mg**

- El principio activo es dimetilfumarato. Un comprimido contiene 30 mg de dimetilfumarato.
- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), talco, citrato de trietilo, dióxido de titanio (E171) y simeticona.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Skilarence 30 mg es un comprimido blanco y redondo, con un diámetro aproximado de 6,8 mm. Skilarence 30 mg está disponible en envases de 42, 70 y 210 comprimidos gastroresistentes. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Los comprimidos vienen envasados en blisters de aluminio y PVC/PVDC.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
08022 Barcelona  
España  
Teléfono +34 93 291 30 00

#### **Responsable de la fabricación**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.  
Ctra. Nacional II, km 593  
08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona  
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **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., Τηλ./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., Τηλ: +30 210 52 81 700

#### **Francia**

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**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto.****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes** Dimetilfumarato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Skilarence y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Skilarence
3. Cómo tomar Skilarence
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Skilarence
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Skilarence y para qué se utiliza**

##### **Qué es Skilarence**

Skilarence es un medicamento que contiene el principio activo dimetilfumarato. Dimetilfumarato actúa sobre las células del sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo), cambiando su actividad y reduciendo la producción de sustancias que están implicadas en la aparición de la psoriasis.

##### **Para qué se utiliza Skilarence**

Los comprimidos de Skilarence se emplean para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos. La psoriasis es una enfermedad que provoca que algunas zonas de la piel se engrosen, inflamen o enrojecen, con frecuencia recubiertas por escamas blanquecinas.

Por lo general, la respuesta a Skilarence se puede observar ya en la semana 3 y mejora con el tiempo. La experiencia con medicamentos relacionados que contienen dimetilfumarato ha mostrado que los efectos beneficiosos del tratamiento duran al menos hasta 24 meses.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Skilarence**

##### **No tome Skilarence**

- si es alérgico a dimetilfumarato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si padece problemas graves estomacales o intestinales
- si tiene problemas graves de hígado o de riñón
- si está embarazada o en período de lactancia

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Skilarence.

##### Supervisión

Skilarence puede causar problemas de la sangre, el hígado o los riñones. Le harán análisis de sangre y orina antes del tratamiento y, a continuación, de forma periódica durante el tratamiento, para verificar que no presenta estas complicaciones y que puede seguir tomando este medicamento. Dependiendo de

los resultados de estos análisis de sangre y orina, es posible que su médico le reduzca la dosis de Skilarence o interrumpa el tratamiento.

### Infecciones

Los glóbulos blancos ayudan al cuerpo a combatir las infecciones. Skilarence puede reducir el número de glóbulos blancos. Hable con su médico si cree que ha contraído una infección. Los síntomas incluyen fiebre, dolor, molestias musculares, dolor de cabeza, pérdida del apetito y sensación de debilidad general. Si sufre una infección grave antes de comenzar el tratamiento con Skilarence o durante este, es posible que su médico le recomiende que deje de tomar Skilarence hasta que se haya resuelto la infección.

### Trastornos gastrointestinales

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas estomacales o intestinales. Su médico le aconsejará sobre las precauciones que debe tomar durante el tratamiento con Skilarence.

### **Niños y adolescentes**

Los niños y adolescentes menores de 18 años de edad no deben tomar este medicamento porque no se ha estudiado en este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y Skilarence**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En especial, informe a su médico si está tomando lo siguiente:

- **Dimetilfumarato u otros fumaratos:** el principio activo de Skilarence, dimetilfumarato, también se emplea en otros medicamentos, como comprimidos, ungüentos y baños. Debe evitar el uso de otros productos que contengan fumaratos para no tomarlo en exceso.
- **Otros medicamentos para tratar la psoriasis,** como metotrexato, retinoides, psoralenos, ciclosporina u otros medicamentos inmunosupresores o citostáticos (medicamentos que afectan al sistema inmunitario). El uso simultáneo de estos medicamentos con Skilarence podría aumentar el riesgo de efectos adversos sobre su sistema inmunitario.
- **Otros medicamentos que pueden afectar al funcionamiento de los riñones,** como metotrexato o ciclosporina (para tratar la psoriasis), aminoglucósidos (para tratar las infecciones), diuréticos (para orinar más), antiinflamatorios no esteroideos (para el alivio del dolor) o litio (utilizado en el trastorno bipolar y la depresión). El uso simultáneo de estos medicamentos con Skilarence podría aumentar el riesgo de efectos adversos sobre sus riñones.

Si padece diarrea grave o prolongada con Skilarence, es posible que otros medicamentos no funcionen tan bien como deberían. Consulte a su médico si sufre diarrea fuerte y cree que otros medicamentos que esté tomando podrían no funcionar. En concreto, si está tomando un medicamento anticonceptivo (la píldora), el efecto puede verse reducido y es posible que tenga que usar otros métodos de barrera para prevenir el embarazo. Consulte las instrucciones en el prospecto del anticonceptivo que está tomando.

Si necesita vacunarse, consulte a su médico. Ciertos tipos de vacunas (vacunas atenuadas) pueden causar una infección si se utilizan durante el tratamiento con Skilarence. Su médico puede aconsejarle sobre qué sería lo mejor.

### **Toma de Skilarence con alcohol**

No consuma bebidas alcohólicas fuertes (más de 50 ml de licores que contengan más del 30 % de alcohol por volumen) durante el tratamiento con Skilarence, ya que el alcohol puede interactuar con este medicamento. Esta interacción entre el alcohol y el medicamento podría causarle problemas estomacales e intestinales.

### **Embarazo y lactancia**

No tome Skilarence si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, ya que Skilarence

puede causar daños al bebé. Utilice métodos anticonceptivos eficaces para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Skilarence (ver también “Otros medicamentos y Skilarence” más arriba). No debe amamantar durante el tratamiento con Skilarence.

### Conducción y uso de máquinas

La influencia de Skilarence sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede sentirse mareado o cansado después de tomar Skilarence. Si se ve afectado, tenga cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

### Skilarence contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### Skilarence contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo tomar Skilarence

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### Dosis

Su médico iniciará el tratamiento con una dosis baja (utilizando comprimidos de 30 mg de Skilarence). Esto ayuda a reducir los problemas estomacales y otros efectos adversos. Se irá aumentando la dosis cada semana como se indica en la tabla siguiente (cambiando a los comprimidos de 120 mg de Skilarence a partir de la semana 4).

Semana de tratamiento	Presentación del comprimido	Número de comprimidos que se deben tomar durante el día			Número de comprimidos al día	Dosis total diaria
		Desayuno	Comida	Cena		
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

El médico comprobará cómo va mejorando su afección tras empezar a tomar Skilarence y también si experimenta efectos adversos. Si padece efectos adversos intensos después de incrementar la dosis, su médico quizá le recomiende que vuelva a tomar temporalmente la dosis anterior. Si los efectos adversos no son molestos, la dosis se irá aumentando hasta que su enfermedad esté bien controlada. Es posible que no necesite la dosis máxima de 720 mg al día. Una vez que su afección haya mejorado lo suficiente, el médico estudiará como ir reduciendo gradualmente la dosis diaria de Skilarence hasta la que necesite para mantener la mejoría.

### **Forma de administración**

Los comprimidos de Skilarence se deben tragar enteros con líquido. Tómese los comprimidos durante una comida o inmediatamente después de esta. No triture, parta, disuelva ni mastique los comprimidos, ya que poseen un recubrimiento especial que ayuda a prevenir la irritación del estómago.

### **Si toma más Skilarence del que debe**

Si cree que ha tomado demasiados comprimidos de Skilarence, consulte a su médico o farmacéutico.

### **Si olvidó tomar Skilarence**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tómese la siguiente dosis a la hora habitual y continúe tomando el medicamento exactamente según lo descrito en este prospecto o exactamente como haya acordado con su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos, como el enrojecimiento de la cara o del cuerpo, la diarrea, los problemas en el estómago y las náuseas habitualmente mejoran a medida que continúa el tratamiento.

Los efectos adversos más graves que pueden ocurrir con Skilarence son reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, insuficiencia renal o una enfermedad del riñón llamada síndrome de Fanconi, o una infección cerebral grave denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se desconoce con qué frecuencia se producen. Para más información sobre los síntomas, consulte la información incluida a continuación.

### Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad son raras, pero pueden ser muy graves. El enrojecimiento del rostro o del cuerpo (rubefacción) es un efecto adverso muy común que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas. No obstante, si sufre rubefacción y alguno de los siguientes síntomas:

- jadeos, dificultad respiratoria o falta de aliento;
  - hinchazón del rostro, labios, boca o lengua,
- deje de tomar Skilarence y llame inmediatamente al médico.

### Infección cerebral denominada LMP

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección cerebral rara pero grave, que puede llevar a una discapacidad importante o la muerte. Si nota la aparición o el empeoramiento de una debilidad en un lado del cuerpo; torpeza; alteraciones visuales, del pensamiento o de la memoria; confusión; o cambios de personalidad que duran varios días, deje de tomar Skilarence y hable con su médico de inmediato.

### Síndrome de Fanconi

El síndrome de Fanconi es un trastorno renal raro pero grave que puede ocurrir cuando se toma Skilarence. Si está orinando más, tiene más sed y está bebiendo más de lo normal, sus músculos parecen más débiles, se rompe un hueso o simplemente tiene dolores y molestias, hable con su médico lo antes posible para que puedan hacerle exploraciones adicionales al respecto.

Consulte a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos adversos.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Disminución de un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos (linfopenia)
- Disminución de todos los glóbulos blancos (leucopenia)
- Enrojecimiento de la cara o del cuerpo
- Diarrea
- Hinchazón, dolor o cólico estomacal
- Ganas de vomitar (náuseas)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Incremento de todos los glóbulos blancos (leucocitosis)
- Incremento de glóbulos blancos específicos (eosinófilos)
- Incremento de determinadas enzimas en la sangre (utilizadas para comprobar el estado de salud del hígado)
- Vómitos
- Estreñimiento
- Gases (flatulencia), malestar estomacal, indigestión
- Disminución del apetito
- Dolor de cabeza
- Sensación de cansancio
- Debilidad
- Sensación de calor
- Sensaciones anómalas en la piel, como picor, quemazón, escozor, hormigueo o cosquilleo
- Manchas rosadas o rojas en la piel (eritema)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Mareos
- Exceso de proteínas en la orina (proteinuria)
- Incremento de la creatinina sérica (una sustancia presente en la sangre que se utiliza para medir el funcionamiento de los riñones)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Reacción alérgica en la piel

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Leucemia linfocítica aguda (un tipo de cáncer de la sangre)
- Disminución de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Herpes zóster (culebrilla)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Skilarence**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blister después de «EXP». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Skilarence 120 mg**

- El principio activo es dimetilfumarato. Un comprimido contiene 120 mg de dimetilfumarato.
- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), talco, citrato de trietilo, dióxido de titanio (E171), simeticona, indigotina (E132) e hidróxido de sodio.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Skilarence 120 mg es un comprimido azul y redondo, con un diámetro aproximado de 11,6 mm. Tamaños de envase: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 y 400 comprimidos gastroresistentes. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Los comprimidos vienen envasados en blisters de aluminio y PVC/PVDC.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### **Titular de la autorización de comercialización**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
08022 Barcelona  
España  
Teléfono +34 93 291 30 00

#### **Responsable de la fabricación**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.  
Ctra. Nacional II, km 593  
08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona  
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **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., Тел./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., Τηλ: +30 210 52 81 700

#### **Francia**

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**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto.****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.