

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Skilarence 30 mg compresse gastroresistenti  
Skilarence 120 mg compresse gastroresistenti

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Skilarence 30 mg compresse gastroresistenti

Ogni compressa gastroresistente contiene 30 mg di dimetilfumarato.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni compressa gastroresistente contiene 34,2 mg di lattosio (come monoidrato)

### Skilarence 120 mg compresse gastroresistenti

Ogni compressa gastroresistente contiene 120 mg di dimetilfumarato.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni compressa gastroresistente contiene 136,8 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

### Skilarence 30 mg compresse gastroresistenti

Compressa bianca biconvessa, rotonda, rivestita con film, con diametro di circa 6,8 mm.

### Skilarence 120 mg compresse gastroresistenti

Compressa blu biconvessa, rotonda, rivestita con film, con diametro di circa 11,6 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Skilarence è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti che necessitano di terapia farmacologica sistemica.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Skilarence deve essere usato sotto la guida e il controllo di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi.

#### Posologia

Per migliorare la tollerabilità di Skilarence, si raccomanda di cominciare il trattamento con una dose iniziale bassa, da aumentare successivamente in modo graduale. Durante la prima settimana, assumere una dose di 30 mg una volta al giorno (1 compressa la sera). Durante la seconda settimana, assumere una dose di 30 mg due volte al giorno (1 compressa al mattino e 1 compressa la sera). Durante la terza settimana, assumere una dose di 30 mg tre volte al giorno (1 compressa al mattino, 1 a mezzogiorno e

1 la sera). A partire dalla quarta settimana, il trattamento passa a 1 sola compressa da 120 mg la sera. Questa dose viene quindi aumentata di 1 compressa da 120 mg a settimana a ore diverse del giorno per le successive 5 settimane, come indicato nella tabella seguente. La massima dose giornaliera consentita è 720 mg (sei compresse da 120 mg).

Settimana	Numero di compresse			Dose giornaliera totale (mg) di dimetilfumarato
	Mattino	Mezzogiorno	Sera	
<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 un particolare aumento della dose non viene tollerato, si può passare temporaneamente all'ultima dose tollerata.

Se il trattamento ha successo prima di raggiungere la dose massima, non è necessario aumentare ulteriormente la dose. Dopo l'ottenimento di un miglioramento clinicamente rilevante delle lesioni cutanee, deve essere considerata una riduzione graduale della dose giornaliera di Skilarence alla dose di mantenimento richiesta dall'individuo.

Potrebbero inoltre essere necessarie modifiche della dose nel caso vengano osservate anomalie nei parametri di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti anziani*

Gli studi clinici su Skilarence non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per determinare se la risposta differisca rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2). In base alla farmacologia del dimetilfumarato, non si prevede sia necessario un aggiustamento della dose negli anziani.

#### *Insufficienza renale*

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). Skilarence non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale severa e l'uso di Skilarence è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

#### *Insufficienza epatica*

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). Skilarence non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica severa e l'uso di Skilarence è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Skilarence nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili con Skilarence nella popolazione pediatrica.

## Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere, con del liquido, durante o immediatamente dopo un pasto.

Il rivestimento delle compresse gastroresistenti è stato studiato per evitare l'irritazione gastrica. Di conseguenza, le compresse non devono essere frantumate, suddivise, disciolte o masticate.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologie gastrointestinali severe.
- Insufficienza epatica o renale severa.
- Gravidanza e allattamento.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ematologia

Skilarence può ridurre le conte leucocitarie e linfocitarie (vedere paragrafo 4.8). Non è stato studiato in pazienti con conte leucocitarie o linfocitarie basse preesistenti.

#### *Prima del trattamento*

Prima di iniziare il trattamento deve essere disponibile un emocromo completo (comprendente conta ematica differenziale e conta piastrinica) attuale. Il trattamento non deve essere iniziato se la leucopenia è inferiore a  $3,0 \times 10^9/l$ , la linfopenia è inferiore a  $1,0 \times 10^9/l$  o se vengono identificati altri risultati patologici.

#### *Durante il trattamento*

Durante il trattamento, deve essere effettuata la valutazione di un emocromo completo con conta differenziale ogni 3 mesi. E' necessario intervenire nelle seguenti circostanze:

#### *Leucopenia*

Se si osserva una marcata riduzione del numero totale di leucociti, la situazione deve essere monitorata attentamente e il trattamento deve essere interrotto in caso di livelli inferiori a  $3,0 \times 10^9/l$ .

#### *Linfopenia*

Se la conta dei linfociti scende al di sotto di  $1,0 \times 10^9/l$  ma è  $\geq 0,7 \times 10^9/l$ , il monitoraggio del sangue deve essere effettuato una volta al mese finché i livelli tornano ad un valore pari o superiore a  $1,0 \times 10^9/l$  in due esami del sangue consecutivi; a questo punto, il monitoraggio può essere effettuato nuovamente ogni 3 mesi.

Se la conta dei linfociti scende al di sotto di  $0,7 \times 10^9/l$ , gli esami del sangue devono essere ripetuti, e se vengono confermati livelli inferiori a  $0,7 \times 10^9/l$ , il trattamento deve essere interrotto immediatamente. I pazienti che sviluppano una linfopenia devono essere monitorati dopo l'interruzione del trattamento finché la loro conta linfocitaria ritorna ai valori normali (vedere paragrafo 4.8).

#### *Altri disturbi ematologici*

La terapia deve essere interrotta e si raccomanda cautela nel caso si manifestino altre condizioni patologiche. In ogni caso, le conte ematiche devono essere monitorate finché i valori saranno tornati nuovamente normali.

#### Infezioni

Skilarence è un immunomodulatore e può influire sul modo in cui il sistema immunitario risponde alle infezioni. Per i pazienti con infezioni pre-esistenti di rilevanza clinica, il medico deve decidere se il trattamento deve essere iniziato solo dopo la risoluzione dell'infezione. Se un paziente sviluppa un'infezione durante il trattamento, deve essere considerata la sospensione del trattamento e devono

essere rivalutati i benefici e i rischi prima di riprendere la terapia. Informare i pazienti che ricevono questo medicinale che devono riportare i sintomi di infezioni a un medico.

#### *Infezioni opportunistiche/leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP).*

Sono stati riportati casi di infezioni opportunistiche, in particolare di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) con altri medicinali contenenti dimetilfumarato (vedere paragrafo 4.8). La LMP è un'infezione opportunistica causata dal virus di John-Cunningham (John-Cunningham virus, JCV) che può essere fatale o causare invalidità gravi. La LMP è probabilmente causata da una combinazione di fattori.

Un'infezione precedente con il JCV è considerata un pre-requisito per lo sviluppo della LMP. I fattori di rischio possono includere un trattamento immunosoppressivo precedente e l'esistenza di alcuni disturbi concomitanti (come alcuni disturbi autoimmuni o condizioni ematologiche maligne). Anche un sistema immunitario modificato o indebolito e dei fattori genetici o ambientali possono costituire dei fattori di rischio.

Anche una linfopenia persistente moderata o severa durante il trattamento con dimetilfumarato è considerato un fattore di rischio per la LMP. I pazienti che sviluppano una linfopenia devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di infezioni opportunistiche, in particolare i sintomi indicativi di LMP. I sintomi tipici associati alla LMP sono svariati, peggiorano con il passare dei giorni o delle settimane e includono debolezza progressiva da un lato del corpo o scarsa coordinazione degli arti, disturbi della visione e modifiche nella facoltà di pensiero, nella memoria e nell'orientamento, che portano a confusione e a cambiamenti della personalità. Se si sospetta una LMP, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e devono essere effettuati ulteriori esami neurologici e radiologici appropriati.

#### Trattamento pregresso e concomitante con terapie immunosoppressive o immunomodulatorie

Sono disponibili dati limitati sull'efficacia e la sicurezza di Skilarence in pazienti che sono stati precedentemente trattati con altre terapie immunosoppressive o immunomodulatorie. Quando i pazienti passano da altre terapie a Skilarence, devono essere considerate l'emivita e la modalità di azione di tali terapie onde evitare effetti aggiuntivi sul sistema immunitario.

Non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza di Skilarence quando assunto in concomitanza con altre terapie immunosoppressive o immunomodulatorie (vedere paragrafo 4.5).

#### Malattia gastrointestinale pre-esistente

Skilarence non è stato studiato in pazienti con malattia gastrointestinale pre-esistente. È controindicato in pazienti con malattia gastrointestinale severa (vedere paragrafo 4.3). La tollerabilità gastrointestinale può essere migliorata seguendo il programma di titolazione della dose all'inizio del trattamento e assumendo la/e compressa/e gastroresistente/i con cibo (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Funzione renale

Durante lo studio clinico di fase III controllato con placebo non è stato osservato un deterioramento della funzione renale durante la terapia nei vari gruppi di trattamento. Tuttavia, Skilarence non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale severa e sono stati riportati alcuni casi di tossicità renale degli esteri dell'acido fumarico durante la sorveglianza post-marketing. Di conseguenza, Skilarence è controindicato in pazienti con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 4.3).

La funzione renale (ad esempio creatinina, azoto ureico ematico ed esame delle urine) deve essere controllata prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi. Nell'eventualità di un cambiamento clinicamente significativo della funzione renale, in particolare in caso di assenza di spiegazioni alternative, deve essere considerata la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

### *Sindrome di Fanconi*

Una diagnosi precoce della sindrome di Fanconi e l'interruzione del trattamento con Skilarence sono importanti per evitare l'insorgenza di insufficienza renale o osteomalacia, poiché la sindrome è solitamente reversibile. I segni più importanti sono: proteinuria, glicosuria (con livelli glicemici normali), iperaminoaciduria e fosfaturia (in possibile concomitanza con ipofosfatemia) (vedere paragrafo 4.8). La progressione può implicare sintomi quali poliuria, polidipsia e debolezza del muscolo prossimale. In casi rari possono manifestarsi osteomalacia ipofosfatemica con dolore osseo non localizzato, fosfatasi alcalina alta nel siero e fratture da stress. Un aspetto importante è che la sindrome di Fanconi può manifestarsi senza livelli elevati di creatinina o diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare. In caso di sintomi non chiari, deve essere presa in considerazione la sindrome di Fanconi e devono essere effettuati gli esami adeguati.

### Funzione epatica

Skilarence non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica severa ed è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda di monitorare la funzione epatica (SGOT, SGPT, gamma-GT, AP) prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi, dato che in alcuni pazienti è stato osservato un aumento degli enzimi epatici nello studio di fase III (vedere paragrafo 4.8). Nell'eventualità di un cambiamento clinicamente significativo dei parametri epatici, particolarmente in assenza di spiegazioni alternative, deve essere considerata la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

### Vampate

I pazienti devono essere informati che è probabile che si manifestino vampate durante le prime settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### Eccipienti

#### *Lattosio*

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Skilarence deve essere usato con cautela in combinazione con altre terapie antipsoriasiche sistemiche (ad esempio metotrexato, retinoidi, psoraleni, ciclosporina, immunosoppressori o citostatici) (vedere paragrafo 4.4). Durante il trattamento, deve essere evitato l'uso concomitante di altri derivati dell'acido fumarico (per via topica o sistemica).

La terapia concomitante con sostanze nefrosiche (ad esempio metotrexato, ciclosporina, aminoglicosidi, diuretici, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o litio) può aumentare il rischio potenziale di reazioni avverse renali (ad esempio proteinuria) in pazienti che assumono Skilarence.

In caso di grave o prolungata diarrea durante il trattamento con Skilarence, l'assorbimento di altri medicinali può essere compromesso. Prestare cautela quando si prescrivono medicinali con un indice terapeutico ristretto che richiedono assorbimento nel tratto intestinale. L'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta e si raccomanda l'uso di metodi contraccettivi di barriera alternativi per evitare

un possibile fallimento nella contraccezione (vedere le informazioni inerenti la prescrizione del contraccettivo orale).

Il consumo di grandi quantità di superalcolici (volume alcolico superiore al 30%) deve essere evitato, poiché potrebbe portare a tassi di dissoluzione di Skilarence superiori e di conseguenza può aumentare la frequenza di reazioni gastrointestinali avverse.

Non è stata studiata la vaccinazione durante il trattamento con Skilarence. L'immunosoppressione è un fattore di rischio per l'uso di vaccini vivi. Il rischio della vaccinazione deve essere valutato rispetto al beneficio.

Non ci sono prove dell'interazione con il citocromo P450 e con i trasportatori di efflusso e di captazione più comuni; quindi, non sono previste interazioni con medicinali metabolizzati o trasportati da questi sistemi (vedere paragrafo 5.2).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Skilarence non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive adeguate. In caso di disturbi di stomaco e intestinali, in grado di ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali, potrebbero essere necessari metodi contraccettivi aggiuntivi (vedere paragrafo 4.5).

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso del dimetilfumarato in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Skilarence è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

##### Allattamento

Non è noto se il dimetilfumarato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati o i lattanti non può essere escluso. Di conseguenza, Skilarence è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### Fertilità

Non ci sono dati sugli umani o sugli animali riguardanti gli effetti di Skilarence sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Skilarence può alterare leggermente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Possono manifestarsi capogiri o affaticamento in seguito alla somministrazione di Skilarence (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni osservate con Skilarence sono eventi gastrointestinali seguiti da vampate e linfopenia.

## Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse manifestate dai pazienti trattati con Skilarence durante lo sviluppo clinico, la fase di post-commercializzazione e con Fumaderm, un medicinale correlato contenente dimetilfumarato insieme ad altri esteri dell'acido fumarico.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Herpes Zoster	Non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfopenia Leucopenia Eosinofilia Leucocitosi Leucemia linfatica acuta* Pancitopenia irreversibile*	Molto comune Molto comune Comune Comune Molto rara Molto rara
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Parestesia Vertigini* Leucoencefalopatia multifocale progressiva	Comune Comune Non comune Non nota
Patologie vascolari	Vampate	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea Distensione addominale Dolore addominale Nausea Vomito Dispepsia Stitichezza Fastidio addominale Flatulenza	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema Sensazione di bruciore della pelle Prurito Dermatite allergica	Comune Comune Comune Rara
Patologie renali e urinarie	Proteinuria Insufficienza renale Sindrome di Fanconi*	Non comune Non nota Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento Sensazione di calore Astenia	Comune Comune Comune
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici Aumento della creatinina sierica	Comune Non comune

\*Reazioni avverse aggiuntive segnalate con Fumaderm, un medicinale correlato contenente dimetilfumarato insieme ad altri esteri dell'acido fumarico.

\*\*Reazioni avverse riportate nell'esperienza successiva all'immissione in commercio.



## Descrizione delle reazioni avverse specifiche

### *Disturbi gastrointestinali*

I dati provenienti dallo studio clinico di Fase III e dalla letteratura mostrano che le patologie gastrointestinali con i prodotti contenenti dimetilfumarato hanno più probabilità di manifestarsi durante i primi 2-3 mesi dopo l'inizio del trattamento. Non è possibile identificare alcuna relazione apparente con la dose e nessun fattore di rischio per il manifestarsi di queste reazioni avverse. La diarrea era una reazione avversa comune (36,9%) fra i pazienti che assumevano Skilarence, che ha comportato l'interruzione del trattamento nel 10% circa dei pazienti. Più del 90% di questi eventi di diarrea erano di gravità da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Le uniche reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in >5% dei pazienti sono state di tipo gastrointestinale. Per le raccomandazioni sul monitoraggio e la gestione clinica delle reazioni avverse, vedere il paragrafo 4.4.

### *Vampate*

Sulla base delle osservazioni nello studio clinico di Fase III e sui dati della letteratura, le vampate si manifestano con maggior probabilità durante le prime settimane del trattamento e tendono a diminuire con il tempo. Nello studio clinico un totale del 20,8% dei pazienti che hanno ricevuto Skilarence hanno manifestato vampate, che nella maggior parte dei casi erano lievi (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza clinica pubblicata con prodotti contenenti dimetilfumarato mostra che singoli episodi di vampate si sono manifestati solitamente poco dopo l'assunzione delle compresse e si sono risolti entro poche ore.

### *Alterazioni ematologiche*

I dati provenienti dallo studio clinico di Fase III e dalla letteratura mostrano che le alterazioni nei parametri ematologici si manifestano con maggior probabilità durante i primi 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con dimetilfumarato. In particolare, nello studio clinico c'è stata una leggera diminuzione della conta media di linfociti iniziata fra le settimane 3 e 5 e che ha raggiunto il massimo alla settimana 12, quando circa un terzo dei pazienti aveva valori di linfociti inferiori a  $1,0 \times 10^9/l$ . I valori medio e mediano dei linfociti sono rimasti compresi nell'intervallo normale durante lo studio clinico. Alla settimana 16 (fine del trattamento), non ci sono state ulteriori diminuzioni nella conta linfocitica. Alla settimana 16 del trattamento, 13/175 (7,4%) pazienti avevano valori di linfociti  $<0,7 \times 10^9/l$ . Il prelievo di sangue per i test clinici di laboratorio sulla sicurezza alle visite di follow-up è stato eseguito solo in caso di anomalie alla visita precedente. Durante il periodo di follow-up libero da trattamento, i valori dei linfociti di  $<0,7 \times 10^9/l$  sono stati osservati in 1/29 (3,5%) pazienti a 6 mesi e 0/28 (0%) a 12 mesi dopo l'interruzione del trattamento. A 12 mesi dopo l'interruzione del trattamento, 3/28 (10,7%) pazienti avevano valori di linfociti inferiori a  $1,0 \times 10^9/l$ , che costituirebbe il 3/279 (1,1%) dei pazienti che hanno iniziato il trattamento con Skilarence.

È stata osservata una diminuzione della conta leucocitaria totale alla settimana 12 di trattamento, che è leggermente aumentata di nuovo alla settimana 16 (fine del trattamento); 12 mesi dopo l'interruzione del trattamento tutti i pazienti avevano valori superiori a  $3,0 \times 10^9/l$ .

È stato notato un aumento temporaneo dei valori medi degli eosinofili alla settimana 3, che ha raggiunto un massimo alla settimana 5 e 8 ed è tornato ai valori basali alla settimana 16.

Per le raccomandazioni sul monitoraggio e la gestione clinica delle reazioni ematologiche avverse, vedere il paragrafo 4.4.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è indicato il trattamento sintomatico. Non è noto alcun antidoto specifico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX07

#### Meccanismo d'azione

Gli effetti antinfiammatori e immunomodulatori del dimetilfumarato e del suo metabolita monometilfumarato non sono del tutto chiari, ma si ritiene che siano principalmente dovuti all'interazione con il glutatione ridotto intracellulare delle cellule direttamente coinvolte nella patogenesi della psoriasi. Questa interazione con il glutatione porta all'inibizione della traslocazione all'interno del nucleo e dell'attività trascrizionale del fattore nucleare potenziante la trascrizione delle catene leggere kappa delle cellule B attivate (NF- $\kappa$ B).

Si ritiene che la principale attività del dimetilfumarato e del monometilfumarato sia immunomodulatoria; tale attività determina una transizione delle cellule T helper (Th) dal profilo Th1 e Th17 a un fenotipo Th2. La produzione di citochine infiammatorie viene quindi ridotta con induzione di eventi proapoptotici, inibizione della proliferazione dei cheratinociti, ridotta espressione di molecole di adesione e riduzione dell'infiltrato infiammatorio all'interno delle placche psoriasiche.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Skilarence sono state valutate in uno studio in doppio cieco, a 3 bracci, controllato con placebo e comparatore attivo, di Fase III (1102) condotto in pazienti con psoriasi a placche da moderata a severa (Studio 1102). Settecentoquattro pazienti sono stati randomizzati a ricevere Skilarence, un comparatore attivo (Fumaderm, un prodotto di combinazione con lo stesso contenuto di dimetilfumarato più 3 sali di monoetilfumarato) e placebo in un rapporto di 2:2:1. I pazienti hanno iniziato il trattamento con compresse contenenti 30 mg/die di dimetilfumarato o placebo, titolati a un massimo di 720 mg/die, in entrambi i bracci di trattamento attivo come descritto nel paragrafo 4.2. Se si osservava un successo del trattamento prima del raggiungimento della dose massima di dimetilfumarato pari a 720 mg/die, non era necessario alcun ulteriore aumento della dose, che veniva gradualmente ridotto a una dose di mantenimento individuale. In caso di intollerabilità individuale all'aumento della dose durante le Settimane da 4 a 16, il paziente tornava all'ultima dose tollerata assunta dall'inizio della Settimana 4, che veniva mantenuta fino alla fine del periodo di trattamento (Settimana 16). I pazienti hanno ricevuto il trattamento per un massimo di 16 settimane; erano previste visite di follow-up per un massimo di 12 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Le caratteristiche demografiche e basali erano ben equilibrate tra gruppi di trattamento. Dei 699 pazienti, la maggior parte era di razza caucasica (99%) e di sesso maschile (65%); l'età media era di 44 anni. La maggior parte dei pazienti (91%) aveva meno di 65 anni. La maggior parte dei pazienti presentava psoriasi moderata in base ai punteggi relativi all'Indice di estensione e gravità della psoriasi (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) e alla Valutazione globale del medico (Physician's Global Assessment, PGA) al basale: il punteggio PASI medio al basale era 16,35 e il 60% dei pazienti aveva punteggi moderati sulla scala PGA. La maggioranza dei pazienti riferiva un effetto "molto ampio" o "estremamente ampio" della psoriasi sulla propria vita in base all'Indice dermatologico di qualità della vita (Dermatology Life Quality Index, DLQI), con un punteggio DLQI medio di 11,5.

Dopo 16 settimane di trattamento, Skilarence ha dimostrato di essere superiore al placebo ( $p < 0,0001$ ) in base a un punteggio PASI 75 e PGA "cute chiara" o "quasi chiara" e non inferiore (utilizzando un margine di inferiorità del -15%) al comparatore attivo ( $p < 0,0003$ ) in base al PASI 75.

**Riassunto dell'efficacia clinica dopo 16 settimane di trattamento nello Studio 1102**

<b>Valutazione</b>	<b>Skilarence N=267</b>	<b>Placebo N=131</b>	<b>Fumaderm N=273</b>
<b>Analisi di superiorità rispetto al placebo</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
Valore p	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
IC bilaterale 99,24%	10,7; 33,7 <sup>a</sup>	13,5; 36,6 <sup>a</sup>	
<b>Punteggio PGA "cute chiara" o "quasi chiara", n (%)</b>	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
Valore p	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
IC bilaterale 99,24%	9,0; 31,0 <sup>a</sup>	13,3; 35,5 <sup>a</sup>	
	<b>Skilarence N=267</b>	<b>Fumaderm N=273</b>	
<b>Non-inferiorità di Skilarence rispetto a Fumaderm</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)	110 (40,3)	
Valore p		0,0003 <sup>b</sup>	
IC unilaterale ripetuto 97,5% (limite inferiore)		-11,6 <sup>b</sup>	
<b>Punteggio PGA "cute chiara" o "quasi chiara", n (%)</b>	88 (33,0)	102 (37,4)	
Valore p		0,0007 <sup>b</sup>	
IC unilaterale ripetuto 97,5% (limite inferiore)		13,0 <sup>b</sup>	

Fumaderm = comparatore attivo, prodotto di combinazione con lo stesso contenuto di dimetilfumarato più 3 sali di monoetilfumarato; n = numero di pazienti con dati disponibili; N = numero di pazienti nella popolazione; PASI = Indice di estensione e gravità della psoriasi; PGA = Valutazione globale del medico; <sup>a</sup> Superiorità di Skilarence rispetto a placebo con una differenza del 22,2% per PASI 75 e del 20,0% per punteggio PGA "cute chiara" o "quasi chiara", superiorità di Fumaderm rispetto al placebo con una differenza di 25,0% per PASI 75 e 24,4% per punteggio PGA "cute chiara" o "quasi chiara"; <sup>b</sup> Non-inferiorità di Skilarence rispetto a Fumaderm con una differenza di -2,8% per PASI 75 e -4,4% per punteggio PGA "cute chiara" o "quasi chiara".

È stata osservata una tendenza nella variazione percentuale media del punteggio PASI come endpoint di efficacia rispetto al basale, che indica l'insorgenza di una risposta clinica a Skilarence fin dalla Settimana 3 (-11,8%), che è diventata statisticamente significativa rispetto al placebo alla Settimana 8 (-30,9%). È stato osservato un ulteriore miglioramento alla Settimana 16 (-50,8%).

I benefici del trattamento con Skilarence sono stati inoltre confermati dai miglioramenti percepiti dai pazienti nella loro qualità di vita. Alla Settimana 16, un paziente trattato con Skilarence aveva un DLQI medio inferiore rispetto a placebo (5,4 rispetto a 8,8).

È stata valutata la risposta (definita come un peggioramento  $\geq 125\%$  del valore PASI al basale) a seguito di 2 mesi senza trattamento ed è stato dimostrato che non sussisteva alcuna preoccupazione clinica con gli esteri dell'acido fumarico, come era stato documentato in pochissimi pazienti (Skilarence 1,1% e comparatore attivo 2,2%, rispetto a 9,3% nel gruppo placebo).

I dati sull'efficacia a lungo termine non sono attualmente disponibili per Skilarence, tuttavia, negli studi clinici e sulla farmacocinetica, l'esposizione sistemica, l'efficacia e la sicurezza di Skilarence hanno dimostrato di essere comparabili al comparatore attivo contenente dimetilfumarato. Di conseguenza, è ragionevole prevedere che l'efficacia a lungo termine di Skilarence possa essere comparabile anche ai prodotti contenenti dimetilfumarato. Il mantenimento dell'efficacia a lungo termine è stata ben descritta per altri prodotti contenenti dimetilfumarato e quindi è prevedibile che i benefici del trattamento osservati con Skilarence a 16 settimane possano essere mantenuti in pazienti trattati sul lungo termine per almeno 24 mesi.

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Skilarence in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la psoriasi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, il dimetilfumarato non viene rilevato nel plasma, perché viene rapidamente idrolizzato dalle esterasi al metabolita attivo monometilfumarato. Dopo la somministrazione orale di una sola compressa di Skilarence da 120 mg in soggetti sani, il monometilfumarato raggiunge concentrazioni plasmatiche di picco pari rispettivamente a circa 1325 ng/ml e 1311 ng/ml in condizioni di digiuno o a stomaco pieno. L'assunzione di Skilarence con i pasti ritarda il  $t_{max}$  del monometilfumarato da 3,5 a 9,0 ore.

### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche del monometilfumarato è pari a circa il 50%. Il dimetilfumarato non dimostra alcuna affinità di legame alle proteine sieriche, il che potrebbe ulteriormente contribuire alla rapida eliminazione dalla circolazione.

### Biotrasformazione

La biotrasformazione del dimetilfumarato non coinvolge gli isoenzimi del citocromo P450. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che monometilfumarato a dose terapeutica non inibisce o induce alcun enzima del citocromo P450, non è un substrato o un inibitore della glicoproteina P e non è un inibitore dei trasportatori più comuni di efflusso e di captazione. Studi *in vitro* hanno dimostrato che il dimetilfumarato a dose terapeutica non inibisce CYP3A4/5 e BCRP ed è un debole inibitore della P-glicoproteina.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'idrolisi del dimetilfumarato a monometilfumarato avviene rapidamente a pH 8 (pH dell'intestino tenue), ma non a pH 1 (pH dello stomaco). Una parte del dimetilfumarato totale viene idrolizzata dalle esterasi e dall'ambiente alcalino dell'intestino tenue, mentre la porzione rimanente entra nel sangue della vena porta. Ulteriori studi hanno dimostrato che dimetilfumarato (e in quantità minore monometilfumarato) reagisce parzialmente con il glutatione ridotto formando un addotto con il glutatione. Questi addotti sono stati rilevati negli studi sugli animali nella mucosa intestinale dei ratti e in misura minore nel sangue della vena porta. Tuttavia, il dimetilfumarato non coniugato non è rilevabile nel plasma degli animali o dei pazienti psoriasici in seguito alla somministrazione orale. D'altra parte, il monometilfumarato non coniugato può essere rilevato nel plasma. Ulteriori trasformazioni metaboliche avvengono attraverso l'ossidazione tramite il ciclo dell'acido tricarbossilico formando carbonio diossido e acqua.

### Eliminazione

L'esalazione della CO<sub>2</sub> derivante dal metabolismo del monometilfumarato è la via principale di eliminazione; solo piccole quantità di monometilfumarato intatto sono escrete attraverso l'urina o le feci. La porzione di dimetilfumarato che reagisce con il glutatione formando un addotto del glutatione viene ulteriormente metabolizzata ad acido mercapturico, escreto nell'urina.

L'emivita apparente di eliminazione terminale del monometilfumarato è di circa 2 ore.

### Linearità/Non linearità

Nonostante l'alta variabilità inter-soggetto, l'esposizione misurata come AUC e  $C_{max}$  è risultata generalmente proporzionale alla dose dopo la somministrazione di una singola dose di 4 compresse da

30 mg di dimetilfumarato (dose totale di 120 mg) e 2 compresse da 120 mg di dimetilfumarato (dose totale di 240 mg).

#### Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, dato che l'eliminazione renale svolge un ruolo minore nella clearance plasmatica totale, è poco probabile che l'insufficienza renale possa influenzare le caratteristiche farmacocinetiche di Skilarence (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia, dato che il dimetilfumarato è metabolizzato dalle esterasi e dall'ambiente alcalino dell'intestino tenue senza il coinvolgimento del citocromo P450, è prevedibile che l'insufficienza epatica non abbia alcuna influenza sull'esposizione (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e genotossicità.

#### Tossicologia

Il rene è stato identificato come un importante organo bersaglio della tossicità in studi non clinici. I reperti renali nei cani hanno incluso ipertrofia tubulare da minima a moderata, aumentata incidenza e gravità della vacuolizzazione tubulare e degenerazione tubulare da minima a lieve, che sono state ritenute rilevanti dal punto di vista tossicologico. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) dopo 3 mesi di trattamento era pari a 30 mg/kg/die, che corrisponde a 2,9 volte e 9,5 volte l'esposizione sistemica nell'uomo alla dose massima raccomandata (720 mg/die), come valori AUC e C<sub>max</sub> rispettivamente.

#### Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi sulla fertilità o sullo sviluppo pre e post natale con Skilarence.

Non sono stati osservati effetti sui pesi dei feti o malformazioni attribuite alla somministrazione materna di dimetilfumarato durante lo sviluppo embrio-fetale nei ratti. Tuttavia, si è avuto un numero maggiore di feti con le variazioni "lobo epatico soprannumerario" e "allineamento iliaco anomalo" a dosi tossiche per le madri. Il NOAEL per la tossicità materna ed embrio-fetale è risultato pari a 40 mg/kg/die, corrispondente a 0,2 volte e 2,0 volte l'esposizione sistemica umana alla massima dose raccomandata (720 mg/die), come valori di AUC e C<sub>max</sub> rispettivamente.

È stato dimostrato che il dimetilfumarato attraversa la membrana placentare e penetra nel sangue fetale nei ratti.

#### Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità per Skilarence. Sulla base dei dati disponibili che suggeriscono che gli esteri dell'acido fumarico possono attivare il percorso cellulare correlato allo sviluppo di tumori renali, non può essere esclusa un'attività tumorigenica potenziale di dimetilfumarato somministrato per via esogena sui reni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Skilarence 30 mg e 120 mg compresse gastroresistenti

##### *Nucleo*

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa di sodio  
Silice anidra colloidale  
Magnesio stearato

#### Skilarence 30 mg compresse gastroresistenti

##### *Rivestimento*

Copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1)  
Talco  
Trietil citrato  
Titanio diossido (E171)  
Simeticone

#### Skilarence 120 mg compresse gastroresistenti

##### *Rivestimento*

Copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1)  
Talco  
Trietil citrato  
Titanio diossido (E171)  
Simeticone  
Indaco carminio (E132)  
Sodio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Skilarence 30 mg compresse gastroresistenti

42, 70 e 210 compresse gastroresistenti in confezioni blister di PVC/PVDC-alluminio.

#### Skilarence 120 mg compresse gastroresistenti

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 e 400 compresse gastroresistenti in confezioni blister di PVC/PVDC-alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
08022 Barcellona  
Spagna

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 giugno 2017

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Skilarence in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i contenuti ed il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e tutti gli altri aspetti del programma, con l'Autorità Competente Nazionale.

Gli obiettivi del programma educativo sono informare gli operatori sanitari del rischio di infezioni severe, principalmente infezioni opportunistiche quali la Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), e fornire indicazioni sul monitoraggio delle anomalie della conta linfocitaria e leucocitaria. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui viene commercializzato Skilarence, gli operatori sanitari che devono prescrivere e distribuire Skilarence abbiano accesso al seguente materiale educativo.

- **La guida per operatori sanitari** deve contenere le seguenti informazioni fondamentali:
  - Informazioni rilevanti sulla PML (per es. gravità, severità, frequenza, tempo di insorgenza, reversibilità dell'evento avverso ove applicabile)
  - Dettagli sulla popolazione maggiormente a rischio di PML
  - Dettagli su come minimizzare il rischio di PML attraverso il monitoraggio e la gestione adeguati, compreso il monitoraggio di laboratorio dei linfociti e leucociti prima e durante il trattamento, e i criteri per l'interruzione del trattamento
  - Messaggi chiave per veicolare i consigli ai pazienti.

Agenzia Italiana del Farmaco