

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Skilarence 30 mg comprimidos gastrorresistentes  
Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Skilarence 30 mg comprimidos gastrorresistentes

Cada comprimido gastrorresistente contém 30 mg de fumarato de dimetilo.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido gastrorresistente contém 34,2 mg de lactose (como mono-hidrato).

### Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes

Cada comprimido gastrorresistente contém 120 mg de fumarato de dimetilo.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido gastrorresistente contém 136,8 mg de lactose (como mono-hidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente

### Skilarence 30 mg comprimidos gastrorresistentes

Comprimido branco, revestido por película, redondo e biconvexo com um diâmetro de aproximadamente 6,8 mm.

### Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes

Comprimido azul, revestido por película, redondo e biconvexo com um diâmetro de aproximadamente 11,6 mm.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Skilarence é indicado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos com necessidade de uma terapêutica medicamentosa sistémica.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Skilarence destina-se a ser utilizado sob a orientação e a supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da psoríase.

#### Posologia

A fim de aumentar a tolerabilidade de Skilarence, é recomendado iniciar o tratamento com uma dose inicial baixa com aumentos graduais subsequentes. Na primeira semana, uma dose de 30 mg é tomada uma vez por dia (um comprimido à noite). Na segunda semana, uma dose de 30 mg é tomada duas vezes por dia (um comprimido de manhã e um à noite). Na terceira semana, uma dose de 30 mg é

tomada três vezes por dia (um comprimido de manhã, um ao meio do dia e um à noite). A partir da quarta semana, o tratamento é alterado para apenas um comprimido da dose de 120 mg à noite. Esta dose é então aumentada com um comprimido de 120 mg por semana em diferentes momentos do dia durante as 5 semanas subsequentes, conforme indicado na tabela abaixo. A dose máxima diária permitida é de 720 mg (seis comprimidos de 120 mg).

Semana	Número de comprimidos			Dose diária total (mg) de fumarato de dimetilo
	Manhã	Meio do dia	Noite	
<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

Se um determinado aumento da dose não for tolerado, este poderá ser temporariamente reduzido para a última dose tolerada.

Se o sucesso do tratamento for observado antes de ser atingida a dose máxima, não é necessário aumentar mais a dose. Após ter sido alcançada uma melhoria clinicamente relevante das lesões cutâneas, deve ser ponderada uma redução gradual da dose diária de Skilarence até à dose de manutenção necessária para o doente.

Também podem ser necessárias alterações da dose se forem observadas alterações em parâmetros laboratoriais (ver secção 4.4).

#### *Doentes idosos*

Os estudos clínicos de Skilarence não incluíram número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se estes respondiam de forma diferente comparativamente aos doentes com menos de 65 anos (ver secção 5.2). Com base na farmacologia do fumarato de dimetilo, não é esperada a necessidade de ajuste posológico nos idosos.

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secção 5.2). Skilarence não foi estudado em doentes com compromisso renal grave e a utilização de Skilarence é contraindicada nestes doentes (ver secção 4.3).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 5.2). Skilarence não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e a utilização de Skilarence é contraindicada nestes doentes (ver secção 4.3).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Skilarence em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis sobre Skilarence na população pediátrica.

## Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos têm de ser deglutidos inteiros com líquido, durante ou imediatamente após uma refeição.

O revestimento dos comprimidos gastrorresistentes foi concebido para prevenir irritação gástrica. Por conseguinte, os comprimidos não devem ser esmagados, divididos, dissolvidos ou mastigados.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doenças gastrointestinais graves.
- Compromisso hepático ou renal grave.
- Gravidez e aleitamento.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Hematologia

Skilarence pode diminuir o número de leucócitos e de linfócitos (ver secção 4.8). O medicamento não foi estudado em doentes com contagens baixas de leucócitos ou de linfócitos preexistentes.

#### *Antes do tratamento*

Antes de iniciar o tratamento, deve estar disponível um hemograma completo atual (incluindo contagem diferencial de células sanguíneas e contagem de plaquetas). O tratamento não deve ser iniciado se o valor da leucopenia for inferior a  $3,0 \times 10^9/l$ , o valor da linfopenia for inferior a  $1,0 \times 10^9/l$  ou se forem identificados outros resultados patológicos.

#### *Durante o tratamento*

Durante o tratamento, deve ser efetuado um hemograma completo com contagem diferencial a cada 3 meses. É necessário tomar medidas nas seguintes circunstâncias:

#### *Leucopenia*

Se for detetada uma diminuição acentuada do número total de glóbulos brancos, a situação deve ser cuidadosamente monitorizada e o tratamento deverá ser interrompido perante níveis inferiores a  $3,0 \times 10^9/l$ .

#### *Linfopenia*

Se o número de linfócitos descer abaixo de  $1,0 \times 10^9/l$ , mas for  $\geq 0,7 \times 10^9/l$ , a monitorização sanguínea deverá ser realizada mensalmente até que os níveis voltem a ser de  $1,0 \times 10^9/l$  ou superiores em dois testes sanguíneos consecutivos, momento a partir do qual a monitorização pode ser novamente realizada a cada 3 meses.

Se o número de linfócitos descer abaixo de  $0,7 \times 10^9/l$ , a análise ao sangue deve ser repetida e, se os níveis forem confirmados como estando abaixo de  $0,7 \times 10^9/l$ , então o tratamento deve ser imediatamente interrompido. Os doentes que desenvolvam linfopenia devem ser monitorizados após a interrupção do tratamento, até que o seu número de linfócitos regresse ao intervalo normal (ver secção 4.8).

#### *Outras perturbações hematológicas*

A terapêutica deve ser interrompida e aconselha-se precaução se ocorrerem outros resultados patológicos. Em qualquer caso, as contagens sanguíneas devem ser monitorizadas até os valores regressarem ao intervalo normal.

#### Infeções

Skilarence é um imunomodulador e poderá afetar a forma como o sistema imunitário responde às

infecções. Para os doentes com infeções preexistentes de relevância clínica, o médico deve decidir se o tratamento apenas deverá ser iniciado após a infeção estar resolvida. Se um doente desenvolver uma infeção durante o tratamento, deve ser considerada a suspensão do tratamento e os benefícios e os riscos devem ser reavaliados antes de reiniciar a terapêutica. Os doentes a receber este medicamento devem ser instruídos para comunicar sintomas de infeção a um médico.

#### *Infeções oportunistas/leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)*

Têm sido comunicados casos de infeções oportunistas, em particular de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) com outros produtos contendo fumarato de dimetilo (ver secção 4.8). A LMP é uma infeção oportunista causada pelo vírus *John-Cunningham* (VJC) que pode ser fatal ou causar incapacidade grave. A LMP é provavelmente causada por uma combinação de fatores.

Uma infeção anterior com VJC é considerada um pré-requisito para o desenvolvimento de LMP. Os fatores de risco podem incluir tratamento imunossupressor anterior e a existência de certas doenças concomitantes (tais como algumas doenças autoimunes ou condições hematológicas malignas). Um sistema imunitário modificado ou enfraquecido, bem como fatores genéticos ou ambientais, podem igualmente constituir fatores de risco.

Uma linfopenia persistente moderada ou grave durante o tratamento com fumarato de dimetilo é também considerada um fator de risco para LMP. Os doentes que desenvolvam linfopenia devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeções oportunistas, em particular sintomas indicativos de LMP. Os sintomas típicos associados à LMP são diversos, agravam-se ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva num dos lados do corpo ou perturbações motoras, perturbação da visão e alterações do pensamento, memória e orientação resultando em confusão e alterações da personalidade. Caso se suspeite de LMP, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e devem ser efetuados exames neurológicos e radiológicos apropriados adicionais.

#### Tratamento anterior e concomitante com terapêuticas imunossupressoras ou imunomodadoras

Existem dados limitados sobre a eficácia e a segurança de Skilarence em doentes tratados anteriormente com outras terapêuticas imunossupressoras ou imunomodadoras. Ao mudar os doentes dessas terapêuticas para Skilarence, a semivida e o modo de ação da outra terapêutica devem ser devidamente considerados de modo a evitar efeitos aditivos no sistema imunitário.

Não existem dados disponíveis sobre a eficácia e a segurança de Skilarence quando tomado concomitantemente com outras terapêuticas imunossupressoras ou imunomodadoras (ver secção 4.5).

#### Doença gastrointestinal preexistente

Skilarence não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal preexistente. Este é contraindicado em doentes com doença gastrointestinal grave (ver secção 4.3). A tolerabilidade gastrointestinal pode ser melhorada seguindo o esquema de titulação da dose quando se inicia o tratamento e tomando o(s) comprimido(s) gastrorresistente(s) com alimentos (ver secções 4.2 e 4.8).

#### Função renal

Durante o estudo clínico de fase III controlado com placebo, não foi observada deterioração da função renal durante a terapêutica nos diversos grupos de tratamento. Contudo, Skilarence não foi estudado em doentes com compromisso renal grave e foram reportados alguns casos de toxicidade renal com ésteres de ácido fumárico na vigilância pós-comercialização. Por este motivo, Skilarence é contraindicado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

A função renal (p. ex., creatinina, azoto ureico sanguíneo e análise da urina) deve ser verificada antes do início do tratamento e a cada 3 meses daí em diante. Na eventualidade de uma alteração clinicamente significativa da função renal, em especial na ausência de explicações alternativas, deve ser considerada a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

### *Síndrome de Fanconi*

O diagnóstico precoce da síndrome de Fanconi e a interrupção do tratamento com Skilarence são importantes para prevenir o aparecimento dos primeiros sintomas de compromisso renal e osteomalacia, pois a síndrome é normalmente reversível. Os sinais mais importantes são: proteinúria, glicosúria (com níveis normais de glicemia), hiperaminoacidúria e fosfatúria (possivelmente concomitante com hipofosfatemia) (ver secção 4.8). A progressão pode envolver sintomas tais como poliúria, polidipsia e fraqueza muscular proximal. Em casos raros pode ocorrer osteomalacia hipofosfatémica com dor óssea não localizada, aumento da fosfatase alcalina sérica e fraturas de tensão. Note-se que a síndrome de Fanconi pode ocorrer sem níveis elevados de creatinina sérica ou uma taxa de filtração glomerular baixa. No caso de sintomas pouco claros, a síndrome de Fanconi deve ser considerada e devem ser efetuados os exames apropriados.

### Função hepática

Skilarence não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e é contraindicado nesses doentes (ver secção 4.3).

É recomendada a monitorização da função hepática (AST, ALT, gama-GT, FA) antes do início do tratamento e depois a cada 3 meses, uma vez que foi observado um aumento das enzimas hepáticas em alguns doentes no estudo de fase III (ver secção 4.8). Na eventualidade de uma alteração clinicamente significativa dos parâmetros hepáticos, em especial na ausência de explicações alternativas, deve ser considerada a redução da dose ou a interrupção do tratamento (ver secção 4.2).

### Rubor

Os doentes devem ser informados de que é provável que apresentem rubor nas primeiras semanas de tratamento (ver secção 4.8).

### Excipientes

#### *Lactose*

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### *Sódio*

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Skilarence deve ser utilizado com precaução em combinação com outras terapêuticas sistémicas antipsoriáticas (p. ex., metotrexato, retinoides, psoralenos, ciclosporina, imunossuppressores ou citostáticos) (ver secção 4.4). Durante o tratamento, a utilização simultânea de outros derivados do ácido fumárico (tópicos ou sistémicos) deve ser evitada.

A terapêutica concomitante com substâncias nefrotóxicas (p. ex., metotrexato, ciclosporina, aminoglicosídeos, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou lítio) poderá aumentar o potencial para reações adversas renais (p. ex., proteinúria) em doentes a tomar Skilarence.

Nos casos de diarreia grave ou prolongada durante o tratamento com Skilarence, a absorção de outros medicamentos pode ser afetada. É necessária precaução ao prescrever medicamentos com um índice terapêutico estreito que requeiram absorção no trato intestinal. A eficácia dos contraceptivos orais poderá ser reduzida e é recomendada a utilização de um método contraceptivo de barreira alternativo para evitar uma possível falha da contraceção (consultar a informação de prescrição do contraceptivo

oral).

O consumo de grandes quantidades de bebidas alcoólicas fortes (mais de 30% de álcool por volume) deve ser evitado porque poderá causar taxas de dissolução de Skilarence aumentadas e, por conseguinte, poderá aumentar a frequência de reações adversas gastrointestinais.

A vacinação durante o tratamento com Skilarence não foi estudada. A imunossupressão é um fator de risco para a utilização de vacinas vivas. O risco da vacinação deve ser ponderado em relação ao benefício.

Não existem evidências de interação com o citocromo P450 e os transportadores de efluxo e captação mais comuns, por conseguinte não são de esperar interações com medicamentos metabolizados ou transportados por estes sistemas (ver secção 5.2).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar

Skilarence não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos apropriados. Poderão ser necessários métodos contraceptivos adicionais caso ocorram problemas de estômago ou intestinos que possam reduzir a eficácia dos contraceptivos orais (ver secção 4.5).

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de fumarato de dimetilo em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Skilarence é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

##### Amamentação

Desconhece-se se o fumarato de dimetilo ou seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos ou lactentes. Por conseguinte, Skilarence é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

##### Fertilidade

Não existem dados em seres humanos ou animais sobre os efeitos de Skilarence na fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Skilarence sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas poderão ser reduzidos. Poderão ocorrer tonturas e fadiga após a administração de Skilarence (ver secção 4.8).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes observadas com Skilarence são acontecimentos gastrointestinais seguidos de rubor e linfopenia.

##### Lista tabelada de reações adversas

Segue-se uma lista das reações adversas ocorridas em doentes tratados com Skilarence durante o desenvolvimento clínico, experiência pós-comercialização e com Fumaderm, um medicamento relacionado contendo fumarato de dimetilo juntamente com outros ésteres do ácido fumárico.

A frequência das reações adversas é definida através da utilização da seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Frequência</b>
Infeções e infestações	Herpes zóster	Desconhecido**
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia Leucopenia Eosinofilia Leucocitose Leucemia linfática aguda* Pancitopenia irreversível*	Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes Muito raras Muito raras
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Dores de cabeça Parestesia Tonturas* Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Frequentes Frequentes Pouco frequentes Desconhecida
Vasculopatias	Rubor	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia Distensão abdominal Dor abdominal Náuseas Vômitos Dispepsia Obstipação Desconforto abdominal Flatulência	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eritema Sensação de ardor na pele Prurido Reação alérgica cutânea	Frequentes Frequentes Frequentes Raras
Doenças renais e urinárias	Proteinúria Compromisso renal Síndrome de Fanconi*	Pouco frequentes Desconhecida Desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga Sensação de calor Astenia	Frequentes Frequentes Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento das enzimas hepáticas Aumento da creatinina sérica	Frequentes Pouco frequentes

\* Reações adversas adicionais notificadas com Fumaderm, um medicamento relacionado contendo fumarato de dimetilo juntamente com outros ésteres do ácido fumárico.

\*\*Reações adversas relatadas durante a experiência pós-comercialização.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Distúrbios gastrointestinais*

Dados do estudo clínico de Fase III, bem como da literatura, mostram que a ocorrência de doenças gastrointestinais com produtos contendo fumarato de dimetilo é mais provável nos primeiros 2 a 3 meses após o início do tratamento. Não se conseguiu identificar qualquer relação aparente com a dose nem com quaisquer fatores de risco para a ocorrência destas reações adversas. A diarreia foi uma reação adversa frequente (36,9%) entre os doentes a tomar Skilarence, resultando na interrupção da toma do medicamento em cerca de 10% dos doentes. Mais de 90% destes acontecimentos de diarreia



foram de intensidade ligeira a moderada (ver secção 4.4).

As únicas reações adversas que levaram à interrupção do tratamento em >5% dos doentes foram reações gastrointestinais. Para obter recomendações sobre monitorização e controlo clínico das reações adversas, ver secção 4.4.

#### *Rubor*

Com base em observações do estudo clínico de Fase III, bem como em dados da literatura, o rubor tem maior probabilidade de ocorrer durante as primeiras semanas do tratamento e tende a diminuir com o tempo. No estudo clínico, um total de 20,8% dos doentes a receber Skilarence apresentaram rubor, que foi ligeiro na maioria dos casos (ver secção 4.4). A experiência clínica publicada com medicamentos contendo fumarato de dimetilo mostra que os episódios individuais de rubor começam normalmente pouco depois da toma dos comprimidos e normalmente resolvem-se em poucas horas.

#### *Alterações hematológicas*

Dados do estudo clínico de Fase III, bem como da literatura, mostram que as alterações nos parâmetros hematológicos têm maior probabilidade de ocorrer durante os primeiros 3 meses após o início do tratamento com fumarato de dimetilo. Em particular, no estudo clínico ocorreu um ligeiro decréscimo nas contagens médias de linfócitos começando entre as semanas 3 e 5 e atingindo um máximo na semana 12, altura em que aproximadamente um terço dos doentes tinha valores de linfócitos inferiores a  $1,0 \times 10^9/l$ . A média e a mediana dos valores dos linfócitos permaneceram dentro do intervalo normal durante o estudo clínico. Na semana 16 (fim do tratamento), não havia declínio adicional nas contagens de linfócitos. Na semana 16 de tratamento, 13/175 (7,4%) dos doentes apresentaram níveis de linfócitos  $< 0,7 \times 10^9/l$ . A colheita de amostra de sangue para análises clínicas de segurança nas consultas de seguimento só foi realizada em caso de anomalias na consulta anterior. Durante o seguimento isento de tratamento, foram observados níveis de linfócitos  $< 0,7 \times 10^9/l$  em 1/29 (3,5%) dos doentes aos 6 meses e 0/28 (0%) aos 12 meses após interrupção do tratamento. Aos 12 meses após interrupção do tratamento, 3/28 (10,7%) dos doentes apresentavam valores de linfócitos abaixo de  $1,0 \times 10^9/l$ , o que representaria 3/279 (1,1%) dos doentes que iniciaram o Skilarence.

Para a contagem total de leucócitos tornou-se evidente um declínio na semana 12 do tratamento, a qual voltou a aumentar lentamente na semana 16 (fim do tratamento) e 12 meses após interrupção do tratamento todos os doentes tinham valores superiores a  $3,0 \times 10^9/l$ .

Observou-se uma tendência para um aumento transitório dos valores médios dos eosinófilos logo na semana 3, alcançando um máximo nas semanas 5 e 8 e que voltaram aos valores basais na semana 16.

Para obter recomendações sobre monitorização e o controlo clínico das reações adversas hematológicas, ver secção 4.4.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Em caso de sobredosagem, está indicado o tratamento sintomático. Não se conhece qualquer antídoto específico.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, outros imunossupressores, Código ATC: L04AX07

#### Mecanismo de ação

Os efeitos anti-inflamatório e imunomodulador do fumarato de dimetilo e do seu metabolito fumarato de monometilo não estão completamente esclarecidos mas pensa-se que sejam devidos à interação com a glutatona reduzida intracelular das células envolvidas diretamente na patogénese da psoríase. Esta interação com a glutatona leva à inibição da translocação para o núcleo e da atividade transcricional do fator nuclear potenciador da cadeia leve *kappa* das células B ativadas (NF- $\kappa$ B).

Considera-se que a principal atividade do fumarato de dimetilo e do fumarato de monometilo é imunomoduladora, resultando numa alteração do perfil de células T auxiliares (Th) de Th1 e Th17 para um fenótipo Th2. A produção de citocinas inflamatórias é reduzida com indução de eventos proapoptóticos, inibição da proliferação de queratinócitos, diminuição da expressão de moléculas de adesão e diminuição do infiltrado inflamatório no interior das placas psoriáticas.

#### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de Skilarence foram avaliadas num estudo de Fase III (1102), em dupla ocultação, de 3 grupos, controlado com placebo e comparador ativo, em doentes com psoríase em placas moderada a grave (Estudo 1102). 704 doentes foram aleatorizados de forma a receber Skilarence, um comparador ativo (Fumaderm, uma associação medicamentosa com o mesmo teor de fumarato de dimetilo mais três sais de fumarato de monoetilo) e placebo segundo um rácio de 2:2:1. Os doentes iniciaram o tratamento com comprimidos contendo 30 mg/dia de fumarato de dimetilo ou placebo, com titulação da dose até um máximo de 720 mg/dia nos dois grupos de tratamento ativo conforme descrito na secção 4.2. Se o sucesso do tratamento fosse observado antes de ter sido atingida a dose máxima de 720 mg/dia de fumarato de dimetilo, não seria necessário nenhum aumento adicional da dose e a dose seria reduzida gradualmente para uma dose de manutenção individual. Em caso de intolerância individual ao aumento da dose durante as semanas 4 a 16, o doente regressaria à última dose tolerada administrada desde o início da semana 4, a qual deveria ser mantida até ao final do período de tratamento (semana 16). Os doentes receberam o tratamento até um máximo de 16 semanas e planejaram-se consultas de seguimento até um máximo de 12 meses após a interrupção do tratamento.

Os dados demográficos e da situação basal foram equilibrados entre os grupos de tratamento. Dos 699 doentes, a maioria era caucasiana (99%) e do sexo masculino (65%) e a idade média era 44 anos. A maioria dos doentes (91%) tinha idade inferior a 65 anos. A maioria dos doentes apresentava psoríase moderada, com base nas pontuações de índice de gravidade e extensão da psoríase (PASI) e de avaliação global do médico (PGA) na situação basal: a pontuação de PASI média na situação basal foi de 16,35 e 60% dos doentes foram classificados como moderados na PGA. A maioria dos doentes referiu um efeito “muito grande” ou “extremamente grande” da psoríase na sua vida, com base no índice dermatológico de qualidade de vida (DLQI), com uma pontuação DLQI média de 11,5.

Após 16 semanas de tratamento, Skilarence demonstrou ser superior ao placebo ( $p < 0,0001$ ), com base no PASI 75 e numa pontuação de PGA de ausente ou de quase ausente e não inferior (usando uma margem de não inferioridade de -15%) ao comparador ativo ( $p < 0,0003$ ) com base no PASI 75.

**Resumo da eficácia clínica após 16 semanas de tratamento no Estudo 1102**

<b>Avaliação</b>	<b>Skilarence N=267</b>	<b>Placebo N=131</b>	<b>Fumaderm N=273</b>
<b>Teste de superioridade vs com placebo</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
valor de p	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
IC 99,24% bilateral	10,7; 33,7 <sup>a</sup>	13,5; 36,6 <sup>a</sup>	
<b>Pontuação de PGA ausente ou quase ausente, n (%)</b>	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
valor de p	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
IC 99,24% bilateral	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>Não inferioridade de Skilarence vs. Fumaderm</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)		110 (40,3)
valor de p		0,0003 <sup>b</sup>	
IC 97,5% repetido unilateral (limite inferior)		-11,6 <sup>b</sup>	
<b>Pontuação de PGA ausente ou quase ausente, n (%)</b>	88 (33,0)		102 (37,4)
valor de p		0,0007 <sup>b</sup>	
IC 97,5% repetido unilateral (limite inferior)		-13,0 <sup>b</sup>	

Fumaderm = Comparador ativo, uma associação medicamentosa contendo o mesmo teor de fumarato de dimetilo mais 3 sais de fumarato de monoetilo; n = número de doentes com dados disponíveis; N = número de doentes na população; PASI = índice de gravidade e extensão da psoríase; PGA = Avaliação Global do Médico; <sup>a</sup> Superioridade de Skilarence vs. Placebo com uma diferença de 22,2% para PASI 75 e 20,0% para pontuação de PGA ausente ou quase ausente, superioridade de Fumaderm vs. Placebo com uma diferença de 25,0% para PASI 75 e 24,4% para pontuação de PGA ausente ou quase ausente, <sup>b</sup> Não inferioridade de Skilarence vs. Fumaderm com uma diferença de -2,8% para PASI 75 e -4,4% para pontuação de PGA ausente ou quase ausente.

Observou-se uma tendência no *endpoint* de eficácia % média de alteração da pontuação de PASI relativamente ao valor basal, indicando o início de uma resposta terapêutica ao Skilarence logo na semana 3 (-11,8%), que se tornou estatisticamente significativa em comparação com o placebo na semana 8 (-30,9%). Observou-se uma melhoria adicional na semana 16 (-50,8%).

Os benefícios do tratamento com Skilarence foram igualmente suportados pelas melhorias autopercionadas pelos doentes na sua qualidade de vida. Na semana 16, os doentes tratados com Skilarence tinham um DLQI médio inferior em comparação com o placebo (5,4 vs 8,8).

O *rebound* (definido como agravamento de  $\geq 125\%$  do valor PASI na situação basal) foi avaliado após 2 meses sem tratamento e demonstrou não ser um motivo de preocupação clínica com os ésteres do ácido fumárico, pois foi documentado em muito poucos doentes (Skilarence 1,1% e comparador ativo 2,2% em comparação com 9,3% no grupo do placebo).

Atualmente não estão disponíveis dados de eficácia a longo prazo para o Skilarence, contudo, os estudos clínicos e de farmacocinética demonstraram que a exposição sistémica, a eficácia e a segurança de Skilarence são comparáveis ao comparador ativo contendo fumarato de dimetilo. Consequentemente, é razoável esperar que a eficácia a longo prazo de Skilarence seja também comparável à de medicamentos contendo fumarato de dimetilo. A manutenção da eficácia a longo prazo está bem descrita para outros medicamentos contendo fumarato de dimetilo e, por conseguinte, é de esperar que os benefícios do tratamento observados com Silarence às 16 semanas se mantenham em doentes tratados a longo prazo durante, pelo menos, 24 meses.

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Skilarence em todos os subgrupos da população pediátrica na psoríase (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após a administração oral, o fumarato de dimetilo não é detetado no plasma porque é rapidamente hidrolisado pelas esterases no seu metabolito ativo, o fumarato de monometilo. Após a administração oral de um único comprimido de Skilarence 120 mg a indivíduos saudáveis, o fumarato de monometilo atingiu o pico das concentrações plasmáticas de cerca de 1325 ng/ml e 1311 ng/ml em condições de jejum ou com alimentos, respetivamente. Tomar Skilarence com alimentos atrasou a  $t_{max}$  do fumarato de monometilo de 3,5 para 9,0 horas.

### Distribuição

A ligação do fumarato de monometilo às proteínas plasmáticas é de cerca de 50%. O fumarato de dimetilo não mostrou qualquer afinidade de ligação às proteínas séricas, o que pode contribuir ainda mais para a sua rápida eliminação da circulação.

### Biotransformação

A biotransformação do fumarato de dimetilo não envolve as isoenzimas do citocromo P450. Estudos *in vitro* demonstraram que o fumarato de monometilo na dose terapêutica não inibe ou induz nenhuma das enzimas do citocromo P450, não é um substrato ou inibidor da glicoproteína-P e não é um inibidor dos transportadores de efluxo e captação mais comuns. Estudos *in vitro* demonstraram que o fumarato de dimetilo numa dose terapêutica não inibe o CYP3A4/5 nem a Proteína de Resistência ao Cancro da Mama (BCRP) e é um inibidor fraco da glicoproteína-P.

Estudos *in vitro* demonstraram que a hidrólise do fumarato de dimetilo em fumarato de monometilo ocorre rapidamente a pH 8 (pH no intestino delgado) mas não a pH 1 (pH no estômago). Uma parte do fumarato de dimetilo total é hidrolisada por esterases e pelo meio alcalino do intestino delgado, enquanto a restante entra no sangue através da veia porta. Estudos adicionais demonstraram que o fumarato de dimetilo (e em menor extensão o fumarato de monometilo) reage parcialmente com a glutatona reduzida, formando um aduto de glutatona. Estes adutos foram detetados em estudos em animais na mucosa intestinal de ratos e, em menor extensão, em sangue da veia porta. O fumarato de dimetilo não conjugado, contudo, não pode ser detetado no plasma de animais ou de doentes psoriáticos após administração oral. Pelo contrário, o fumarato de monometilo não conjugado é detetável no plasma. O restante metabolismo ocorre por oxidação através do ciclo do ácido tricarbóxico, com formação de dióxido de carbono e água.

### Eliminação

A expiração do CO<sub>2</sub> resultante do metabolismo do fumarato de monometilo é a principal via de eliminação; apenas pequenas quantidades de fumarato de monometilo intacto são excretadas através da urina ou fezes. A porção do fumarato de dimetilo que reage com a glutatona, formando um aduto de glutatona, é metabolizada a seguir no seu ácido mercaptúrico, que é excretado na urina.

A semivida de eliminação terminal aparente do fumarato de monometilo é de cerca de 2 horas.

### Linearidade/não linearidade

Apesar da elevada variabilidade interindividual, a exposição medida como AUC e  $C_{max}$  foi, em geral, proporcional à dose após a administração de uma dose única de 4 comprimidos de 30 mg de fumarato de dimetilo (dose total de 120 mg) e 2 comprimidos de 120 mg de fumarato de dimetilo (dose total de 240 mg).

### Compromisso renal

Não foram efetuados estudos específicos em doentes com compromisso renal. Contudo, uma vez que a eliminação renal desempenha um papel pouco importante na depuração plasmática total, não é provável que o compromisso renal possa afetar as características farmacocinéticas de Skilarence (ver secção 4.2).

### Compromisso hepático

Não foram efetuados estudos específicos em doentes com compromisso hepático. Contudo, como o fumarato de dimetilo é metabolizado por esterases e pelo meio alcalino do intestino delgado sem o envolvimento do citocromo P450, não é de esperar que o compromisso hepático influencie a exposição (ver secção 4.2).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e de genotoxicidade.

### Toxicologia

O rim foi identificado como o principal órgão-alvo de toxicidade em estudos não clínicos. Os resultados renais em cães incluíram hipertrofia tubular mínima a moderada, aumento da incidência e da gravidade da vacuolização tubular e degeneração tubular mínima a ligeira, as quais foram consideradas toxicologicamente relevantes. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) após 3 meses de tratamento foi de 30 mg/kg/dia, o que corresponde a 2,9 e 9,5 vezes a exposição sistémica humana com a dose recomendada mais elevada (720 mg/dia), sob a forma dos valores da AUC e da  $C_{max}$ , respetivamente.

### Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de fertilidade e desenvolvimento pré e pós-natal com Skilarence.

Não se verificaram efeitos nos pesos corporais fetais ou malformações atribuídas à administração materna de fumarato de dimetilo durante o estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos. Contudo, verificou-se um aumento do número de fetos com as alterações “lobo hepático supranumerário” e “alinhamento íliaco deficiente” com doses tóxicas para a progenitora. O NOAEL para a toxicidade materna e embriofetal foi de 40 mg/kg/dia, correspondendo a 0,2 e 2,0 vezes a exposição sistémica humana com a dose recomendada mais elevada (720 mg/dia), sob a forma dos valores da AUC e da  $C_{max}$ , respetivamente.

Foi demonstrado que o fumarato de dimetilo atravessa a placenta e entra na circulação sanguínea fetal em ratos.

## Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com Skilarence. Com base em dados disponíveis que sugerem que os ésteres do ácido fumárico podem ativar vias celulares relacionadas com o desenvolvimento de tumores renais, não pode ser excluída uma potencial atividade tumorigênica do fumarato de dimetilo, administrado exogenamente, a nível renal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Skilarence 30 mg e 120 mg comprimidos gastrorresistentes

##### *Núcleo*

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio

#### Skilarence 30 mg comprimidos gastrorresistentes

##### *Revestimento*

Copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1)  
Talco  
Citrato de trietilo  
Dióxido de titânio (E171)  
Simeticone

#### Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes

##### *Revestimento*

Copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1)  
Talco  
Citrato de trietilo  
Dióxido de titânio (E171)  
Simeticone  
Indigo carmim (E132)  
Hidróxido de sódio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

### Skilarence 30 mg comprimidos gastrorresistentes

42, 70 e 210 comprimidos gastrorresistentes em embalagens blister de PVC/PVDC-alumínio.

### Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 e 400 comprimidos gastrorresistentes em embalagens blister de PVC/PVDC-alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 23 de junho de 2017

Data da última renovação: 21 de fevereiro de 2022

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da introdução no mercado de Skilarence em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá acordar o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Competente Nacional.

Os objetivos do programa educacional são informar os profissionais de saúde sobre o risco de infeções graves, principalmente infeções oportunistas, tais como a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e fornecer orientação sobre a monitorização de anomalias de contagem de linfócitos e leucócitos.

O titular de AIM deverá assegurar que, em cada um dos Estados Membros em que o Skilarence é comercializado, os profissionais de saúde que irão prescrever e dispensar o Skilarence, tenham acesso ao seguinte pacote educacional.

- **O guia para os profissionais de saúde** deverá conter os seguintes elementos principais:
  - Informação relevante sobre a LMP (por exemplo, gravidade, frequência, tempo até ao início dos sintomas, reversibilidade dos AA, conforme aplicável)
  - Detalhes da população em risco mais elevado de LMP
  - Detalhes sobre como minimizar o risco de LMP através da monitorização e gestão adequada, incluindo monitorização laboratorial de linfócitos e leucócitos antes e durante o tratamento e critérios para interrupção do tratamento
  - Mensagens-chave a transmitir no aconselhamento ao doente

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR – SKILARENCE 30 mg COMPRIMIDOS  
GASTRORRESISTENTES****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Skilarence 30 mg comprimidos gastrorresistentes  
fumarato de dimetilo

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 30 mg de fumarato de dimetilo.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

42 comprimidos gastrorresistentes  
70 comprimidos gastrorresistentes  
210 comprimidos gastrorresistentes

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não esmagar, partir, dissolver ou mastigar o comprimido.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

skilarence 30 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS  
CONTENTORAS**

***BLISTER* DE ALUMÍNIO – SKILARENCE 30 mg COMPRIMIDOS  
GASTRORRESISTENTES**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Skilarence 30 mg comprimidos gastrorresistentes  
fumarato de dimetilo

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Almirall

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR – SKILARENCE 120 mg COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes  
fumarato de dimetilo

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 120 mg de fumarato de dimetilo.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não esmagar, partir, dissolver ou mastigar o comprimido.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

skilarence 120 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS  
CONTENTORAS**

***BLISTER* DE ALUMÍNIO – SKILARENCE 120 mg COMPRIMIDOS  
GASTRORRESISTENTES**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes  
fumarato de dimetilo

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Almirall

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Skilarence 30 mg comprimidos gastroresistentes fumarato de dimetilo

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Skilarence e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Skilarence
3. Como tomar Skilarence
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Skilarence
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Skilarence e para que é utilizado**

##### **O que é Skilarence**

Skilarence é um medicamento que contém a substância ativa fumarato de dimetilo. O fumarato de dimetilo atua nas células do sistema imunitário (as defesas naturais do organismo). Altera a atividade do sistema imunitário através da redução da produção de certas substâncias envolvidas nas causas da psoríase.

##### **Para que é utilizado Skilarence**

Os comprimidos de Skilarence são utilizados para tratar a psoríase em placas moderada a grave em adultos. A psoríase é uma doença que se manifesta através de áreas de pele espessadas, inflamadas e vermelhas, frequentemente cobertas por escamas de tom prateado.

A resposta a Skilarence pode geralmente ser observada logo na semana 3 e melhora ao longo do tempo. A experiência com medicamentos relacionados contendo fumarato de dimetilo mostra obtenção de benefício do tratamento por um período de, pelo menos, até 24 meses.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Skilarence**

##### **Não tome Skilarence**

- se tem alergia ao fumarato de dimetilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem problemas graves do estômago ou dos intestinos
- se tem problemas graves do fígado ou dos rins
- se estiver grávida ou a amamentar

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Skilarence.

##### Monitorização

Skilarence pode causar problemas no seu sangue, fígado ou rins. Irá fazer análises ao sangue e à urina

antes do tratamento e, em seguida, a intervalos regulares durante o tratamento. Tal destina-se a garantir que não tem estas complicações e que pode continuar a tomar este medicamento. Dependendo dos resultados destas análises ao sangue e à urina, o seu médico poderá decidir aumentar a dose de Skilarence segundo o esquema recomendado (ver secção 3), manter a sua dose, reduzir a sua dose ou parar completamente o tratamento.

### Infeções

Os glóbulos brancos ajudam o seu corpo a combater infeções. Skilarence pode reduzir o número de glóbulos brancos. Informe o seu médico se suspeitar que tem uma infeção. Os sintomas incluem febre, dor, músculos doridos, dor de cabeça, perda de apetite e uma sensação generalizada de fraqueza. Se tiver uma infeção grave, antes de iniciar o tratamento com Skilarence ou durante o tratamento, o seu médico poderá aconselhá-lo a não tomar Skilarence até a infeção ter sido resolvida.

### Doenças gastrointestinais

Informe o seu médico se tiver ou tiver tido problemas do estômago ou intestinos. O seu médico irá aconselhá-lo sobre que cuidados deve ter durante o tratamento com Skilarence.

### **Crianças e adolescentes**

As crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não devem tomar este medicamento porque não foi estudado nesta faixa etária.

### **Outros medicamentos e Skilarence**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico se estiver a tomar o seguinte:

- **Fumarato de dimetilo ou outros fumaratos.** A substância ativa de Skilarence, fumarato de dimetilo, é também utilizada noutros medicamentos como comprimidos, pomadas e aditivos para banho. Deve evitar utilizar outros produtos que contenham fumaratos a fim de evitar tomar uma quantidade excessiva.
- **Outros medicamentos utilizados para tratar a psoríase,** tais como metotrexato, retinoides, psoralenos, ciclosporina ou outros medicamentos que afetam o sistema imunitário (tais como imunossuppressores ou citostáticos). Tomar estes medicamentos com Skilarence pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis no seu sistema imunitário.
- **Outros medicamentos que podem afetar a sua função renal,** tais como metotrexato ou ciclosporina (utilizados para tratar a psoríase), aminoglicosídeos (utilizados para tratar infeções), diuréticos (que aumentam a quantidade de urina), anti-inflamatórios não esteroides (utilizados para tratar a dor) ou lítio (utilizado para a doença bipolar e a depressão). Estes medicamentos tomados juntamente com Skilarence podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis nos rins.

Se tiver diarreia grave ou prolongada devido à utilização de Skilarence, os outros medicamentos podem não atuar tão bem como deviam. Neste caso, fale com o seu médico acerca da sua diarreia. Se estiver a tomar contraceptivos (a pílula), isto é particularmente importante, uma vez que o efeito poderá ser reduzido e poderá necessitar de utilizar métodos adicionais para evitar a gravidez. Consulte as instruções do folheto informativo do contraceptivo que está a tomar.

Se precisar de ser vacinado, fale com o seu médico. Determinados tipos de vacinas (vacinas vivas) podem causar infeção se utilizadas durante o tratamento com Skilarence. O seu médico pode aconselhá-lo sobre qual a melhor solução.

### **Skilarence com álcool**

Evite as bebidas alcoólicas fortes (mais de 50 ml de bebidas espirituosas contendo mais de 30% de álcool por volume) durante o tratamento com Skilarence, pois o álcool pode interagir com este medicamento. Isto pode causar problemas de estômago e dos intestinos.

### **Gravidez e amamentação**

Não tome Skilarence se está grávida ou a tentar engravidar, pois Skilarence pode ser prejudicial para o bebé. Utilize métodos contraceptivos eficazes para evitar engravidar durante o tratamento com Skilarence (ver também “Outros medicamentos e Skilarence” acima). Em caso de problemas de estômago ou intestinos que possam reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, deve consultar o seu médico, que poderá recomendar métodos contraceptivos adicionais.

Não amamente durante o tratamento com Skilarence.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Skilarence pode ter uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Poderá sentir-se tonto ou cansado depois de tomar Skilarence. Se sentir algum destes sintomas, tenha cuidado ao conduzir ou usar máquinas.

### **Skilarence contém lactose**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Skilarence contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Skilarence**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Dose**

O médico irá iniciar o seu tratamento com uma dose baixa de Skilarence, através da utilização de comprimidos de 30 mg. Isto ajuda o seu corpo a habituar-se ao medicamento e a reduzir o risco de efeitos indesejáveis, tais como problemas de estômago ou intestinos. A dose será aumentada todas as semanas com 30 mg como indicado na tabela abaixo. Quando atingir a dose de 120 mg de Skilarence por dia, normalmente a partir da semana 4, pode mudar para os comprimidos de 120 mg por razões de conveniência. Ao mudar de comprimidos de 30 mg para 120 mg, certifique-se de que utiliza o comprimido e dose certos.

Semana de tratamento	Dosagem do comprimido	Número de comprimidos a tomar por dia			Número de comprimidos por dia	Dose diária total
		Pequeno-almoço	Almoço	Jantar		
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

O seu médico irá verificar o grau de melhoria da sua doença depois de começar a tomar Skilarence e irá verificar se apresenta efeitos indesejáveis. Se tiver efeitos indesejáveis graves após um aumento da dose, o seu médico poderá recomendar que volte temporariamente a tomar a dose anterior. Se os efeitos indesejáveis não forem muito incomodativos, a sua dose será aumentada até a sua doença estar bem controlada. Poderá não necessitar da dose máxima de 720 mg por dia indicada na tabela acima. Depois de a sua doença ter melhorado suficientemente, o seu médico irá ponderar como reduzir gradualmente a dose diária de Skilarence para o valor que necessita para manter a sua melhoria.

#### **Modo de administração**

Engula os comprimidos de Skilarence inteiros com líquidos. Tome o(s) seu(s) comprimido(s) durante ou imediatamente após uma refeição. Não esmague, parta, dissolva ou mastigue o comprimido, pois tem um revestimento especial para ajudar a evitar a irritação do estômago.

#### **Se tomar mais Skilarence do que deveria**

Se pensa que tomou demasiados comprimidos de Skilarence, contacte o seu médico ou farmacêutico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Skilarence**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual e continue a tomar o medicamento exatamente como descrito neste folheto ou exatamente como combinado com o seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos indesejáveis, como a vermelhidão do rosto ou corpo (rubor), diarreia, problemas de estômago e náuseas, normalmente melhoram com a continuação do tratamento.

Os efeitos indesejáveis mais graves que podem ocorrer com Skilarence são reações alérgicas ou de hipersensibilidade, compromisso renal ou uma doença dos rins chamada síndrome de Fanconi, ou uma



infecção grave do cérebro, chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A sua frequência é desconhecida. Para conhecer os sintomas, ver abaixo.

#### Reações alérgicas ou de hipersensibilidade

As reações alérgicas ou de hipersensibilidade são raras mas podem ser muito graves. A vermelhidão do rosto ou corpo (rubor) é um efeito secundário muito frequente que pode afetar mais de 1 em 10 pessoas. Porém, se sentir rubor e tiver qualquer um dos seguintes sinais:

- pieira, dificuldade em respirar ou falta de ar,
- inchaço do rosto, lábios, boca ou língua

pare de tomar Skilarence e contacte imediatamente um médico.

#### Infeção do cérebro chamada LMP

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma infecção cerebral rara mas grave que pode resultar em incapacidade grave ou morte. Se sentir o aparecimento de fraqueza num dos lados do corpo ou o seu agravamento, dificuldade no controlo motor, alterações da visão, do pensamento ou memória, confusão ou alterações da personalidade que duram vários dias, pare de tomar Skilarence e fale imediatamente com o seu médico.

#### Síndrome de Fanconi

A síndrome de Fanconi é uma doença dos rins rara mas grave que pode ocorrer com Skilarence. Se notar que está a urinar mais (ou mais frequentemente); tem mais sede e anda a beber mais do que é normal; os seus músculos parecem mais fracos; fraturar um osso; ou simplesmente tiver dores ou moinhas, fale com o seu médico logo que possível para que esta situação possa ser investigada mais aprofundadamente.

Fale com o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis.

#### **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diminuição dos glóbulos brancos chamados linfócitos (linfopenia)
- diminuição de todos os glóbulos brancos (leucopenia)
- vermelhidão do rosto ou corpo (rubor)
- diarreia
- inchaço, dores ou cólicas no estômago
- sensação de enjoos (náuseas)

#### **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- aumento de todos os glóbulos brancos (leucocitose)
- aumento de determinados glóbulos brancos, chamados eosinófilos
- aumento de determinadas enzimas no sangue (utilizadas para verificar a saúde do fígado)
- enjoos
- obstipação
- gases (flatulência), mal-estar do estômago, indigestão
- diminuição do apetite
- dores de cabeça
- sensação de cansaço
- fraqueza
- sensação de calor
- sensações anormais na pele, como comichão, ardor, picadas, cócegas ou formigueiros
- manchas cor-de-rosa ou vermelhas na pele (eritema)

#### **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tonturas
- excesso de proteínas na urina (proteinúria)
- aumento da creatinina sérica (uma substância presente no sangue utilizada para avaliar se os rins estão a trabalhar bem)

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- reação alérgica da pele

**Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- leucemia linfática aguda (um tipo de cancro do sangue)
- diminuição de todos os tipos de células sanguíneas (pancitopenia)

**Desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- zona

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Skilarence**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Skilarence 30 mg**

- A substância ativa é o fumarato de dimetilo. Um comprimido contém 30 mg de fumarato de dimetilo.
- Os outros componentes são: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1), talco, citrato de trietilo, dióxido de titânio (E171) e simeticone.

### **Qual o aspeto de Skilarence 30 mg e conteúdo da embalagem**

Skilarence 30 mg é um comprimido branco e redondo com um diâmetro de aproximadamente 6,8 mm. Skilarence 30 mg está disponível em embalagens contendo 42, 70 e 210 comprimidos gastrorresistentes. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. Os comprimidos são embalados em blisters de PVC/PVDC-alumínio.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Espanha

Tel. +34 93 291 30 00

**Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Skilarence 120 mg comprimidos gastrorresistentes

Fumarato de dimetilo

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Skilarence e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Skilarence
3. Como tomar Skilarence
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Skilarence
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Skilarence e para que é utilizado**

##### **O que é Skilarence**

Skilarence é um medicamento que contém a substância ativa fumarato de dimetilo. O fumarato de dimetilo atua nas células do sistema imunitário (as defesas naturais do organismo). Este altera a atividade do sistema imunitário através da redução da produção de certas substâncias envolvidas nas causas da psoríase.

##### **Para que é utilizado Skilarence**

Os comprimidos de Skilarence são utilizados para tratar a psoríase em placas moderada a grave em adultos. A psoríase é uma doença que se manifesta através de áreas de pele espessadas, inflamadas e vermelhas, frequentemente cobertas por escamas de tom prateado.

A resposta a Skilarence pode geralmente ser observada logo na semana 3 e melhora ao longo do tempo. A experiência com medicamentos relacionados contendo fumarato de dimetilo mostra obtenção de benefício do tratamento por um período de, pelo menos, até 24 meses.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Skilarence**

##### **Não tome Skilarence**

- se tem alergia ao fumarato de dimetilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem problemas graves do estômago ou dos intestinos
- se tem problemas graves do fígado ou dos rins
- se estiver grávida ou a amamentar

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Skilarence.

##### Monitorização

Skilarence pode causar problemas no seu sangue, fígado ou rins. Irá fazer análises ao sangue e à urina antes do tratamento e, em seguida, a intervalos regulares durante o tratamento. Tal destina-se a

garantir que não tem estas complicações e que pode continuar a tomar este medicamento. Dependendo dos resultados destas análises ao sangue e à urina, o seu médico poderá decidir aumentar a dose de Skilarence segundo o esquema recomendado (ver secção 3), manter a sua dose, reduzir a sua dose ou parar completamente o tratamento.

### Infeções

Os glóbulos brancos ajudam o seu corpo a combater infeções. Skilarence pode reduzir o número de glóbulos brancos. Informe o seu médico se suspeitar que tem uma infeção. Os sintomas incluem febre, dor, músculos doridos, dor de cabeça, perda de apetite e uma sensação generalizada de fraqueza. Se tiver uma infeção grave, antes de iniciar o tratamento com Skilarence ou durante o tratamento, o seu médico poderá aconselhá-lo a não tomar Skilarence até a infeção ter sido resolvida.

### Doenças gastrointestinais

Informe o seu médico se tiver ou tiver tido problemas do estômago ou intestinos. O seu médico irá aconselhá-lo sobre que cuidados deve ter durante o tratamento com Skilarence.

### **Crianças e adolescentes**

As crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não devem tomar este medicamento porque não foi estudado nesta faixa etária.

### **Outros medicamentos e Skilarence**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico se estiver a tomar o seguinte:

- **Fumarato de dimetilo ou outros fumaratos.** A substância ativa de Skilarence, fumarato de dimetilo, é também utilizada noutros medicamentos como comprimidos, pomadas e aditivos para banho. Deve evitar utilizar outros produtos que contenham fumaratos a fim de evitar tomar uma quantidade excessiva.
- **Outros medicamentos utilizados para tratar a psoríase,** tal como metotrexato, retinoides, psoralenos, ciclosporina ou outros medicamentos que afetam o sistema imunitário (tais como imunossuppressores ou citostáticos). Tomar estes medicamentos com Skilarence pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis no seu sistema imunitário.
- **Outros medicamentos que podem afetar a sua função renal,** tais como metotrexato ou ciclosporina (utilizados para tratar a psoríase), aminoglicosídeos (utilizados para tratar infeções), diuréticos (que aumentam a quantidade de urina), anti-inflamatórios não esteroides (utilizados para tratar a dor) ou lítio (utilizado para a doença bipolar e a depressão). Estes medicamentos tomados juntamente com Skilarence podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis nos rins.

Se tiver diarreia grave ou prolongada devido à utilização de Skilarence, os outros medicamentos podem não funcionar tão bem como deviam. Neste caso, fale com o seu médico acerca da sua diarreia. Se estiver a tomar contraceptivos (a pílula), isto é particularmente importante, uma vez que o efeito poderá ser reduzido e poderá necessitar de utilizar métodos adicionais para evitar a gravidez. Consulte as instruções do folheto informativo do contraceptivo que está a tomar.

Se precisar de ser vacinado, fale com o seu médico. Determinados tipos de vacinas (vacinas vivas) podem causar infeção se utilizadas durante o tratamento com Skilarence. O seu médico pode aconselhá-lo sobre qual a melhor solução.

### **Skilarence com álcool**

Evite as bebidas alcoólicas fortes (mais de 50 ml de bebidas espirituosas contendo mais de 30% de álcool por volume) durante o tratamento com Skilarence, pois o álcool pode interagir com este medicamento. Isto pode causar problemas de estômago e dos intestinos.

### Gravidez e amamentação

Não tome Skilarence se está grávida ou a tentar engravidar, pois Skilarence pode ser prejudicial para o bebé. Utilize métodos contraceptivos eficazes para evitar engravidar durante o tratamento com Skilarence (ver também “Outros medicamentos e Skilarence” acima). Em caso de problemas de estômago ou intestinos que possam reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, deve consultar o seu médico, que poderá recomendar métodos contraceptivos adicionais.

Não amamente durante o tratamento com Skilarence.

### Condução de veículos e utilização de máquinas

Skilarence pode ter uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Poderá sentir-se tonto ou cansado depois de tomar Skilarence. Se sentir algum destes sintomas, tenha cuidado ao conduzir ou usar máquinas.

### Skilarence contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### Skilarence contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## 3. Como tomar Skilarence

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### Dose

O médico irá iniciar o seu tratamento com uma dose baixa de Skilarence, através da utilização de comprimidos de 30 mg. Isto ajuda o seu corpo a habituar-se ao medicamento e a reduzir o risco de efeitos indesejáveis, tais como problemas de estômago ou intestinos. A dose será aumentada todas as semanas com 30 mg como indicado na tabela abaixo. Quando atingir a dose de 120 mg de Skilarence por dia, normalmente a partir da semana 4, pode mudar para os comprimidos de 120 mg por razões de conveniência. Ao mudar de comprimidos de 30 mg para 120 mg, certifique-se de que utiliza o comprimido e dose certos.

Semana de tratamento	Dosagem do comprimido	Número de comprimidos a tomar por dia			Número de comprimidos por dia	Dose diária total
		Pequeno-almoço	Almoço	Jantar		
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

O seu médico irá verificar o grau de melhoria da sua doença depois de começar a tomar Skilarence e irá verificar se apresenta efeitos indesejáveis. Se tiver efeitos indesejáveis graves após um aumento da dose, o seu médico poderá recomendar que volte temporariamente a tomar a dose anterior. Se os efeitos indesejáveis não forem muito incómodos, a sua dose será aumentada até a sua doença estar bem controlada. Poderá não necessitar da dose máxima de 720 mg por dia indicada na tabela acima. Depois de a sua doença ter melhorado suficientemente, o seu médico irá ponderar como reduzir gradualmente a dose diária de Skilarence para o valor que necessita para manter a sua melhoria.

#### **Modo de administração**

Engula os comprimidos de Skilarence inteiros com líquidos. Tome o(s) seu(s) comprimido(s) durante ou imediatamente após uma refeição. Não esmague, parta, dissolva ou mastigue o comprimido, pois tem um revestimento especial para ajudar a evitar a irritação do estômago.

#### **Se tomar mais Skilarence do que deveria**

Se pensa que tomou demasiados comprimidos de Skilarence, contacte o seu médico ou farmacêutico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Skilarence**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual e continue a tomar o medicamento exatamente como descrito neste folheto ou exatamente como combinado com o seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos indesejáveis, como a vermelhidão do rosto ou corpo (rubor), diarreia, problemas de estômago e náuseas, normalmente melhoram com a continuação do tratamento.

Os efeitos indesejáveis mais graves que podem ocorrer com Skilarence são reações alérgicas ou de hipersensibilidade; compromisso renal ou uma doença dos rins chamada síndrome de Fanconi ou uma infeção grave do cérebro, chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A sua frequência é desconhecida. Para conhecer os sintomas, ver abaixo.

#### Reações alérgicas ou de hipersensibilidade

As reações alérgicas ou de hipersensibilidade são raras mas podem ser muito graves. A vermelhidão do rosto ou corpo (rubor) é um efeito secundário muito frequente que pode afetar mais de 1 em 10 pessoas. Porém, se sentir rubor e tiver qualquer um dos seguintes sinais:

- pieira, dificuldade em respirar ou falta de ar,
- inchaço do rosto, lábios, boca ou língua

pare imediatamente de tomar Skilarence e contacte imediatamente um médico.

#### Infeção do cérebro chamada LMP

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma infeção cerebral rara mas grave que pode resultar em incapacidade grave ou morte. Se sentir o aparecimento de fraqueza num dos lados do corpo ou o seu agravamento, dificuldade no controlo motor, alterações da visão, do pensamento ou memória, confusão ou alterações da personalidade que duram vários dias, pare de tomar Skilarence e fale imediatamente com o seu médico.

#### Síndrome de Fanconi

A síndrome de Fanconi é uma doença dos rins rara mas grave que pode ocorrer com Skilarence. Se notar que está a urinar mais (ou mais frequentemente); tem mais sede e anda a beber mais do que é normal; os seus músculos parecem mais fracos; fraturar um osso; ou simplesmente tiver dores ou



moinhas, fale com o seu médico logo que possível para que esta situação possa ser investigada mais aprofundadamente.

Fale com o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis.

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diminuição dos glóbulos brancos chamados linfócitos (linfopenia)
- diminuição de todos os glóbulos brancos (leucopenia)
- vermelhidão do rosto ou corpo (rubor)
- diarreia
- inchaço, dores ou cólicas no estômago
- sensação de enjoo (náuseas)

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- aumento de todos os glóbulos brancos (leucocitose)
- aumento de determinados glóbulos brancos, chamados eosinófilos
- aumento de determinadas enzimas no sangue (utilizadas para verificar a saúde do fígado)
- enjoos
- obstipação
- gases (flatulência), mal-estar do estômago, indigestão
- diminuição do apetite
- dores de cabeça
- sensação de cansaço
- fraqueza
- sensação de calor
- sensações anormais na pele, como comichão, ardor, picadas, cócegas ou formigueiros
- manchas cor-de-rosa ou vermelhas na pele (eritema)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tonturas
- excesso de proteínas na urina (proteinúria)
- aumento da creatinina sérica (uma substância presente no sangue utilizada para avaliar se os rins estão a trabalhar bem)

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- reação alérgica da pele

**Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- leucemia linfática aguda (um tipo de cancro do sangue)
- diminuição de todos os tipos de células sanguíneas (pancitopenia)

**Desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- zona

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Skilarence**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no blister após

“EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Skilarence 120 mg**

- A substância ativa é o fumarato de dimetilo. Um comprimido contém 120 mg de fumarato de dimetilo.
- Os outros componentes são: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1), talco, citrato de trietilo, dióxido de titânio (E171), simeticone, indigo de carmim (E132) e hidróxido de sódio.

### **Qual o aspeto de Skilarence 120 mg e conteúdo da embalagem**

Skilarence 120 mg é um comprimido azul e redondo com um diâmetro de aproximadamente 11,6 mm. Apresentações: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 e 400 comprimidos gastrorresistentes. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. Os comprimidos são embalados em blisters de PVC/PVDC-alumínio.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **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

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.