

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Staquis 20 mg/g salve

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram salve inneholder 20 mg krisaborol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Propylenglykol, 90 mg/g salve

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Salve.

Hvit til off-white salve.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Staquis er indisert til behandling av mild til moderat atopisk dermatitt hos voksne og pediatriske pasienter fra 2 år, hvor ≤ 40 % av kroppsarealet (BSA) er affisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Salven skal påføres to ganger daglig på affiserte områder.

Salven skal kun påføres affiserte hudområder opptil maksimalt 40 % BSA.

Salven kan brukes på alle hudområder, unntatt i hodebunnen. Bruk i hodebunnen er ikke studert.

Salven kan brukes to ganger daglig i opptil 4 uker per behandlingsperiode. Intermitterende langtidsbehandling kan benyttes hvis tegn og/eller symptomer vedvarer, eller hvis nye områder blir affisert av atopisk dermatitt, så lenge påføringen ikke overskrider 40 % av BSA (se pkt. 5.1).

Behandlingen bør seponeres hvis tegn og/eller symptomer på behandlede områder vedvarer etter 3 påfølgende behandlingsperioder, hver på 4 uker, eller hvis tegn og/eller symptomer blir verre under behandling.

Pediatrisk populasjon

Doseringen til barn og ungdom (2–17 år) er den samme som for voksne.

Sikkerhet og effekt av Staquis hos barn under 2 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Kliniske studier hos personer med nedsatt leverfunksjon er ikke utført. Dosejustering forventes imidlertid ikke å være nødvendig hos personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Kliniske studier hos personer med nedsatt nyrefunksjon er ikke utført. Dosejustering forventes imidlertid ikke å være nødvendig hos denne pasientpopulasjonen.

Eldre

Det er ikke vanlig at atopisk dermatitt ses hos pasienter i alderen 65 år og eldre. Kliniske studier av Staquis inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og eldre for å kunne fastslå om de responderer annerledes enn yngre (se pkt. 5.1). Dosejustering forventes imidlertid ikke å være nødvendig hos denne pasientpopulasjonen.

Administrasjonsmåte

Salven er kun til bruk på hud.

Salven er ikke til oftalmisk, oral eller intravaginal bruk (se pkt. 4.4).

Staquis er ikke spesifikt undersøkt ved okklusjon. Klinisk erfaring som finnes for bruk av salven ved okklusjon (dvs. bleier eller klær), har imidlertid ikke vist behov for en dosejustering.

Pasienter skal informeres om å vaske hendene etter påføring av salven, med mindre det er hendene som blir behandlet. Hvis noen andre påfører salven på pasienten, må de også vaske hendene etter påføring.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Salven er ikke til oftalmisk, oral eller intravaginal bruk (se pkt. 4.2). Ved utilsiktet eksponering i øyne eller på slimhinner skal salven tørkes grundig av og/eller skylles bort med vann.

Tilgjengelig data antyder at lokale hudreaksjoner, som svie eller stikking, oftere kan forekomme på sensitive hudområder (for eksempel ansiktet eller nakken).

Overfølsomhet

Overfølsomhet, inkludert kontakturtikaria, har oppstått hos pasienter som er behandlet med Staquis. Overfølsomhet skal mistenkes ved alvorlig kløe, hevelser og erytem på påføringsstedet eller på et annet sted. Hvis det oppstår tegn og symptomer på overfølsomhet, skal Staquis seponeres umiddelbart og adekvat behandling igangsettes.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 90 mg propylenglykol per gram salve.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hverken krisaborol eller dets to viktigste metabolitter forventes å forårsake legemiddelinteraksjoner ved induksjon eller hemming av cytokrom P450 (CYP)-enzymer basert på *in vitro*- og *in vivo*-data (se pkt. 5.2).

Basert på *in vitro*-data kan samtidig administrering av Staquis og CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir) eller CYP1A2-hemmere (f.eks. ciprofloksacin, fluvoksamin) øke systemiske konsentrasjoner av krisaborol (se pkt. 5.2).

Staquis er ikke undersøkt i kombinasjon med andre legemidler til bruk på hud som brukes til behandling av mild til moderat atopisk dermatitt, og samtidig påføring på de samme hudområdene er ikke anbefalt. Mykgjørende midler kan brukes på andre hudområder som ikke er affisert av atopisk dermatitt, men samtidig påføring av mykgjørende midler og Staquis på de samme hudområdene er ikke anbefalt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av krisaborol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Staquis under graviditet.

Amming

Det er ikke utført dyrestudier på utskillelse av melk etter påføring på huden. Staquis absorberes systemisk. Det er ukjent om krisaborol eller dets metabolitter eller hjelpestoffer blir skilt ut i morsmelk hos mennesker etter påføring av salven på huden eller om melkeproduksjonen påvirkes. Grunnet manglende kliniske data knyttet til amming er det ukjent hvilken risiko Staquis har for diende spedbarn. På grunn av mulig risiko for bivirkninger hos diende spedbarn bør Staquis derfor ikke brukes hos kvinner som ammer.

Fertilitet

Reproduksjonsstudier hos hann- eller hunnrotter ved oral administrasjon av krisaborol viste ingen effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Staquis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var reaksjoner på påføringsstedet (6,0 %, inkludert smerter på påføringsstedet, f.eks. svie eller stikking (4,4 %). Normalt ble smerte på påføringsstedet registrert tidlig i behandlingsperioden, den var forbigående av natur, med spontan bedring.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er presentert etter frekvenskategorier med de vanligste først i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Overfølsomhet
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Kontakturtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Reaksjoner på påføringsstedet (f.eks. smerter på påføringsstedet ¹ , kløe på påføringsstedet, dermatitt på påføringsstedet, erytem på påføringsstedet, irritasjon på påføringsstedet,

¹ Henviser til fornemmelser i huden som svie og stikking.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdosering etter administrasjon på huden er lite sannsynlig. Hvis for mye salve er påført, kan overskuddet tørkes av.

Ved utilsiktet eksponering på øynene, munnslimhinne eller intravaginalt skal salven tørkes grundig av og/eller skylles bort med vann (se pkt. 4.2 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, midler mot dermatitt, ekskl. kortikosteroider, ATC-kode: D11A H06

Virkningsmekanisme

Krisaborol er en antiinflammatorisk benzoksaborol-fosfodiesterase-4 (PDE4)-hemmer som demper sekresjon av enkelte cytokiner, som tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa), interleukiner (IL-2, IL-4, IL-5) og interferon gamma (IFN-gamma), og forbedrer hudens barrierefunksjon målt ved transepidermalt vanntap (TEWL). Krisaborol påført på atopisk dermatitt-lesjoner hos pasienter reduserer uttrykket av kjemokiner assosiert med atopisk betennelse, inkludert CCL17, CCL18 og CCL22.

Klinisk effekt og sikkerhet

To randomiserte, dobbeltblindede, vehikkelkontrollerte, parallellgruppe- og multisenterstudier (studiene 1 og 2), identiske i design, inkluderte totalt 1522 pasienter fra 2 til 79 år (61,9 % av pasientene var 2–11 år, 24,4 % av pasientene var 12–17 år, 13,3 % av pasientene var 18–64 år, og 0,5 % av pasientene var 65 år eller eldre); antall pasienter \geq 18 år var begrenset. Kroppsareal (body surface area, BSA) til behandling varierte fra 5 % til 95 % (gjennomsnitt = 18,3 %, standardavvik [SD] = 17,8 %, 9,6 % av pasientene hadde $>$ 40 % BSA til behandling). Studien inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter med $>$ 40 % BSA til behandling til å kunne fastslå sikkerhet og effekt av Staquis i denne subpopulasjonen. Ved baseline (samlede studiedata) hadde 38,5 % av pasientene en ISGA-score (ISGA = Investigator's Static Global Assessment) på 2 (mild), og 61,5 % hadde en ISGA-score på 3 (moderat) i den samlede vurderingen av atopisk dermatitt (erytem, indurasjon/papulasjon og væsking/skorpedannelse) med en alvorlighetskala på 0 til 4.

I begge studiene ble pasientene randomisert 2:1 til Staquis eller vehikkel påført to ganger daglig i 28 dager. Det primære endepunktet for effekt var andelen av pasienter på dag 29 som oppnådde ISGA-graden klar hud (score på 0) eller nesten klar hud (score på 1) med en forbedring på minst 2 grader fra baseline, ved sammenligning av Staquis-behandlede personer med vehikkelbehandlede personer. I begge studiene oppnådde en statistisk signifikant større prosentandel av pasientene dette endepunktet i gruppen som ble behandlet med Staquis, sammenlignet med gruppen som ble behandlet med vehikkel.

De sekundære endepunktene for effekt var andelen av pasienter på dag 29 med en ISGA-grad på klar hud eller nesten klar hud, og tiden det tok for å oppnå ISGA-graden klar hud eller nesten klar hud med en forbedring på minst 2 grader fra baseline.

Sikkerhet og effekt av Staquis på sensitive hudområder (for eksempel ansiktet og halsen) sammenlignet med ikke-sensitive hudområder (for eksempel armene og bena) ble ikke vurdert separat i de kliniske studiene.

Effektresultater fra de to studiene er oppsummert i tabell 2 og 3. Kaplan-Meier-plott for tiden det tok for å oppnå en ISGA-score på klar hud eller nesten klar hud med en forbedring på minst 2 grader fra baseline, er angitt i figur 1 og 2. P-verdiene fra log-rank-test for begge studiene var < 0,001.

Tabell 2: Effektresultater hos personer med mild til moderat atopisk dermatitt

	Studie 1		Studie 2	
	Staquis (N = 503)	Vehikkel (N = 256)	Staquis (N = 513)	Vehikkel (N = 250)
ISGA-score på klar eller nesten klar hud med en forbedring på minst 2 grader fra baseline på dag 29	32,8 %	25,4 %	31,4 %	18,0 %
95 % KI^a	(28,6, 37,0)	(19,9, 30,9)	(27,3, 35,5)	(13,2, 22,9)
p-verdi	0,038 ^b		< 0,001 ^b	
ISGA på klar eller nesten klar hud på dag 29	51,7%	40,6%	48,5%	29,7%
95 % KI^a	(47,2, 56,1)	(34,4, 46,8)	(44,1, 52,9)	(23,9, 35,5)
p-verdi	0,005 ^b		< 0,001 ^b	

^a.Konfidensintervall (KI) fra normaltilnærming.

^bp-verdi fra en logistisk regresjonstest (med Firth-alternativ) med faktorer for behandlingsgruppen og analysesentre etter justering for multipel imputasjon.

Tabell 3: Post-hoc effektresultater hos personer med mild til moderat atopisk dermatitt hvor ≤ 40 % av BSA er affisert

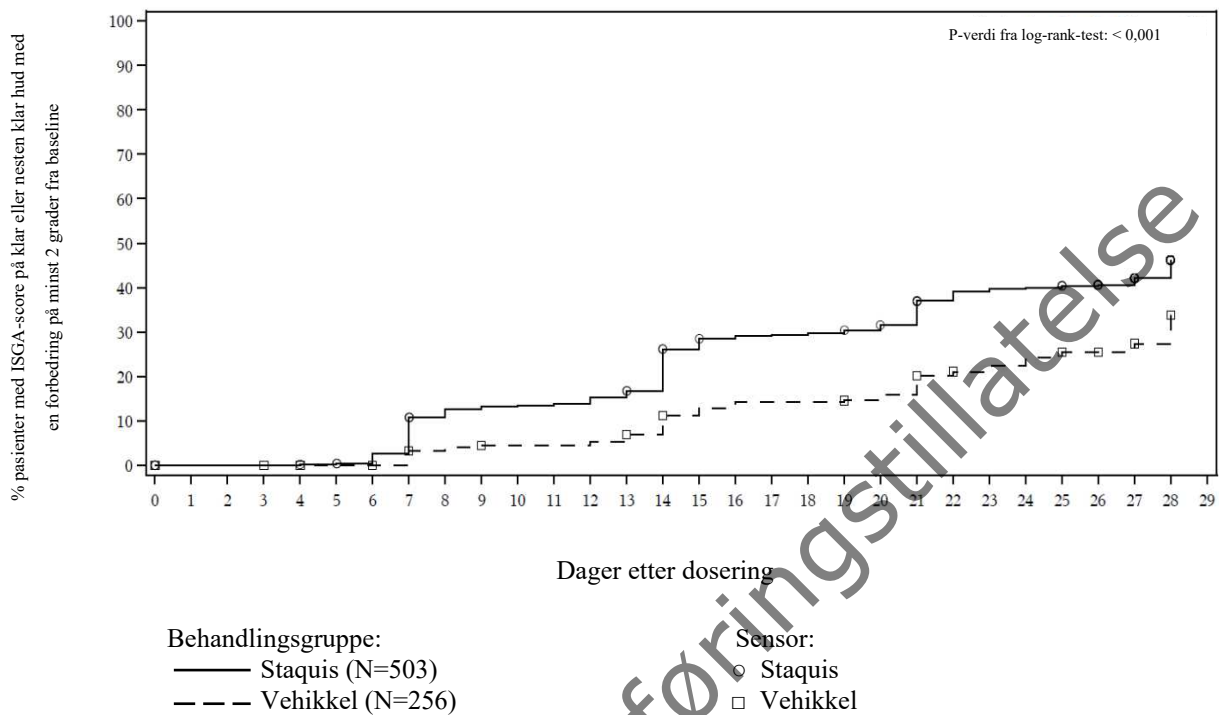
	Studie 1		Studie 2	
	Staquis (N = 446)	Vehikkel (N = 231)	Staquis (N = 465)	Vehikkel (N = 234)
ISGA-score på klar eller nesten klar hud med en forbedring på minst 2 grader fra baseline på dag 29	34,1 %	25,5 %	32,6 %	18,8 %
95 % KI^a	(29,7, 38,6)	(19,7, 31,3)	(28,3, 36,9)	(13,7, 24,0)
p-verdi	0,022 ^b		< 0,0001 ^b	
ISGA på klar eller nesten klar hud på dag 29	53,8 %	41,9 %	51,0 %	30,9 %
95 % KI^a	(49,1, 58,5)	(35,3, 48,4)	(46,4, 55,6)	(24,8, 37,0)
p-verdi	0,0041 ^b		< 0,0001 ^b	

^a.Konfidensintervall (KI) fra normaltilnærming.

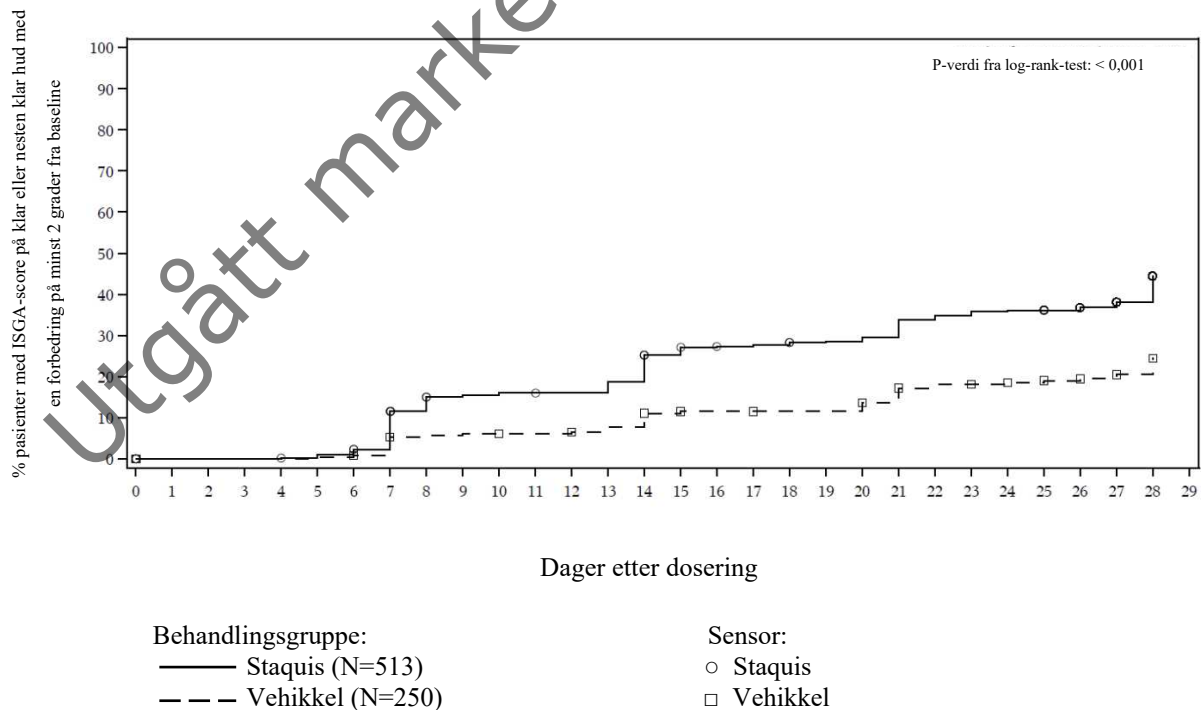
^bp-verdi fra en logistisk regresjonstest (med Firth-alternativ) med faktorer for behandlingsgruppen og analysesentre etter justering for multipel imputasjon.

Figur 1: Kaplan-Meier-plott for tid til en ISGA-score på klar eller nesten klar hud med en forbedring på minst 2 grader fra baseline hos personer med mild til moderat atopisk dermatitt

Studie 1

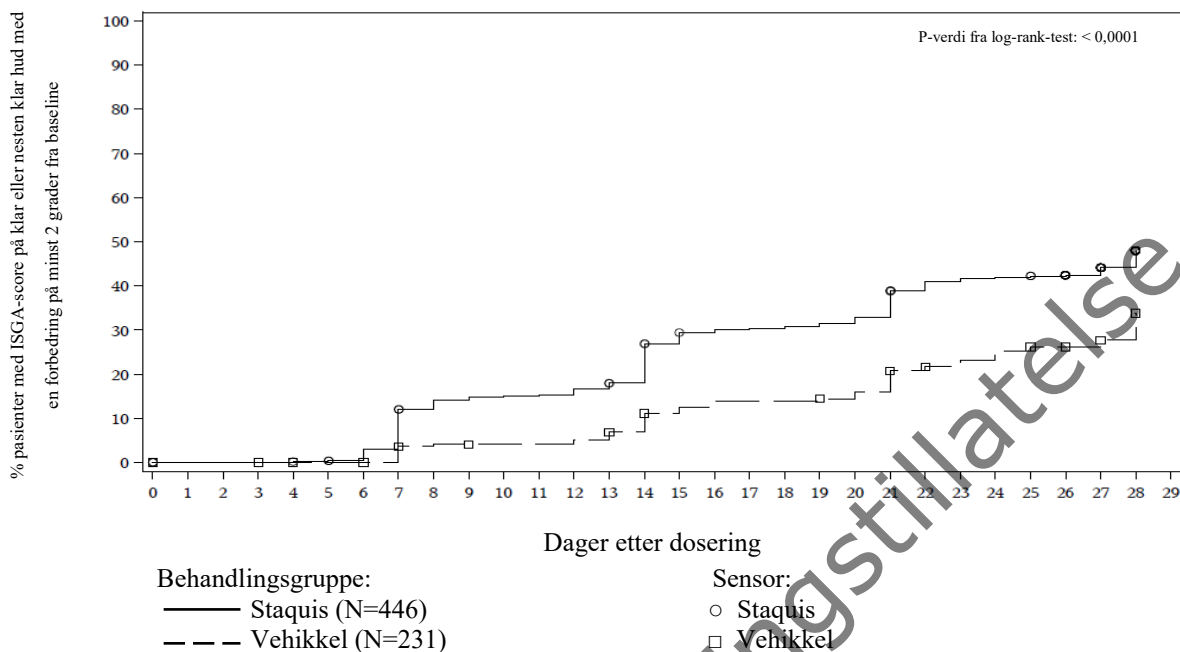


Studie 2

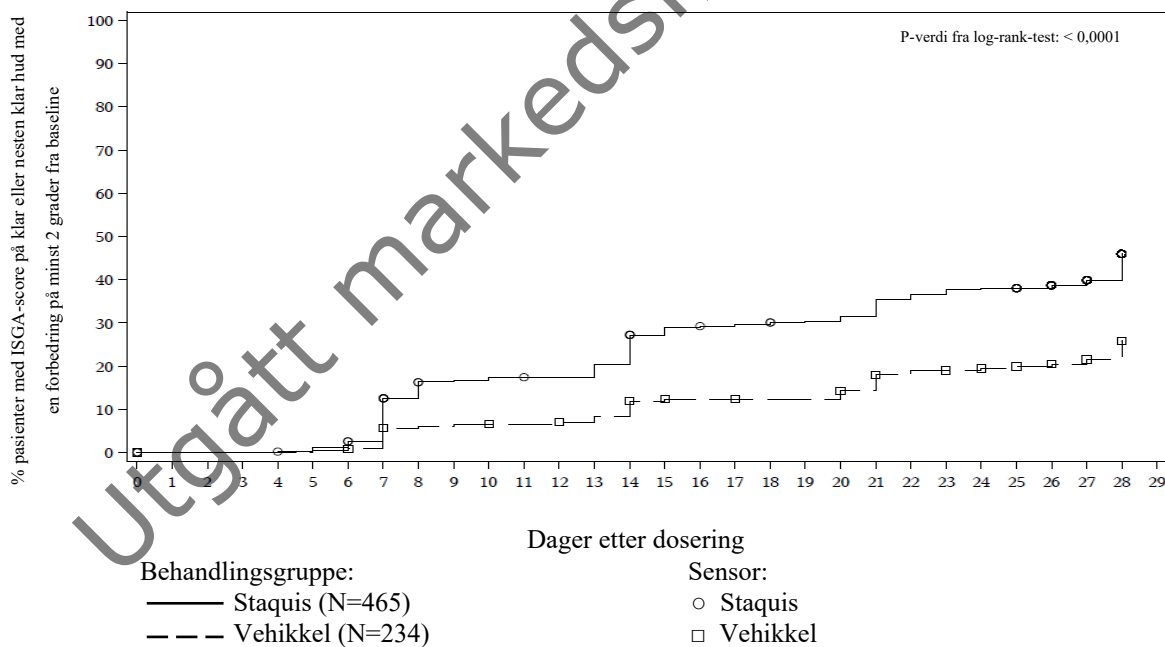


Figur 2: Post-hoc Kaplan-Meier-plott for tid til en ISGA-score på klar eller nesten klar hud med en forbedring på minst 2 grader fra baseline hos personer med mild til moderat atopisk dermatitt hvor ≤ 40 % av BSA er affisert

Studie 1



Studie 2



Samlede resultater for primær effekt kategorisert etter etnisitet er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Oppsummering av pasienter som oppnådde ISGA-score på klar eller nesten klar hud med forbedring på minst 2 grader fra baseline ved dag 29 kategorisert etter etnisitet – studie 1 og 2 samlet

Etnisitet	Staquis (N = 1016)		Vehikkel (N = 506)	
	n	Rate	n	Rate
Amerikansk indianer eller innfødt i Alaska	11	18,0 %	5	0,0 %
Asiatisk	52	17,7 %	27	13,4 %
Mørkhudete av afrikansk opprinnelse eller afroamerikansk	285	32,1 %	139	24,6 %
Innfødt på Hawaii eller annen stillehavsøy	7	42,9 %	8	17,0 %
Hvit	617	33,5 %	306	22,3 %
Annet	44	31,9 %	21	16,3 %

N = Antall personer i hver behandlingsgruppe

n = Antall personer i hver undergruppekategori etter behandlingsgruppe

En enarmet, åpen, langtids sikkerhets- og multisenterstudie (studie 3) inkluderte totalt 517 forsøkspersoner fra 2 til 72 år (59,6 % av forsøkspersonene var 2–11 år, 28,2 % var 12–17 år, 11,8 % var 18–64 år og 0,4 % var 65 år eller eldre) med en BSA til behandling på 5 % til 95 %. Forsøkspersoner på de deltakende studiestedene (en undergruppe av steder som var med i studiene 1 og 2) som fullførte studiene 1 eller 2 uten bivirkninger som utelukket ytterligere behandling med Staquis, var kvalifisert.

Forsøkspersonene deltok i studien i 28-dagers behandlingsperioder i opptil 48 uker. Personene fikk Staquis i et varierende antall intermitterende behandlingsperioder basert på sykdommens alvorlighetsgrad iht. ISGA ved starten av hver 28-dagers behandlingsperiode: personene fikk åpen studiebehandling med Staquis to ganger daglig (syklus med behandling hvis ISGA var mild eller verre ≥ 2), eller ingen behandling (syklus uten behandling hvis ISGA-score var klar [0] eller nesten klar hud [1]). Seponering fra studien skulle skje dersom det ikke var noen forbedring i pasientens ISGA etter 3 påfølgende behandlingsperioder med Staquis-behandling.

Studie 3 inkluderte ikke et endepunkt for effekt. Effektresponen for Staquis basert på ISGA bestemte omfanget av intermitterende bruk av Staquis i inntil 48 uker. Totalt fikk pasientene gjennomsnittlig 6,2 perioder med behandling (av 13 mulige perioder med behandling, inkludert den 28 dager lange behandlingsperioden i studie 1 eller 2). Gjennomsnittlig antall påfølgende perioder med behandling var 3,6, og gjennomsnittlig antall påfølgende perioder uten behandling var 2,5.

Resultater fra QT-studie

Resultater fra en grundig QT-studie der Staquis ble påført på 60 % av BSA hos friske frivillige, viste ikke QT-forlengelse. Selv om friske frivillige hadde lavere konsentrasjoner av krisaborol sammenlignet med pasienter med atopisk dermatitt, har kliniske studier ikke påvist noen hjerteeffekter ved bruk av Staquis, inkludert forlenget QT-intervall.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Staquis i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av atopisk dermatitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til Staquis ble undersøkt hos 33 pediatrike pasienter fra 2 til 17 år med mild til moderat atopisk dermatitt og en gjennomsnittlig \pm SD affisert BSA på 49 ± 20 % (fra 27 % til 92 %). I denne studien fikk pasientene påført cirka 3 mg/cm² med Staquis salve (doseringen var ca. 6 g til 30 g per påføring) to ganger daglig i 8 dager. Plasmakonsentrasjonene var kvantifiserbare hos alle pasienter. Gjennomsnittlig \pm SD maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og området under konsentrasjonstidskurven fra 0 til 12 timer etter dosen (AUC_{0-12}) for krisaborol på dag 8 var på hhv. 127 ± 196 nanog/ml og 949 ± 1240 nanog*t/ml. Systemiske konsentrasjoner av krisaborol var ved steady-state ved dag 8. Basert på verdiene for AUC_{0-12} mellom dag 8 og dag 1 var gjennomsnittlig akkumulasjonsfaktor for krisaborol 1,9. Systemiske nivåer (C_{max} og AUC_{0-12}) av krisaborol og dets hovedmetabolitter økte med økende % BSA som ble behandlet.

Studiene ble utført med en annen formulering av krisaborol som, i motsetning til Staquis, inneholdt butylhydroksytoluen (BHT). *In vitro* permeabilitet testing ble utført på intakt hud for å støtte terapeutisk ekvivalens mellom formuleringene med BHT og uten tilsatt BHT. Resultatene var ufullstendige og inneholdt store variasjoner. Likevel er det ikke ventet, til en klinisk relevant utstrekning, at en mulig liten økning i permeabilitet vil påvirke nytte/risikoprofilen til legemidlet hos pasienter hvor inntil 40 % av BSA er affisert.

Distribusjon

Basert på en *in vitro*-studie er 97 % av krisaborol bundet til humane plasmaproteiner.

Biotransformasjon og eliminasjon

Krisaborol omdannes hovedsakelig til inaktive metabolitter. Hovedmetabolitten 5-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksyl-benzylalkohol (metabolitt 1) dannes via flere CYP-enzymmer, inkludert CYP3A4 og CYP1A2, og hydrolyse. Denne metabolitten blir videre metabolisert nedstrøms, der 5-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksylbenzoyl (metabolitt 2) som dannes via oksidering, også er en hovedmetabolitt. Farmakokinetikken til metabolittene 1 og 2 ble vurdert i den farmakokinetiske studien beskrevet over, og de systemiske konsentrasjonene var ved eller nær steady-state innen dag 8. Basert på forholdene for AUC_{0-12} mellom dag 8 og dag 1 var gjennomsnittlige akkumulasjonsfaktorer for metabolitt 1 og 2 på hhv. 1,7 og 6,3. Gjennomsnittlig \pm SD C_{max} og AUC_{0-12} for metabolitt 2 på dag 8 var på hhv. 1850 ± 1830 nanog/ml og $18\,200 \pm 18\,100$ nanog*t/ml. Utskillelse av metabolitter skjer hovedsakelig i nyrene. Cirka 25 % av den radiomerkede dosen ble absorbert og hovedsakelig utskilt i urinen.

Legemiddelinteraksjoner

Potensial for krisaborol til å påvirke farmakokinetikken til andre legemidler

I *in vitro*-studier med bruk av humane levermikrosomer ble det indikert at det under betingelser for klinisk bruk ikke var forventet at krisaborol og metabolitt 1 skulle hemme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 3A4.

In vitro-studier med bruk av humane levermikrosomer for metabolitt 2 viste at den ikke hemmet aktiviteten til CYP2C19, 2D6 eller 3A4, at den var en svak hemmer av CYP1A2 og 2B6, samt at den var en moderat hemmer av CYP2C8 og 2C9. Det mest sensitive enzymet, CYP2C9, ble videre undersøkt i en klinisk studie der warfarin ble brukt som et CYP2C9-substrat. Resultatene fra denne studien viste ingen potensial for legemiddelinteraksjon.

In vitro-studier indikerer at krisaborol og metabolitt 1 og 2, under betingelser for klinisk bruk, ikke forventes å indusere CYP-enzymmer.

Basert på *in vitro*-data metaboliseres krisaborol til en viss grad (< 30 %) via CYP3A4 og CYP1A2. Samtidig administrasjon av Staquis og potente CYP3A4- og CYP1A2-hemmere kan føre til økninger i den systemiske eksponeringen for krisaborol.

In vitro-studier viste at krisaborol og metabolitt 1 ikke hemmet aktiviteten til uridindifosfat (UDP)-glukuronosyltransferase (UGT) 1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 og 2B15. Metabolitt 2 hemmet ikke UGT1A4, 1A6, 2B7 og 2B15. Metabolitt 2 viste svak hemming av UGT1A1, men det forventes ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mellom krisaborol (og dets metabolitter) og UGT1A1-substratene ved terapeutiske konsentrasjoner. Metabolitt 2 viste moderat hemming av UGT1A9 og kan føre til en moderat økning i konsentrasjonene av sensitive UGT1A9-substrater, slik som propofol. En klinisk relevant interaksjon mellom metabolitt 2 og propofol forventes ikke på grunn av doseringen av og administrasjonsmåten til propofol (intravenøs infusjon eller injeksjon med titrering til klinisk effekt for anestesi eller sedasjon). Legemiddelinteraksjonsstudier med sensitive UGT1A9-substrater er ikke utført.

In vitro-studier indikerer at krisaborol og metabolitt 1 og 2, under betingelser for klinisk bruk, ikke forventes å forårsake klinisk signifikante interaksjoner med substratene til transportører som P-glykoprotein, brystkrefresistensprotein (BCRP) og organiske anioniske eller kationiske transportører.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra studier utført *in vitro* eller *in vivo* ved orale og dermale administrasjonsveier viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, juvenil toksisitet, reproduksjons- eller utviklingstoksisitet.

En legemiddelrelatert økt forekomst av benigne granulære celledumorer i livmoren med livmorhals og skjede (kombinert) ble observert hos krisaborol-behandlede hunnrotter ved orale doser som var cirka 2 ganger den gjennomsnittlige systemiske eksponeringen hos mennesker ved maksimale bruksbetingelser. Klinisk relevans av dette funnet er ikke kjent, men med hensyn til tumortypen og den benigne statusen for en enkelt art og et enkelt kjønn, anses relevansen for mennesker å være lav.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vaselin, hvit
Propylenglykol (E 1520)
Glyserolmonostearat 40–55 (type I)
Parafin, fast
Natriumkalsiumedetat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter åpning av tuben: 1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Hold tuben tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tube i flerlagslaminat med et tubehode av polyetylen med høy tetthet, en avtakbar forsegling og kork i hvit polypropylen. Tubens ytterlag består av sju lag (polyetylen med lav tetthet, hvit polyetylen med høy tetthet, polyetylen med høy tetthet, polyetylen med lav tetthet, etylenakrylsyre, folie og etylenakrylsyre). Det innerste laget består av lineær polyetylen med lav tetthet.

Tuber med 2,5 g, 30 g, 60 g og 100 g. Seks tuber per eske for 2,5 g tuber. Én tube per eske for 30 g, 60 g og 100 g tuber.

Ikke alle tubestørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1421/001
EU/1/19/1421/002
EU/1/19/1421/003
EU/1/19/1421/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Utgått markedsføringstillatelse

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (2,5 g, 30 g, 60 g, 100 g)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Staquis 20 mg/g salve
krisaborol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 g salve inneholder 20 mg krisaborol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hvit vaselin, propylenglykol (E 1520), glyserolmonostearat 40–55 (type I), fast parafin, natriumkalsiumedetat.

Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

6 tuber (2,5 g)
1 tube (30 g)
1 tube (60 g)
1 tube (100 g)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til bruk på hud.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Hold tuben tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1421/001	6 tuber (2.5 g)
EU/1/19/1421/002	1 tube (30 g)
EU/1/19/1421/003	1 tube (60 g)
EU/1/19/1421/004	1 tube (100 g)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Staqvis

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN

<NN>

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

TUBE (30 g, 60 g, 100 g)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Staquis 20 mg/g salve
krisaborol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 g salve inneholder 20 mg krisaborol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hvit vaselin, fast parafin, E 1520, glyserolmonostearat, natriumkalsiumedetat.

Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

30 g
60 g
100 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til bruk på hud.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Hold tuben tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1421/002	30 g
EU/1/19/1421/003	60 g
EU/1/19/1421/004	100 g

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

TUBE (2,5 g)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Staquis 20 mg/g salve
krisaborol
Til bruk på hud

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 g

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Staquis 20 mg/g salve krisaborol

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Staquis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Staquis
3. Hvordan du bruker Staquis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Staquis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Staquis er og hva det brukes mot

Staquis inneholder virkestoffet krisaborol. Staquis brukes på huden for å behandle symptomene ved mild til moderat atopisk eksem (atopisk dermatitt) hos voksne og barn fra 2 års alder. Atopisk eksem forårsaker betennelse, rødhet, kløe, tørrhet og fortykning i huden hos personer som er utsatt for allergier. Salven skal ikke brukes på mer enn 40 % av kroppsarealet.

Krisaborol, virkestoffet i Staquis, er ment å virke ved å redusere betennelse og noen av reaksjonene til kroppens immunforsvar.

2. Hva du må vite før du bruker Staquis

Bruk ikke Staquis

- dersom du er allergisk overfor krisaborol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Staquis.

Staquis skal ikke brukes i øynene, munnen eller skjeden. Du må derfor være nøye med at denne salven ikke kommer i kontakt med disse områdene. Hvis salven kommer i kontakt med disse områdene ved et uhell, må salven tørkes av eller skylles bort med vann.

Dersom du får en allergisk reaksjon skal du slutte med Staquis umiddelbart og oppsøke legen din. Symptomer inkluderer blemmer (elveblest), kløe, hevelser og rødhet av alvorlig grad.

Hudreaksjoner der legemidlet påføres, for eksempel svie eller stikking, kan forekomme oftere på sensitive hudområder, for eksempel ansiktet og halsen.

Barn

Staquis er ikke undersøkt hos barn under 2 år, og skal derfor ikke brukes hos denne gruppen barn. Snakk med lege, apotek eller sykepleier.

Andre legemidler og Staquis

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke nivåene av Staquis i kroppen din. Du bør informere legen din hvis du tar legemidler som inneholder de følgende virkestoffene:

- ketokonazol, itraconazol – brukes til å behandle soppinfeksjoner
- erytromycin, klaritromycin, ciprofloksacin – brukes til å behandle infeksjoner
- ritonavir – brukes til å behandle hiv
- fluvoksamin – brukes til å behandle depresjon

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Effekten av dette legemidlet hos gravide kvinner er ikke kjent. Staquis skal derfor ikke brukes under graviditet, med mindre du har sjekket med legen din at du kan bruke det.

Det er ikke kjent om Staquis går over i morsmelk etter påføring på huden. Effekten av dette legemidlet hos spedbarn som ammes er ikke kjent. Staquis skal derfor ikke brukes hvis du ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Staquis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Staquis inneholder propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 90 mg propylenglykol i hvert gram av salven.

3. Hvordan du bruker Staquis

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk hos voksne

- Påfør salven to ganger daglig på hudområder med eksem.
- Dette legemidlet kan brukes på alle hudområder, unntatt i hodebunnen.
- Salven bør kun brukes på inntil 40 % av kroppsarealet.
- Dette legemidlet skal kun brukes på huden.
- Vask hendene dine etter påføring av legemidlet, med mindre det er hendene som skal behandles. Hvis noen andre påfører salven, skal de vaske hendene etter påføring.

Dette legemidlet kan brukes to ganger daglig i inntil 4 uker per behandlingskur. Hvis legen sier det, kan du gjennomføre flere behandlingskurer hvis eksemet blusser opp, eller hvis det forekommer på nye hudområder, så lenge du ikke påfører salven på mer enn 40 % av kroppsarealet. Hvis eksemet fremdeles er der etter 12 uker med behandling, eller hvis det blir verre, må du slutte å bruke dette legemidlet og ta kontakt med lege.

Fuktighetskremer (mykgjørende midler) kan brukes på områder av huden der Staquis ikke påføres. Ikke bruk andre legemidler til bruk på huden (for eksempel salver, kremer, lotioner) på hudområder der Staquis påføres, uten først å spørre legen din.

Bruk hos barn og ungdom

For barn over 2 år og ungdom er bruksanvisningen den samme som for voksne.

Dersom du bruker for mye av Staquis

Hvis for mye Staquis er påført, tørkes overflødig mengde av.

Dersom du har glemt å bruke Staquis

Hvis du glemmer å bruke salven når du skal, må du bruke den så snart du husker det. Fortsett deretter med den vanlige doseringen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner kan forekomme som mindre vanlig. Allergiske reaksjoner inkluderer alvorlige symptomer på:

- elveblest
- kløe
- hevelse
- rødhet

Hvis du får en allergisk reaksjon, skal du umiddelbart slutte å bruke dette legemidlet og ta kontakt med lege eller apotek.

Andre bivirkninger kan inkludere:

Vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- Hudreaksjoner der legemidlet påføres, for eksempel smerte (svie eller stikking), kløe, utslett, rødhet, irritasjon og elveblest.

Den vanligste hudreaksjonen, smerte (svie og/eller stikking), er vanligvis mild til moderat og forsvinner vanligvis etter flere påføringer.

Mindre vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- Allergiske reaksjoner: inkluderer alvorlige symptomer på elveblest, kløe, hevelse og rødhet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Staquis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på tuben og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Tube skal brukes innen 1 år etter åpning.

Hold tuben tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Staquis

- Virkestoffet er krisaborol.
Ett gram salve inneholder 20 mg krisaborol.
- Andre innholdsstoffer er hvit vaselin, propylenglykol (E 1520 [se avsnitt 2]), glyserolmonostearat 40–55 (type I), fast parafin, natriumkalsiumedetat.

Hvordan Staquis ser ut og innholdet i pakningen

Staquis er en hvit til off-white salve. Den finnes i laminattuber på 2,5 g, 30 g, 60 g og 100 g. Tuben med 2,5 g salve leveres i esker med seks tuber per eske. Tubene med 30 g, 60 g og 100 g leveres i esker med én tube per eske. Ikke alle tubestørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hver tube har et tubehode med avtakbar forsegling og hvit kork.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Tilvirker

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.