

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Skilarence 30 mg comprimés gastrorésistants
Skilarence 120 mg comprimés gastrorésistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Skilarence 30 mg comprimés gastrorésistants

Chaque comprimé gastrorésistant contient 30 mg de fumarate de diméthyle.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé gastrorésistant contient 34,2 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Skilarence 120 mg comprimés gastrorésistants

Chaque comprimé gastrorésistant contient 120 mg de fumarate de diméthyle.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé gastrorésistant contient 136,8 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastrorésistant

Skilarence 30 mg comprimés gastrorésistants

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6,8 mm environ.

Skilarence 120 mg comprimés gastrorésistants

Comprimé pelliculé bleu, rond, biconvexe, d'un diamètre de 11,6 mm environ.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Skilarence est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Skilarence doit être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis.

Posologie

Afin d'améliorer la tolérance de Skilarence, il est recommandé de commencer le traitement avec une dose initiale faible suivie d'augmentations progressives. La première semaine, une dose de 30 mg est à prendre une fois par jour (1 comprimé le soir). La deuxième semaine, une dose de 30 mg est à prendre deux fois par jour (1 comprimé matin et soir). La troisième semaine, une dose de 30 mg est à prendre trois fois par jour (1 comprimé le matin, 1 le midi et 1 le soir). À compter de la quatrième semaine, le traitement est poursuivi par une dose de 120 mg, en un seul comprimé le soir. Cette dose sera ensuite

augmentée d'un comprimé de 120 mg par semaine à prendre à différents moments de la journée pendant les 5 semaines suivantes, comme décrit dans le tableau ci-dessous. La dose quotidienne maximale autorisée est de 720 mg (six comprimés de 120 mg).

Semaine	Nombre de comprimés			Dose quotidienne totale (mg) de fumarate de diméthyle
	Matin	Midi	Soir	
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

Si l'une des augmentations de dose n'est pas tolérée, la dose peut être temporairement réduite à la dernière dose tolérée.

Si une efficacité du traitement est observée avant d'avoir atteint la dose maximale, il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie. Dès qu'une amélioration cliniquement significative des lésions cutanées est observée, il convient d'envisager une réduction progressive de la dose quotidienne de Skilarence jusqu'à la dose d'entretien nécessaire par individu.

Des modifications de la dose pourraient également s'avérer nécessaires si des anomalies des paramètres biologiques sont observées (voir rubrique 4.4).

Sujets âgés

Les études cliniques de Skilarence n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondaient différemment, comparé à des patients âgés de moins de 65 ans (voir rubrique 5.2). Compte tenu de la pharmacologie du fumarate de diméthyle, un ajustement de la posologie chez les personnes âgées ne semble pas nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). Skilarence n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, l'utilisation de Skilarence est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Skilarence n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et l'utilisation de Skilarence est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Skilarence chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée avec Skilarence n'est disponible chez les populations infantiles.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide au cours d'un repas ou immédiatement après. L'enrobage des comprimés gastro-résistants est conçu pour éviter une irritation gastrique. Les comprimés ne doivent donc pas être écrasés, divisés, dissous, ou mâchés.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troubles gastro-intestinaux graves.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère.
- Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hématologie

Skilarence peut diminuer les taux de leucocytes et de lymphocytes (voir rubrique 4.8). Il n'a pas été étudié chez des patients présentant un faible taux de leucocytes ou de lymphocytes préexistant.

Avant le traitement

Avant d'instaurer le traitement, une numération de la formule sanguine complète (incluant une numération globulaire et plaquettaire) doit être disponible. Le traitement ne doit pas être instauré en cas de leucopénie inférieure à $3,0 \times 10^9/l$, de lymphopénie inférieure $1,0 \times 10^9/l$ ou si d'autres résultats anormaux sont identifiés.

En cours de traitement

Une numération de la formule sanguine complète doit être réalisée tous les 3 mois. Des mesures sont à prendre dans les cas suivants :

Leucopénie

En cas de diminution significative du nombre total de globules blancs, une surveillance étroite doit être mise en place et le traitement doit être interrompu dès que le taux est inférieur à $3,0 \times 10^9/l$.

Lymphopénie

Si le taux des lymphocytes devient inférieur à $1,0 \times 10^9/l$ mais est $\geq 0,7 \times 10^9/l$, il conviendra d'effectuer un bilan sanguin tous les mois jusqu'au retour à un taux supérieur ou égal à $1,0 \times 10^9/l$ lors de deux analyses de sang consécutives. A partir de ce moment, les bilans sanguins pourront de nouveau être effectués tous les 3 mois.

Si le taux des lymphocytes devient inférieur à $0,7 \times 10^9/l$, l'analyse de sang doit être répétée et si le taux est toujours inférieur à $0,7 \times 10^9/l$, le traitement doit alors être immédiatement arrêté.

Les patients présentant une lymphopénie devront être surveillés après l'arrêt du traitement, jusqu'à ce que leur taux de lymphocytes revienne à des valeurs normales (voir rubrique 4.8).

Autres troubles hématologiques

Le traitement devra être interrompu et il conviendra de faire preuve de prudence si d'autres résultats anormaux sont observés. Dans tous les cas, la numération de la formule sanguine doit être contrôlée jusqu'à un retour à des valeurs normales.

Infections

Skilarence est un immunomodulateur pouvant agir sur la façon dont le système immunitaire répond à une infection. Pour les patients atteints d'infections préexistantes cliniquement significatives, le médecin devra décider si le traitement ne doit être instauré qu'une fois l'infection résolue. Si un patient développe une infection au cours du traitement, une interruption du traitement devra être envisagée et les bénéfices et les risques réévalués avant la réinstauration du traitement. Les patients

recevant ce médicament doivent être avertis de la nécessité de signaler tous symptômes d'infection à un médecin.

Infections opportunistes/leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas d'infections opportunistes, en particulier des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), ont été rapportés avec d'autres produits contenant du fumarate de diméthyle (voir rubrique 4.8). La LEMP est une infection opportuniste due au virus de John-Cunningham (JCV) qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. La LEMP est probablement due à une combinaison de facteurs.

Une infection antérieure par le JCV est considérée comme une condition pour le développement d'une LEMP. Un traitement immunosuppresseur antérieur ou l'existence de certains désordres concomitants (telles que certaines maladies auto-immunes ou désordres hématologiques malins) peuvent constituer des facteurs de risques. Un système immunitaire modifié ou affaibli, ainsi que des facteurs génétiques ou environnementaux peuvent également constituer des facteurs de risque.

Une lymphopénie modérée ou sévère persistante au cours d'un traitement par fumarate de diméthyle est également considérée comme un facteur de risque de LEMP. Les patients présentant une lymphopénie devront être suivis pour rechercher tout signe et symptôme d'infections opportunistes, en particulier les symptômes indiquant une LEMP. Les symptômes caractéristiques d'une LEMP sont divers, ils s'aggravent en quelques jours ou quelques semaines avec une faiblesse progressive d'un côté du corps ou un manque de coordination des membres, des troubles de la vision et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation, entraînant une confusion et une modification de la personnalité. En cas de suspicion de LEMP, le traitement doit être immédiatement arrêté et des examens neurologiques et radiologiques appropriés plus approfondis doivent être réalisés.

Traitement antérieur et concomitant avec immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

Il n'existe que très peu de données sur l'efficacité et la sécurité de Skilarence chez des patients ayant préalablement été traités par d'autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Lors du relais de ces traitements par Skilarence, la demi-vie et le mode d'action du traitement préalablement pris devront être pris en compte afin d'éviter des effets additifs sur le système immunitaire.

Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité de Skilarence lors de la prise concomitante avec d'autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (voir rubrique 4.5).

Pathologie gastro-intestinale préexistante

Skilarence n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-intestinale préexistante. Il est contre-indiqué chez les patients atteints d'une pathologie gastro-intestinale sévère (voir rubrique 4.3). La tolérance gastro-intestinale peut être améliorée en suivant le schéma posologique d'augmentation de la dose dès l'instauration du traitement et en prenant le(s) comprimé(s) gastrorésistant(s) au cours des repas (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Fonction rénale

Durant l'étude clinique de phase III contrôlée *versus* placebo, il n'a pas été observé de détérioration de la fonction rénale dans les groupes traités. Cependant, Skilarence n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, et certains cas de toxicité rénale ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation des esters d'acide fumarique. Par conséquent, Skilarence est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

La fonction rénale (par ex., taux de créatinine, urée sanguine et analyse d'urine) doit être vérifiée avant l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois ensuite. En cas de modification cliniquement significative de la fonction rénale sans autres motifs, il conviendra d'envisager une diminution de la dose ou d'interrompre le traitement.

Syndrome de Fanconi

Il est important d'établir un diagnostic précoce du syndrome de Fanconi et d'arrêter le traitement par Skilarence pour prévenir l'apparition d'une insuffisance rénale et d'une ostéomalacie, car le syndrome est généralement réversible. Les signes les plus importants sont : protéinurie, glycosurie (avec une glycémie normale), hyperaminoacidurie et phosphaturie (éventuellement en concomitance avec une hypophosphatémie) (voir rubrique 4.8). La progression peut se manifester par des symptômes tels qu'une polyurie, une polydipsie et une faiblesse des muscles proximaux. Dans de rares cas, une ostéomalacie hypophosphatémique, accompagnée d'une douleur osseuse non localisée, de taux de phosphatases alcalines sériques élevés et de fractures de fatigue, peut apparaître. Il est important de noter que le syndrome de Fanconi peut se produire sans augmentation du taux de créatinine ou sans diminution du débit de filtration glomérulaire. En cas de symptômes peu significatifs, le syndrome de Fanconi doit être envisagé et des examens appropriés doivent être réalisés.

Fonction hépatique

Skilarence n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et est contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique (ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL) avant l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois, en raison d'une élévation des taux d'enzymes hépatiques observée chez certains patients dans l'étude de phase III (voir rubrique 4.8). En cas de modification cliniquement significative des paramètres hépatiques sans autres motifs, il convient d'envisager une diminution de la posologie ou d'interrompre le traitement (voir rubrique 4.2).

Bouffées congestives

Les patients devront être avertis de l'apparition éventuelle de bouffées congestives au cours des premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8).

Excipients

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Skilarence doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres traitements systémiques destinés à traiter le psoriasis (par ex., méthotrexate, rétinoïdes, psoralènes, ciclosporine, immunosuppresseurs, ou cytostatiques) (voir rubrique 4.4). Durant le traitement, l'utilisation simultanée d'autres dérivés d'acide fumarique (topiques ou systémiques) doit être évitée.

Un traitement concomitant avec des substances néphrotoxiques (par ex., méthotrexate, ciclosporine, aminosides, diurétiques, anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) ou lithium) peut accroître les effets indésirables rénaux potentiels (par ex., protéinurie) chez les patients prenant Skilarence.

En cas de diarrhée sévère ou prolongée pendant le traitement par Skilarence, l'absorption d'autres médicaments peut être modifiée. La prudence est recommandée lors de la prescription de médicaments ayant une marge thérapeutique étroite devant être absorbés dans le tractus intestinal. L'efficacité des

contraceptifs oraux peut être réduite et l'utilisation d'une méthode alternative de contraception dite de barrière est recommandée pour éviter un éventuel échec de la contraception (voir les informations de prescription du contraceptif oral).

La consommation de grandes quantités de boissons fortement alcoolisées (titre alcoométrique supérieur à 30 % vol) doit être évitée car elle peut entraîner une augmentation des taux de dissolution de Skilarence et donc augmenter la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux.

La vaccination pendant le traitement par Skilarence n'a pas été étudiée. L'immunosuppression est un facteur de risque pour l'administration de vaccins vivants. Le risque de la vaccination doit être évalué par rapport au bénéfice.

Il n'y a pas de preuve d'une interaction avec le cytochrome P450 et la plupart des transporteurs d'efflux et d'influx, aucune interaction n'est donc vraisemblable avec les médicaments métabolisés ou transportés par ces systèmes (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Skilarence n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens de contraception. Des méthodes de contraception supplémentaires pourraient s'avérer nécessaires en cas de problèmes gastriques ou intestinaux qui pourraient réduire l'efficacité des contraceptifs (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Les données sur l'utilisation du fumarate de diméthyle chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Skilarence est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si le fumarate de diméthyle ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu. Skilarence est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'homme ou chez l'animal relatives aux effets de Skilarence sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Skilarence peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Étourdissement et fatigue peuvent se manifester suite à l'administration de Skilarence (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Skilarence sont des événements gastro-intestinaux, suivis des bouffées congestives et de la lymphopénie.

Liste tabulée des effets indésirables

La liste des effets indésirables rapportés par les patients traités par Skilarence lors du développement clinique, de l'expérience après la mise sur le marché et traités par Fumaderm, un médicament apparenté contenant du fumarate de diméthyle ainsi que d'autres esters d'acide fumarique, est présentée ci-dessous.

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Herpès zoster	Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie Leucopénie Éosinophilie Leucocytose Leucémie lymphoblastique aiguë* Pancytopénie irréversible*	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Très rare Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées Paresthésie Étourdissement* Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Fréquent Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Bouffées congestives	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Distension abdominale Douleur abdominale Nausées Vomissements Dyspepsie Constipation Gêne abdominale Flatulences	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème Sensation de brûlure de la peau Prurit Réaction allergique cutanée	Fréquent Fréquent Fréquent Rare
Affections des reins et des voies urinaires	Protéinurie Insuffisance rénale Syndrome de Fanconi*	Peu fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Sensation de chaleur Asthénie	Fréquent Fréquent Fréquent
Investigations	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques Augmentation du taux de créatinine sérique	Fréquent Peu fréquent

*Autres effets indésirables signalés avec Fumaderm, un médicament contenant du fumarate de diméthyle ainsi que d'autres esters d'acide fumarique.

**Effets indésirables signalés pendant l'expérience post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Troubles gastro-intestinaux

Les données issues de l'étude clinique de phase III et de la littérature montrent que les troubles gastro-intestinaux associés aux produits contenant du fumarate de diméthyle sont plus susceptibles de se produire au cours des 2 à 3 premiers mois suivant le début du traitement. Aucun lien apparent avec la posologie et aucun facteur de risque pour la survenue de ces effets indésirables n'ont pu être identifiés. La diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquent (36,9 %) chez les patients prenant du Skilarence, et a entraîné l'arrêt du médicament chez environ 10 % des patients. Plus de 90 % de ces événements de diarrhée étaient de gravité légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Les seuls effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement chez > 5 % des patients étaient des effets gastro-intestinaux. Pour les recommandations relatives à la surveillance et la prise en charge clinique des effets indésirables, voir la rubrique 4.4.

Bouffées congestives

D'après les observations issues de l'étude clinique de phase III et les données de la littérature, les bouffées congestives sont plus susceptibles de se produire au cours des premières semaines de traitement et ont tendance à diminuer avec le temps. Dans l'étude clinique, 20,8 % des patients au total recevant Skilarence ont présenté des bouffées congestives qui étaient légères dans la majorité des cas (voir rubrique 4.4). L'expérience clinique publiée relative au produit contenant du fumarate de diméthyle montre que les épisodes individuels de bouffées congestives commencent généralement peu de temps après la prise des comprimés et disparaissent en quelques heures.

Modifications des paramètres hématologiques

Les données issues de l'étude clinique de phase III et de la littérature montrent que les modifications des paramètres hématologiques sont plus susceptibles de se produire au cours de 3 premiers mois suivant le début du traitement par le fumarate de diméthyle. Ainsi, dans l'étude clinique, une légère diminution des taux moyens de lymphocytes a été observée, commençant entre la semaine 3 et la semaine 5 et atteignant son pic maximal à la semaine 12, au cours de laquelle un tiers des patients présentaient des taux de lymphocytes inférieurs à $1,0 \times 10^9/l$. Les valeurs moyennes et médianes des taux de lymphocytes sont restées dans les limites de la normale durant l'étude clinique. À la semaine 16 (fin du traitement), il n'y a pas eu d'autre baisse du taux de lymphocytes. À la semaine 16 du traitement, il a été observé que 13/175 (7,4 %) des patients avaient un taux de lymphocytes $< 0,7 \times 10^9/l$. Des prélèvements sanguins dans le cadre de la surveillance ont seulement été réalisés lors des visites de suivi en cas d'anomalies à la visite précédente. Au cours du suivi sans traitement, des taux de lymphocytes $< 0,7 \times 10^9/l$ ont été observés chez 1/29 (3,5 %) des patients à 6 mois et chez 0/28 (0 %) des patients à 12 mois après l'arrêt du traitement. Douze mois après l'arrêt du traitement, 3/28 (10,7 %) des patients avaient des taux de lymphocytes inférieurs à $1,0 \times 10^9/l$, ce qui représentait 3/279 patients ayant commencé l'étude sous Skilarence.

Concernant la numération leucocytaire, une baisse a été observée à la semaine 12 du traitement, le taux a progressivement augmenté de nouveau à la semaine 16 (fin du traitement), et 12 mois après l'arrêt du traitement, tous les patients avaient des valeurs supérieures à $3,0 \times 10^9/l$.

Une augmentation transitoire des valeurs moyennes des taux d'éosinophiles a été observée à la semaine 3, a atteint un maximum aux semaines 5 et 8, et sont revenues aux valeurs initiales à la semaine 16.

Pour la surveillance et la prise en charge clinique des effets indésirables hématologiques, voir la rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un traitement symptomatique est indiqué en cas de surdosage. Aucun antidote spécifique n'est connu.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, autres immunosuppresseurs, Code ATC : L04AX07

Mécanisme d'action

Les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs du fumarate de diméthyle et de son métabolite, le monométhyl fumarate, ne sont pas entièrement connus mais semblent être principalement dus à l'interaction avec le glutathion réduit intracellulaire, présent dans les cellules directement impliquées dans la pathogenèse du psoriasis. Cette interaction avec le glutathion entraîne l'inhibition de la translocation nucléaire et de l'activité transcriptionnelle du facteur nucléaire NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*)

La principale activité du fumarate de diméthyle et du monométhyl fumarate est considérée comme étant immunomodulatrice, entraînant une transformation des lymphocytes T auxiliaires (Th) d'un profil Th1 et Th17 en un phénotype Th2. La production de cytokines inflammatoires est réduite avec l'induction d'événements pro-apoptotiques, l'inhibition de la prolifération des kératinocytes, la réduction de l'expression des molécules d'adhésion et la diminution de l'infiltrat inflammatoire au sein des plaques de psoriasis.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de Skilarence ont été évaluées dans une étude de phase III, à trois bras, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et comparateur actif, chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (Étude 1102). 704 patients ont été randomisés pour recevoir Skilarence, un comparateur actif (Fumaderm, association du même dosage en fumarate de diméthyle plus 3 sels de monoéthyle fumarate) et du placebo selon un ratio de 2 :2 :1. Les patients ont débuté le traitement avec des comprimés contenant 30 mg/jour de fumarate de diméthyle ou de placebo ; puis la posologie a été augmentée jusqu'à la dose maximale de 720 mg/jour dans les deux bras des traitements actifs, comme décrit dans la rubrique 4.2. Si le succès du traitement était observé avant d'atteindre la dose maximale de 720 mg/jour de fumarate de diméthyle, aucune autre augmentation de la dose n'était nécessaire et la dose était ensuite progressivement diminuée jusqu'à obtention d'une dose d'entretien individuelle. En cas d'intolérance individuelle liée à l'augmentation de la dose durant les semaines 4 à 16, le patient revenait à la dernière dose tolérée depuis le début de la semaine 4, et celle-ci devait être maintenue jusqu'à la fin de la période de traitement (semaine 16). Les patients ont reçu le traitement jusqu'à 16 semaines au maximum, puis des visites de suivi ont été programmées jusqu'à 12 mois après l'arrêt du traitement.

Les caractéristiques démographiques à l'état initial de l'étude étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. Parmi les 699 patients, la majorité était de type caucasien (99 %) de sexe masculin (65 %), et l'âge moyen était de 44 ans. La majorité des patients (91 %) étaient âgés de moins de 65 ans. La plupart des patients présentaient un psoriasis modéré selon les scores de l'indice d'étendue et de gravité du psoriasis PASI : Psoriasis Area and Severity Index et du score de l'évaluation globale

du médecin (PGA : Physician's Global Assessment) à la visite initiale : le score PASI moyen à l'état initial dans l'étude était de 16,35 et 60 % des patients présentaient un score PGA modéré. La majorité des patients a rapporté un impact « très important » ou « extrêmement important » du psoriasis sur leur vie, selon l'indice dermatologique de la qualité de vie (DLQI : Dermatology Life Quality Index), avec un score DLQI moyen de 11,5.

Après 16 semaines de traitement, il a été établi une supériorité de Skilarence *versus* placebo ($p < 0,0001$) selon le score PASI 75 et un score PGA « blanchi » ou « presque blanchi » et une non-infériorité (en utilisant une marge de non-infériorité de -15 %) par rapport au comparateur actif ($p < 0,0003$) selon le score PASI 75.

Résumé de l'efficacité clinique après 16 semaines de traitement dans l'étude 1102 Évaluation

Évaluation	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
Test de supériorité vs placebo			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
Valeur p		<0,0001 ^a	<0,0001 ^a
Test bilatéral IC à 99,24 %		10,7, 33,7 ^a	13,5, 36,6 ^a
Score PGA « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
Valeur p		<0,0001 ^a	<0,0001 ^a
Test bilatéral IC à 99,24 %		9,0, 31,0 ^a	13,3, 35,5 ^a
	Skilarence N=267		Fumaderm N=273
Non-infériorité du Skilarence vs. Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
Valeur p		0,0003 ^b	
Test unilatéral répété IC à 97,5 % (limite inférieure)		-11,6 ^b	
Score PGA « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
Valeur p		0,0007 ^b	
Test unilatéral répété IC à 97,5 % (limite inférieure)		13,0 ^b	

Fumaderm = comparateur actif = association du même dosage en fumarate de diméthyle et de 3 sels de monoéthyle fumarate d'hydrogène ; n = nombre de patients avec données disponibles ; N = nombre de patients dans la population ; PASI = Psoriasis Area Severity Index (l'indice d'étendue et de gravité du psoriasis) ; PGA = Physician's Global Assessment (évaluation globale du médecin) ; ^a Supériorité de Skilarence *versus* placebo avec une différence de 22,2 % pour le score PASI 75 et 20,0 % pour le score PGA « blanchi » ou « presque blanchi », supériorité du Fumaderm vs placebo avec une différence de 25,0 % pour le score PASI 75 et 24,4 % pour le score PGA « blanchi » ou « presque blanchi » ; ^b Non-infériorité du Skilarence vs. Fumaderm avec une différence de - 2,8 % pour le score PASI 75 et - 4,4 % pour le score PGA « blanchi » ou « presque blanchi ».

Une tendance a été observée au niveau du critère d'évaluation de l'efficacité, la variation moyenne en % du score PASI par rapport à l'état initial dans l'étude, indiquant le début d'une réponse clinique à Skilarence dès la semaine 3 (- 11,8 %) qui est devenue statistiquement significative comparée au placebo à la semaine 8 (- 30,9 %). Une amélioration supplémentaire a été observée à la semaine 16 (- 50,8 %).

Les effets bénéfiques du traitement par Skilarence ont également été confirmés par les améliorations perçues par les patients au niveau de leur qualité de vie. À la semaine 16, les patients traités par Skilarence avaient un score DLQI moyen inférieur en comparaison au placebo (5,4 contre 8,8).

L'effet rebond (défini comme une aggravation de la valeur du score PASI ≥ 125 % de la valeur à l'état initial dans l'étude) a été évalué 2 mois après l'arrêt du traitement et il apparaît que ceci ne soit pas un problème avec les esters d'acide fumarique, car documenté chez très peu de patients (1,1 % sous Skilarence et 2,2 % sous comparateur actif, comparativement aux 9,3 % dans le groupe placebo).

Les données d'efficacité à long terme ne sont actuellement pas disponibles pour Skilarence. Cependant, dans les études de pharmacocinétique et les études cliniques, il a été démontré que l'exposition systémique, l'efficacité et la sécurité de Skilarence étaient comparables à celles du comparateur actif contenant du fumarate de diméthyle. Il est donc vraisemblable que l'efficacité à long terme de Skilarence soit également comparable à celle des produits contenant du fumarate de diméthyle. Le maintien de l'efficacité au long cours a été bien décrit pour d'autres produits contenant du fumarate de diméthyle, les bénéfices du traitement observés sous Skilarence à 16 semaines devraient être maintenus chez les patients traités au long cours pendant au moins 24 mois.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Skilarence dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le psoriasis (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, le fumarate de diméthyle n'est pas détectable dans le plasma car il est rapidement hydrolysé par les estérases pour être transformé en son métabolite actif le monométhyl fumarate. Après administration par voie orale d'un seul comprimé de Skilarence 120 mg chez des sujets sains, le monométhyl fumarate a atteint des pics de concentration plasmatique d'environ 1 325 ng/ml et de 1 311 ng/ml à jeun ou après un repas, respectivement. La prise de Skilarence avec de la nourriture a retardé la t_{max} du monométhyl fumarate de 3,5 à 9,0 heures.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques du monométhyl fumarate est d'environ 50 %. Le fumarate de diméthyle ne montre aucune affinité de liaison aux protéines sériques, ce qui pourrait contribuer davantage à son élimination rapide de la circulation.

Biotransformation

La biotransformation du fumarate de diméthyle n'implique pas les isoenzymes du cytochrome P450. Les études *in vitro* ont montré que le monométhyl fumarate à dose thérapeutique n'inhibe pas ou n'induit pas les enzymes du cytochrome P450, il n'est ni un substrat, ni un inhibiteur de la glycoprotéine-P, ni un inhibiteur des transporteurs d'efflux et d'influx les plus fréquents. Les études *in vitro* ont montré que le fumarate de diméthyle à dose thérapeutique n'inhibe pas le CYP3A4/5, ni le BCRP et est un inhibiteur faible de la glycoprotéine P.

Les études *in vitro* ont montré que l'hydrolyse du fumarate de diméthyle en monométhyl fumarate se produit rapidement au pH 8 (pH de l'intestin grêle), mais pas au pH 1 (pH de l'estomac). Une partie du fumarate de diméthyle total est hydrolysée par les estérases et par le milieu alcalin de l'intestin grêle, tandis que la quantité restante passe dans le sang par la veine porte. D'autres études ont montré que le fumarate de diméthyle (et dans une moindre mesure le monométhyl fumarate) réagit partiellement avec le glutathion réduit pour former un adduit. Ces adduits ont été décelés lors des études animales au niveau de la muqueuse intestinale de rats et dans une moindre mesure dans le sang de la veine porte. Le fumarate de diméthyle non conjugué ne peut toutefois être détecté dans le plasma d'animaux ou de patients atteints de psoriasis suite à une administration orale. En revanche, le monométhyl fumarate non conjugué est détecté dans le plasma. Un métabolisme additionnel se produit par oxydation via le cycle de l'acide tricarboxylique, formant du dioxyde de carbone et de l'eau.

Élimination

La libération de CO₂ par exhalation résultant du métabolisme du monométhyl fumarate est la principale voie d'élimination ; seules de petites quantités de monométhyl fumarate sont excrétées par

voie urinaire ou fécale. La part de fumarate de diméthyle qui réagit avec le glutathion, formant un adduit, est ensuite métabolisée en acide mercapturique, qui est excrété par voie urinaire.

La demi-vie d'élimination terminale apparente du monométhyl fumarate est d'environ 2 heures.

Linéarité/non-linéarité

Malgré la variabilité inter-individuelle élevée, l'exposition mesurée par l'ASC et la C_{max} était généralement proportionnelle à la dose après administration d'une dose unique de 4 x 30 mg de fumarate de diméthyle (dose totale de 120 mg) et de 2 x 120 mg de fumarate de diméthyle (dose totale de 240 mg).

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les insuffisants rénaux. Cependant, l'élimination par voie rénale jouant un rôle mineur dans la clairance totale du plasma, il est peu probable que l'insuffisance rénale puisse affecter les caractéristiques pharmacocinétiques de Skilarence (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les insuffisants hépatiques. Toutefois, le fumarate de diméthyle étant métabolisé par les estérases et le milieu alcalin de l'intestin grêle sans implication du cytochrome P450, il n'est pas attendu d'incidence sur l'exposition en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie

Le rein a été identifié comme organe cible principal de toxicité des études non cliniques. Les effets rénaux observés chez les chiens ont montré une hypertrophie tubulaire minime à modérée, une augmentation de l'incidence et de la sévérité de la vacuolisation tubulaire et une dégénérescence tubulaire minime à légère, qui ont été considérées pertinentes sur le plan toxicologique. La dose sans effet toxique observable (*no-observed adverse-effect-level*, NOAEL) après 3 mois de traitement était de 30 mg/kg/jour, ce qui correspond à 2,9 fois et 9,5 fois l'exposition systémique chez l'être humain à la dose recommandée la plus élevée (720 mg/jour), en termes d'ASC et de C_{max} , respectivement.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude sur la fertilité ou sur le développement prénatal ou postnatal n'a été menée avec Skilarence.

Il n'y a pas eu d'effet sur le poids fœtal ni de malformation liés à l'administration maternelle de fumarate de diméthyle durant l'étude sur le développement embryo-fœtal chez les rats. Cependant, un nombre accru de fœtus présentant des variations de « lobe hépatique surnuméraire » et « d'alignement iliaque anormal » aux doses toxiques pour la mère a été observé. La dose sans effet toxique observable, NOAEL (toxicité maternelle et embryo-fœtale) était de 40 mg/kg/jour, correspondant à 0,2 fois et 2,0 fois l'exposition systémique chez l'être humain à la dose recommandée la plus élevée (720 mg/jour), en termes d'ASC et de C_{max} , respectivement.

Chez le rat, il a été démontré que le fumarate de diméthyle traverse la membrane placentaire et pénètre dans le sang fœtal.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec Skilarence. Selon les données disponibles suggérant que les esters d'acide fumarique pourraient activer les voies cellulaires liées au développement de tumeurs rénales, le potentiel d'activité carcinogène du fumarate de diméthyle administré par voie exogène sur les reins ne peut être exclu.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Skilarence 30 mg et 120 mg comprimés gastrorésistants

Noyau

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Skilarence 30 mg comprimés gastrorésistants

Enrobage

Copolymère acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1)
Talc
Citrate de triéthyle
Dioxyde de titane (E171)
Siméthicone

Skilarence 120 mg comprimés gastrorésistants

Enrobage

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)
Talc
Citrate de triéthyle
Dioxyde de titane (E171)
Siméthicone
Carmin d'indigo (E132)
Hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Skilarence 30 mg comprimés gastrorésistants

42, 70 et 210 comprimés gastrorésistants sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC-aluminium.

Skilarence 120 mg comprimés gastrorésistants

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 et 400 comprimés gastrorésistants sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC-aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 juin 2017
Date du dernier renouvellement : 21 février 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l’Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Avant le lancement de Skilarence dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (MAH) doit convenir du contenu et du format du plan de minimisation, notamment des supports de communication, des modalités de distribution, et tous les autres aspects du programme, avec les autorités nationales compétentes.

Les objectifs de ce plan consistent à informer les professionnels de santé sur le risque d'infections graves, principalement infections opportunistes telles que la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), et à donner des recommandations pour la surveillance des taux anormaux de lymphocytes et de leucocytes.

Le titulaire de l'AMM s'assurera que dans chaque état membre où Skilarence est commercialisé, les professionnels de santé autorisés à prescrire et à dispenser Skilarence, ont accès aux documents de minimisation du risque suivants.

- **Le guide pour les professionnels de santé** contiendra les éléments clés suivants :
 - Informations pertinentes sur la LEMP (par ex., sévérité, fréquence, délai d'apparition, réversibilité des EI, le cas échéant)
 - Détails sur la population exposée à un risque plus important de LEMP
 - Détails sur la manière de réduire au minimum le risque de LEMP par une surveillance et une prise en charge appropriées notamment surveillance des taux de lymphocytes et de leucocytes avant et pendant le traitement, et les critères d'arrêt du traitement
 - Messages clés à transmettre aux patients dans le cadre du bon usage

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE - SKILARENCE 30 mg COMPRIMÉS GASTRORÉSISTANTS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Skilarence 30 mg, comprimés gastrorésistants
fumarate de diméthyle

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé contient 30 mg de fumarate de diméthyle.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

42 comprimés gastrorésistants
70 comprimés gastrorésistants
210 comprimés gastrorésistants

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ne pas écraser, casser, dissoudre ou mâcher le comprimé.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

skilarence 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE EN ALUMINIUM- SKILARENCE 30 mg COMPRIMÉS
GASTRORÉSISTANTS**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Skilarence 30 mg, comprimés gastrorésistants
Fumarate de diméthyle

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Almirall

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE - SKILARENCE 120 mg COMPRIMÉS GASTRORÉSISTANTS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Skilarence 120 mg, comprimés gastrorésistants
Fumarate de diméthyle

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé contient 120 mg de fumarate de diméthyle.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

40 comprimés gastrorésistants
70 comprimés gastrorésistants
90 comprimés gastrorésistants
100 comprimés gastrorésistants
120 comprimés gastrorésistants
180 comprimés gastrorésistants
200 comprimés gastrorésistants
240 comprimés gastrorésistants
300 comprimés gastrorésistants
360 comprimés gastrorésistants
400 comprimés gastrorésistants

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ne pas écraser, casser, dissoudre ou mâcher le comprimé.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

skilarence 120 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE EN ALUMINIUM - SKILARENCE 120 mg COMPRIMÉS
GASTRORÉSISTANTS**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Skilarence 120 mg, comprimés gastrorésistants
Fumarate de diméthyle

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Almirall

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Skilarence 30 mg, comprimés gastrorésistants fumarate de diméthyle

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Skilarence et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Skilarence ?
3. Comment prendre Skilarence ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Skilarence ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Skilarence et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Skilarence ?

Skilarence est un médicament qui contient la substance active, le fumarate de diméthyle. Le fumarate de diméthyle agit sur les cellules du système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme). Il modifie l'activité du système immunitaire en réduisant la production de certaines substances impliquées dans le psoriasis.

Dans quel cas Skilarence est-il utilisé ?

Skilarence en comprimé, est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes. Le psoriasis est une maladie qui provoque un épaississement cutané, des plaques rouges liées à une inflammation de la peau souvent recouvertes de squames de couleur argentée.

Une réponse au Skilarence est généralement observée dès la semaine 3 et s'améliore avec le temps. L'expérience avec des produits semblables contenant du fumarate de diméthyle a démontré un effet bénéfique du traitement jusqu'à 24 mois.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Skilarence ?

Ne prenez jamais Skilarence

- si vous êtes allergique au fumarate de diméthyle ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous souffrez de troubles sévères de l'estomac ou de l'intestin
- si vous présentez des problèmes hépatiques ou rénaux sévères
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Skilarence.

Surveillance

Skilarence peut provoquer des anomalies au niveau de votre sang, de votre foie ou de vos reins. Vous devrez faire des analyses de sang et d'urine avant le traitement, puis régulièrement pendant le traitement. Ceci afin de s'assurer que vous ne développez pas de telles complications et que vous puissiez continuer à prendre ce médicament. Selon les résultats des analyses de sang et d'urine, votre médecin pourra décider d'augmenter la dose de Skilarence conformément au schéma conseillé (voir rubrique 3), de maintenir la dose, de réduire la dose ou d'arrêter totalement le traitement.

Infections

Les globules blancs aident votre organisme à lutter contre les infections. Skilarence peut réduire le nombre de vos globules blancs. Informez votre médecin si vous pensez avoir une infection. Les symptômes incluent : fièvre, douleurs, douleurs musculaires, maux de tête, perte d'appétit et une sensation générale de fatigue. Si vous avez eu une infection grave, soit avant de commencer le traitement par Skilarence, soit en cours de traitement, votre médecin peut vous conseiller de ne pas prendre Skilarence tant que l'infection ne sera pas résolue.

Affections gastro-intestinales

Informez votre médecin si vous avez des problèmes d'estomac ou des intestins. Votre médecin vous conseillera sur les mesures à prendre pendant le traitement par Skilarence.

Enfants et adolescents

Les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne doivent pas prendre ce médicament car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Skilarence

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin, en particulier si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- **Fumarate de diméthyle ou autres fumarates** : la substance active de Skilarence, le fumarate de diméthyle, est également utilisée dans d'autres médicaments, tels que des comprimés, pommades et sels de bains. Évitez d'utiliser d'autres produits qui contiennent des fumarates pour ne pas en prendre trop.
- **Autres médicaments utilisés pour traiter le psoriasis**, tels que le méthotrexate, les rétinoïdes, le psoralène, la ciclosporine ou autres médicaments qui agissent sur le système immunitaire (tels que les immunosuppresseurs ou les cytostatiques). La prise de ces médicaments avec Skilarence pourrait augmenter le risque d'effets indésirables sur votre système immunitaire.
- **Autres médicaments qui peuvent affecter votre fonction rénale**, tels que le méthotrexate ou la ciclosporine (utilisés pour traiter le psoriasis), les aminosides (utilisés pour traiter les infections), les diurétiques (qui augmentent l'élimination de l'urine), les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (utilisés pour traiter la douleur) ou le lithium (utilisé pour la maladie bipolaire et la dépression). Ces médicaments pris conjointement avec Skilarence pourraient augmenter le risque d'effets indésirables au niveau de vos reins.

Si vous présentez une diarrhée sévère ou prolongée due à l'utilisation de Skilarence, il est possible que d'autres médicaments n'agissent pas aussi bien qu'ils ne le devraient. Dans ce cas, parlez de votre diarrhée avec votre médecin. Si vous prenez un contraceptif oral (la pilule), ceci est particulièrement important car son effet pourra être réduit et vous devrez utiliser des méthodes contraceptives supplémentaires pour éviter une grossesse. Voir les instructions sur la notice du contraceptif que vous prenez.

Si vous avez besoin d'être vacciné(e), informez votre médecin. Certains types de vaccins (vaccins vivants) peuvent provoquer une infection s'ils sont utilisés pendant le traitement par Skilarence. Votre médecin vous conseillera ce qui est le mieux à faire.

Skilarence avec l'alcool

Évitez de consommer des boissons fortement alcoolisées (pas plus de 50 ml de spiritueux contenant plus de 30 % d'alcool par volume) pendant le traitement par Skilarence, car l'alcool peut interagir avec ce médicament. Cela pourrait provoquer des problèmes au niveau de l'estomac et de l'intestin.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Skilarence si vous êtes enceinte ou essayez d'être enceinte, car Skilarence pourrait être nocif pour votre bébé. Utilisez des méthodes de contraception efficaces pour éviter une grossesse durant le traitement par Skilarence (voir également « Autres médicaments et Skilarence » ci-dessus). En cas de problèmes d'estomac ou intestinaux qui pourraient réduire l'efficacité des contraceptifs oraux, vous devez consulter votre médecin qui vous donnera des conseils sur l'utilisation de méthodes contraceptives supplémentaires.

Ne pas allaiter pendant le traitement par Skilarence.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Skilarence peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pourrez être pris(e) de vertiges ou vous sentir fatigué(e) après avoir pris Skilarence. Dans ce cas, soyez prudent en conduisant ou en utilisant des machines.

Skilarence contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Skilarence contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Skilarence ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant strictement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Votre médecin débutera votre traitement par une faible dose de Skilarence en utilisant des comprimés de 30 mg. Cela permet à votre organisme de s'habituer au médicament et de réduire les risques d'effets indésirables tels que des problèmes d'estomac et intestinaux. La dose sera augmentée de 30 mg toutes les semaines comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Lorsque la dose de 120 mg de Skilarence par jour sera atteinte, généralement à partir de la quatrième semaine, pour votre confort vous pourrez passer aux comprimés de 120 mg. Lors du passage des comprimés de 30 mg à ceux de 120 mg, veuillez vous assurer que vous prenez le bon comprimé et la bonne dose.

Semaine de traitement	Dosage des comprimés	Nombre de comprimés à prendre pendant la journée			Nombre de comprimés par jour	Dose quotidienne totale
		Petit déjeuner	Déjeuner	Dîner		
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

Votre médecin contrôlera votre état après le début du traitement par Skilarence et vérifiera si vous présentez des effets indésirables. Si vous présentez des effets indésirables sévères après une augmentation de la dose, votre médecin pourra vous demander de revenir temporairement à la dose précédente. Si les effets indésirables ne sont pas si gênants, votre dose sera augmentée jusqu'à ce que votre état soit correctement contrôlé. Il est possible que vous n'ayez pas besoin de la dose maximale de 720 mg par jour indiquée dans le tableau ci-dessus. Lorsque votre état sera suffisamment amélioré, votre médecin envisagera la façon de réduire progressivement la dose quotidienne de Skilarence jusqu'à la dose dont vous avez besoin pour maintenir l'amélioration.

Mode d'administration

Avalez les comprimés de Skilarence entiers avec du liquide. Prenez votre ou vos comprimé(s) pendant ou immédiatement après un repas. N'écrasez pas, ne cassez pas, ne dissolvez pas, et ne mâchez pas les comprimés car ils sont spécialement enrobés afin de réduire des effets irritants pour votre estomac.

Si vous avez pris plus de Skilarence que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés de Skilarence, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Skilarence

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle et continuez à prendre le médicament exactement de la façon décrite dans cette notice, ou exactement comme convenu avec votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets indésirables, tels que rougeurs sur le visage ou le corps (bouffées de chaleur), diarrhées, problèmes gastriques et nausées, s'améliorent généralement au cours du traitement.

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir avec Skilarence sont des réactions allergiques ou d'hypersensibilité ; l'insuffisance rénale ou une maladie rénale dite syndrome de Fanconi ; ou une infection grave du cerveau dite leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Leur fréquence de survenue n'est pas connue. Pour en connaître les symptômes, voir ci-dessous.

Réactions allergiques ou d'hypersensibilité

Les réactions allergiques ou d'hypersensibilité sont rares mais peuvent être très graves. L'apparition de rougeurs au niveau du visage ou sur le corps (bouffées de chaleur) est un événement indésirable très fréquent qui peut toucher plus de 1 personne sur 10. Cependant, si des rougeurs apparaissent accompagnées de l'un des signes suivants :

- respiration sifflante, difficultés à respirer ou essoufflements,
 - gonflement au niveau du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue
- arrêtez de prendre Skilarence et contactez immédiatement un médecin.

Infection du cerveau dénommée LEMP

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection du cerveau rare mais grave qui peut entraîner un handicap sévère ou le décès. Si vous remarquez une apparition ou une aggravation d'une faiblesse d'un côté du corps, un manque de coordination, des troubles de la vision, de la pensée ou de la mémoire, une certaine confusion, ou des changements de la personnalité durant plusieurs jours, arrêtez de prendre Skilarence et informez immédiatement votre médecin.

Syndrome de Fanconi

Le syndrome de Fanconi est une affection rénale rare mais grave qui peut se produire sous Skilarence. Si vous remarquez que vous urinez plus (ou plus fréquemment), que vous avez plus soif et que vous buvez plus que d'habitude, que vos muscles sont plus faibles, que vous vous êtes fracturé un os, ou si vous ressentez simplement des douleurs, informez immédiatement votre médecin afin que ces symptômes puissent être examinés de manière plus approfondie.

Informez votre médecin si vous présentez l'un des effets secondaires ci-dessous :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- diminution du taux des globules blancs dénommés lymphocytes (lymphopénie)
- diminution des taux de tous les globules blancs (leucopénie)
- rougeurs sur le visage ou le corps (bouffées de chaleur)
- diarrhée
- ballonnements, douleurs gastriques ou crampes d'estomac
- nausées

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- augmentation des taux de tous les globules blancs (leucocytose)
- augmentation du taux d'un des types de globules blancs appelés éosinophiles
- augmentation des taux de certaines enzymes dans le sang (utilisées pour vérifier l'état de votre foie)
- sensation de malaise
- constipation
- gaz (flatulences), gêne au niveau de l'estomac, indigestion
- diminution de l'appétit
- maux de tête
- sensation de fatigue
- faiblesse
- sensation de chaleur
- sensations anormales de la peau, telles que des démangeaisons, brûlures, piqûres ou picotements
- taches cutanées roses ou rouges (érythème)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- étourdissements
- excès de protéines dans les urines (protéinurie)

- augmentation du taux de créatinine sérique (une substance dans le sang utilisée pour évaluer le bon fonctionnement de vos reins)

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- réaction cutanée allergique

Très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- leucémie lymphoblastique aiguë (un type de cancer du sang)
- diminution de tous les types de cellules sanguines (panctytopénie)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Zona

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Skilarence ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Skilarence 30 mg

- La substance active est le fumarate de diméthyle. Un comprimé contient 30 mg de fumarate de diméthyle.
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), talc, citrate de triéthyle, dioxyde de titane (E171) et siméthicone.

Comment se présente Skilarence 30 mg et contenu de l'emballage extérieur

Skilarence 30 mg se présente sous forme de comprimé rond, blanc, d'un diamètre de 6,8 mm environ. Skilarence 30 mg est disponible en boîtes de 42, 70 et 210 comprimés gastrorésistants. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC-aluminium.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Espagne

Tél. +34 93 291 30 00

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България

EGIS Pharmaceuticals PLC, Тел.: +359 2 987 60 40

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r. o., Tel: +420 227 129 111

Danmark/ Norge/ Sverige

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

Deutschland

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

Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Malta/ Slovenija

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

Ελλάδα

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

France

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

Ireland/ United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ísland

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt., Tel.: +36 1 803 5555

Nederland

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

Österreich

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

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 417 92 00

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC, Tel: +40 21 412 0017

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Tel: +421 2 32409422

Suomi/Finland

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient

Skilarence 120 mg, comprimés gastrorésistants fumarate de diméthyle

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Skilarence et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Skilarence ?
3. Comment prendre Skilarence ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Skilarence ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Skilarence et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Skilarence ?

Skilarence est un médicament qui contient la substance active, le fumarate de diméthyle. Le fumarate de diméthyle agit sur les cellules du système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme). Il modifie l'activité du système immunitaire en réduisant la production de certaines substances impliquées dans le psoriasis.

Dans quel cas Skilarence est-il utilisé ?

Skilarence en comprimé, est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes. Le psoriasis est une maladie qui provoque un épaississement cutané des plaques rouges liées à une inflammation de la peau souvent recouvertes de squames de couleur argentée.

Une réponse au Skilarence est généralement observée dès la semaine 3 et s'améliore avec le temps. L'expérience avec des produits semblables contenant du fumarate de diméthyle a démontré un effet bénéfique du traitement jusqu'à 24 mois.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Skilarence ?

Ne prenez jamais Skilarence

- si vous êtes allergique au fumarate de diméthyle ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous souffrez de troubles sévères de l'estomac ou de l'intestin
- si vous présentez des problèmes hépatiques ou rénaux sévères
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Skilarence.

Surveillance

Skilarence peut provoquer des anomalies au niveau de votre sang, de votre foie ou de vos reins. Vous

devrez faire des analyses de sang et d'urine avant le traitement, puis régulièrement pendant le traitement. Ceci afin de s'assurer que vous ne développiez pas de telles complications et que vous puissiez continuer à prendre ce médicament. Selon les résultats des analyses de sang et d'urine, votre médecin pourra décider d'augmenter la dose de Skilarence conformément au schéma conseillé (voir rubrique 3), de maintenir la dose, de réduire la dose ou d'arrêter totalement le traitement.

Infections

Les globules blancs aident votre organisme à lutter contre les infections ; Skilarence peut réduire le nombre de vos globules blancs. Informez votre médecin si vous pensez avoir une infection. Les symptômes incluent : fièvre, douleurs, douleurs musculaires, maux de tête, perte d'appétit et une sensation générale de fatigue. Si vous avez eu une infection grave, soit avant de commencer le traitement par Skilarence, soit en cours du traitement, votre médecin peut vous conseiller de ne pas prendre Skilarence tant que l'infection ne sera pas résolue.

Affections gastro-intestinales

Informez votre médecin si vous avez des problèmes d'estomac ou des intestins. Votre médecin vous conseillera sur les mesures à prendre pendant le traitement par Skilarence.

Enfants et adolescents

Les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne doivent pas prendre ce médicament car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âges.

Autres médicaments et Skilarence

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin, en particulier si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- **Fumarate de diméthyle ou autres fumarates** : la substance active de Skilarence, le fumarate de diméthyle, est également utilisée dans d'autres médicaments, tels que des comprimés, pommades et sels de bains. Évitez d'utiliser d'autres produits qui contiennent des fumarates pour ne pas en prendre trop.
- **Autres médicaments utilisés pour traiter le psoriasis**, tels que le méthotrexate, les rétinoïdes, le psoralène, la ciclosporine ou autres médicaments qui agissent sur le système immunitaire (tels que les immunosuppresseurs ou les cytostatiques). La prise de ces médicaments avec Skilarence pourrait augmenter le risque d'effets indésirables sur votre système immunitaire.
- **Autres médicaments qui peuvent affecter votre fonction rénale**, tels que le méthotrexate ou la ciclosporine (utilisés pour traiter le psoriasis), les aminosides (utilisés pour traiter les infections), les diurétiques (qui augmentent l'élimination de l'urine), les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (utilisés pour traiter la douleur) ou le lithium (utilisé pour la maladie bipolaire et la dépression). Ces médicaments pris conjointement avec Skilarence pourraient augmenter le risque d'effets indésirables au niveau de vos reins.

Si vous présentez une diarrhée sévère ou prolongée due à l'utilisation de Skilarence, il est possible que d'autres médicaments n'agissent pas aussi bien qu'ils ne le devraient. Dans ce cas, parlez de votre diarrhée avec votre médecin. Si vous prenez un contraceptif oral (la pilule), ceci est particulièrement important car son effet pourra être réduit et vous devrez utiliser des méthodes contraceptives supplémentaires pour éviter une grossesse. Voir les instructions sur la notice du contraceptif que vous prenez.

Si vous avez besoin d'être vacciné(e), informez votre médecin. Certains types de vaccins (vaccins vivants) peuvent provoquer une infection s'ils sont utilisés pendant le traitement par Skilarence. Votre médecin vous conseillera ce qui est le mieux à faire.

Skilarence avec l'alcool

Évitez de consommer des boissons fortement alcoolisées (pas plus de 50 ml de spiritueux contenant

plus de 30 % d'alcool par volume) durant le traitement par Skilarence, car l'alcool peut interagir avec ce médicament. Cela pourrait provoquer des problèmes au niveau de l'estomac et des intestins.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Skilarence si vous êtes enceinte ou essayez d'être enceinte, car Skilarence pourrait être nocif pour votre bébé. Utilisez des méthodes de contraception efficaces pour éviter une grossesse durant le traitement par Skilarence (voir également « Autres médicaments et Skilarence » ci-dessus). En cas de problèmes d'estomac ou intestinaux qui pourraient réduire l'efficacité des contraceptifs oraux, vous devez consulter votre médecin qui vous donnera des conseils sur l'utilisation de méthodes contraceptives supplémentaires.

Ne pas allaiter pendant le traitement par Skilarence.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Skilarence peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pourrez être pris(e) de vertiges ou vous sentir fatigué(e) après avoir pris Skilarence. Dans ce cas, soyez prudent en conduisant ou en utilisant des machines.

Skilarence contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Skilarence contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Skilarence ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant strictement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Votre médecin débutera votre traitement par une faible dose de Skilarence en utilisant des comprimés de 30 mg. Cela permet à votre organisme de s'habituer au médicament et de réduire les risques d'effets indésirables tels que des problèmes d'estomac et intestinaux. La dose sera augmentée de 30 mg toutes les semaines comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Lorsque la dose de 120 mg de Skilarence par jour sera atteinte, généralement à partir de la quatrième semaine, pour votre confort vous pourrez passer aux comprimés de 120 mg. Lors du passage des comprimés de 30 mg à ceux de 120 mg, veuillez vous assurer que vous prenez le bon comprimé et la bonne dose.

Semaine de traitement	Dosage des comprimés	Nombre de comprimés à prendre pendant la journée			Nombre de comprimés par jour	Dose quotidienne totale
		Petit déjeuner	Déjeuner	Diner		
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

Votre médecin contrôlera votre état après le début du traitement par Skilarence et vérifiera si vous présentez des effets indésirables. Si vous présentez des effets indésirables sévères après une augmentation de la dose, votre médecin pourra vous demander de revenir temporairement à la dose précédente. Si les effets indésirables ne sont pas si gênants, votre dose sera augmentée jusqu'à ce que votre état soit correctement contrôlé. Il est possible que vous n'ayez pas besoin de la dose maximale de 720 mg par jour comme indiqué dans le tableau ci-dessus. Lorsque votre état sera suffisamment amélioré, votre médecin envisagera la façon de réduire progressivement la dose quotidienne de Skilarence jusqu'à la dose dont vous avez besoin pour maintenir l'amélioration.

Mode d'administration

Avalez les comprimés de Skilarence entiers avec du liquide. Prenez votre ou vos comprimé(s) pendant ou immédiatement après un repas. N'écrasez pas, ne cassez pas, ne dissolvez pas, et ne mâchez pas les comprimés car ils sont spécialement enrobés afin de réduire des effets irritants pour votre estomac.

Si vous avez pris plus de Skilarence que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés de Skilarence, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Skilarence

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle et continuez à prendre le médicament exactement de la façon décrite dans cette notice, ou exactement comme convenu avec votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets indésirables, tels que rougeurs sur le visage ou le corps (bouffées de chaleur), diarrhée, problèmes gastriques et nausées, s'améliorent généralement au cours du traitement.

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir avec Skilarence sont des réactions allergiques ou d'hypersensibilité ; l'insuffisance rénale ou une maladie rénale dite syndrome de Fanconi ; ou une infection du cerveau grave dénommée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Leur fréquence de survenue n'est pas connue. Pour en connaître les symptômes, voir ci-dessous.

Réactions allergiques ou d'hypersensibilité

Les réactions allergiques ou d'hypersensibilité sont rares mais peuvent être très graves. L'apparition de rougeurs au niveau du visage ou sur le corps (bouffées de chaleur) est un événement indésirable très fréquent qui peut toucher plus de 1 personne sur 10. Cependant, si des rougeurs apparaissent accompagnées de l'un des signes suivants :

- respiration sifflante, difficultés à respirer ou essoufflements,
 - gonflement au niveau du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue
- arrêtez de prendre Skilarence et contactez immédiatement un médecin.

Infection du cerveau dénommée LEMP

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection du cerveau rare mais grave qui peut entraîner un handicap sévère ou le décès. Si vous remarquez une apparition ou une aggravation d'une faiblesse d'un côté du corps, un manque de coordination, des troubles de la vision, de la pensée ou de la mémoire, une certaine confusion, ou des changements de la personnalité durant plusieurs jours, arrêtez de prendre Skilarence et informez immédiatement votre médecin.

Syndrome de Fanconi

Le syndrome de Fanconi est une affection rénale rare mais grave qui peut se produire sous Skilarence. Si vous remarquez que vous urinez plus (ou plus fréquemment), que vous avez plus soif et que vous buvez plus que d'habitude, que vos muscles sont plus faibles, que vous vous êtes fracturé un os, ou si vous ressentez simplement des douleurs, informez immédiatement votre médecin afin que ces symptômes puissent être examinés de manière plus approfondie.

Informez votre médecin si vous présentez l'un des effets secondaires ci-dessous :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- diminution du taux de globules blancs dénommés lymphocytes (lymphopénie)
- diminution du taux de tous les globules blancs (leucopénie)
- rougeurs sur le visage ou le corps (bouffées de chaleur)
- diarrhée
- ballonnements, douleurs gastriques ou crampes d'estomac
- nausées

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- augmentation des taux de tous les globules blancs (leucocytose)
- augmentation du taux d'un des types de globules blancs appelés éosinophiles
- augmentation des taux de certaines enzymes dans le sang (utilisées pour vérifier l'état de votre foie)
- sensation de malaise
- constipation
- gaz (flatulences), gêne au niveau de l'estomac, indigestion
- diminution de l'appétit
- maux de tête

- sensation de fatigue
- faiblesse
- sensation de chaleur
- sensations anormales de la peau, telles que des démangeaisons, brûlures, piqûres ou picotements
- tâches cutanées roses ou rouges (érythème)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- étourdissements
- excès de protéines dans les urines (protéinurie)
- augmentation du taux de créatinine sérique (une substance dans le sang utilisée pour évaluer le bon fonctionnement de vos reins)

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- réaction cutanée allergique

Très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- leucémie lymphoblastique aiguë (un type de cancer du sang)
- diminution de tous les types de cellules sanguines (panctytopénie)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Zona

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Skilarence ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Skilarence 120 mg

- La substance active est le fumarate de diméthyle. Un comprimé contient 120 mg de fumarate de diméthyle.
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), talc, citrate de triéthyle, dioxyde de titane (E171), siméthicone, carmin d'indigo (E132) et hydroxyde de sodium.

Comment se présente Skilarence 120 mg et contenu de l'emballage extérieur

Skilarence 120 mg se présente sous forme de comprimé rond, bleu, d'un diamètre de 11,6 mm environ.

Présentations : boîtes de 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 et 400 comprimés gastro-résistants. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC-aluminium.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Espagne
Tél. +34 93 291 30 00

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България

EGIS Pharmaceuticals PLC, Тел.: +359 2 987 60 40

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r. o., Tel: +420 227 129 111

Danmark/ Norge/ Sverige

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

Deutschland

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

Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Malta/ Slovenija

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

Ελλάδα

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

France

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

Ireland/ United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ísland

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt., Tel.: +36 1 803 5555

Nederland

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

Österreich

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

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 417 92 00

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC, Tel: +40 21 412 0017

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Tel: +421 2 32409422

Suomi/Finland

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.