

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Staquis 20 mg/g salva

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g salva innehåller 20 mg krisaborol.

Hjälpämnen med känd effekt
Propylenglykol, 90 mg/g salva

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Salva.

Vit till benvit salva.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Staquis är avsett för behandling av lindrig till måttlig atopisk dermatit hos vuxna och barn från 2 års ålder med ett påverkat område som utgör $\leq 40\%$ av kroppsytan (BSA = Body Surface Area).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Ett lager salva ska appliceras två gånger dagligen på de påverkade områdena.

Salvan ska endast appliceras på påverkade hudområden som utgör upp till maximalt 40 % av kroppsytan.

Salvan kan användas på alla hudområden utom i hårbotten. Användning i hårbotten har inte studerats.

Salvan kan användas två gånger dagligen i upp till 4 veckor per behandlingsomgång. Om några tecken och/eller symtom kvarstår, eller om nya områden med atopisk dermatit uppträder, kan ytterligare behandlingsomgång(ar) ges så länge salvan inte appliceras på mer än 40 % av kroppsytan (se avsnitt 5.1).

Användningen av salvan ska avbrytas om tecken och/eller symtom kvarstår på behandlade områden efter 3 på varandra följande behandlingsomgångar om 4 veckor vardera, eller om tecken och/eller symtom förvärras under behandlingen.

Pediatrisk population

Doseringen till barn och ungdomar (2-17 år) är densamma som för vuxna.

Säkerhet och effekt för Staquis för barn under 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Kliniska studier med patienter med nedsatt leverfunktion har inte utförts. Dosjustering förväntas dock inte vara nödvändigt hos personer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Kliniska studier med patienter med nedsatt njurfunktion har inte utförts. Dosjustering förväntas dock inte vara nödvändigt i denna patientpopulation.

Äldre

Atopisk dermatit är inte vanligt förekommande hos patienter som är 65 år och äldre. Kliniska studier för Staquis omfattade inte tillräckligt många försökspersoner som var 65 år och äldre för att kunna avgöra om dessa svarar annorlunda på behandlingen än yngre försökspersoner (se avsnitt 5.1). Dosjustering förväntas dock inte vara nödvändig för denna patientpopulation.

Administreringssätt

Salvan är endast avsedd för kutan användning.

Salvan är inte avsedd för användning i ögon, mun eller intravaginalt (se avsnitt 4.4).

Staquis har inte studerats specifikt vid ocklusion. Tillgänglig klinisk erfarenhet av användning av salvan under ocklusion (t.ex. blöjor eller kläder) har dock inte visat på något behov av dosjustering.

Patienterna ska instrueras att tvätta händerna efter applicering av salvan, såvida det inte är händerna som behandlas. Om någon annan applicerar salvan på patienten ska även den personen tvätta händerna efter applicering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Salvan är inte avsedd för användning i ögon, mun eller intravaginalt (se avsnitt 4.2). Vid oavsiktlig exponering i ögonen eller på slemhinnor ska salvan noga torkas av och/eller sköljas bort med vatten.

Tillgängliga data tyder på att lokala hudreaktioner, såsom svidande eller stickande känsla, med större sannolikhet kan förekomma på känsliga hudområden (såsom ansikte och hals).

Överkänslighet

Överkänslighet, inklusive kontakturtikaria, har förekommit hos patienter som behandlas med Staquis. Överkänslighet ska misstänkas vid svår pruritus, svullnad och erytem vid appliceringsstället eller på avstånd långt från detta. Om tecken och symtom på överkänslighet förekommer ska Staquis sättas ut omedelbart och lämplig behandling inledas.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 90 mg propylenglykol per gram salva.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Varken krisaborol eller dess två huvudmetaboliter förväntas orsaka läkemedelsinteraktioner genom induktion eller hämning av cytokrom P450 (CYP)-enzymer, baserat på *in vitro*- och *in vivo*-data (se avsnitt 5.2).

Baserat på *in vitro*-data kan samtidig administrering av Staquis och CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir) eller CYP1A2-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, fluvoxamin) öka systemiska koncentrationer av krisaborol (se avsnitt 5.2).

Staquis har inte undersökts i kombination med andra kutana läkemedel för behandling av lindrig till måttlig atopisk dermatit och samtidig applicering på samma hudområden rekommenderas inte. Mjukgörande medel kan användas på andra hudområden utan atopisk dermatit. Samtidig applicering av mjukgörande medel och Staquis på samma hudområden rekommenderas inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av krisaborol till gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Staquis under graviditet.

Amning

Djurstudier på mjölkutsöndringen efter topikal applicering har inte utförts. Staquis absorberas systemiskt. Det är inte känt om krisaborol, dess metaboliter eller hjälpämnen utsöndras i bröstmjolk efter topikal applicering av salvan, inte heller om salvan har någon effekt på mjölkproduktionen hos människa. Till följd av avsaknaden av kliniska data under amning går det inte att med bestämdhet fastställa risken med Staquis för ett barn som ammas. På grund av risken för biverkningar hos barn som ammas ska Staquis inte användas av kvinnor som ammar.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på han- och honrättor vid peroral administrering av krisaborol visade inte på några effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Staquis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är reaktioner vid appliceringsstället (6,0 %), inklusive smärta vid appliceringsstället, t.ex. svidande eller stickande (4,4 %). I allmänhet noterades smärta vid appliceringsstället i början av behandlingen, men den var övergående och gick tillbaka spontant.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna redovisas under rubriker enligt frekvens med den vanligaste först enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighet
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Kontakturtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Reaktioner vid appliceringsstället (t.ex. smärta vid appliceringsstället ¹ , pruritus vid appliceringsstället, dermatit vid appliceringsstället, erytem vid appliceringsstället, irritation vid appliceringsstället, urtikaria vid appliceringsstället)

¹Avser hudbesvär såsom svidande eller stickande smärta.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Överdosering efter kutan administrering är osannolik. Om för mycket salva har applicerats kan överskottet torkas bort.

Vid oavsiktlig exponering i ögon, munslemhinna eller intravaginalt, ska salvan noga torkas av och/eller sköljas bort med vatten (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, medel vid dermatit, exkl. kortikosteroider, ATC-kod: D11AH06

Verkningsmekanism

Krisaborol är en antiinflammatorisk bensoxaborolfosfodiesteras-4-hämmare (PDE4-hämmare) som minskar utsöndring av vissa cytokiner, såsom tumörnekrosfaktor- α (TNF- α), interleukiner (IL-2, IL-4, IL-5) samt interferon gamma (IFN- γ), och stärker hudbarriärens funktion uppmätt som transepidermal vätskeförlust (TEWL). Krisaborol applicerat på områden med atopisk dermatit på patienter minskar uttrycket av kemokiner associerade med atopisk inflammation inklusive CCL17, CCL18 och CCL22.

Klinisk effekt och säkerhet

Två randomiserade, dubbelblinda, vehikelkontrollerade multicenterprövningar med parallella grupper (prövning 1 och prövning 2), med identisk design, omfattade totalt 1 522 deltagare i åldern 2 till 79 år. 61,9 % av deltagarna var 2-11 år, 24,4 % av deltagarna var 12-17 år, 13,3 % av deltagarna var 18-64 år och 0,5 % av deltagarna var 65 år eller äldre. Antalet deltagare som var ≥ 18 år var begränsat. Den behandlingsbara kroppsytan varierade mellan 5 % och 95 % (medelvärde = 18,3 %, standardavvikelse [SD] = 17,8 % och 9,6 % av deltagarna hade en behandlingsbar kroppsytan på > 40 %). Prövningarna inkluderade inte tillräckligt många deltagare med en behandlingsbar kroppsytan på > 40 % för att fastställa säkerhet och effekt för Staquis i denna subpopulation. Vid baslinjen (sammanslagna studiedata) hade 38,5 % av deltagarna 2 poäng (lindrigt) på Investigator's Static Global Assessment (ISGA) och 61,5 % hade 3 poäng (måttligt) på ISGA, vid den totala bedömningen av atopisk dermatit (erytem, induration/papler samt vätskning/skorpbildning) på en svårighetsskala från 0 till 4.

I båda prövningarna randomiserades deltagarna i förhållandet 2:1 till att få Staquis eller vehikel applicerat två gånger dagligen i 28 dagar. Primärt effektmått var andelen deltagare som dag 29 hade uppnått ISGA-graden "läkt" (0 poäng) eller "nästan läkt" (1 poäng) med minst 2 graders förbättring från baslinjen, när man jämförde deltagare som behandlades med Staquis med deltagare som behandlades med vehikel. I båda prövningarna uppnåddes detta effektmått av en statistiskt signifikant större andel av deltagarna i Staquis-gruppen än i vehikel-gruppen.

Sekundära effektmått var andelen deltagare som dag 29 hade ISGA-grad "läkt" eller "nästan läkt" samt tid för att uppnå ISGA-graden "läkt" eller "nästan läkt" med minst 2 graders förbättring från baslinjen.

Säkerhet och effekt för Staquis på känsliga hudområden (såsom ansikte och hals) jämfört med icke-känsliga hudområden (såsom armar och ben) bedömdes inte var för sig i de tre kliniska prövningarna.

Effektnesultat i de två prövningarna sammanfattas i Tabell 2 och 3. Kaplan-Meier-diagram över tid till ISGA-poäng "läkt" eller "nästan läkt" med minst 2 graders förbättring från baslinjen visas i Figur 1 och 2. P-värden från log-rank-test för båda prövningarna var < 0,001.

Tabell 2: Effektnesultat hos deltagare med lätt till måttlig atopisk dermatit

	Prövning 1		Prövning 2	
	Staquis (N = 503)	Vehikel (N = 256)	Staquis (N = 513)	Vehikel (N = 250)
ISGA-poäng för "läkt" eller "nästan läkt" vid dag 29 med minst 2 graders förbättring från baslinjen	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-värde	0,038 ^b		<0,001 ^b	
ISGA-poäng för "läkt" eller "nästan läkt" vid 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-värde	0,005 ^b		<0,001 ^b	

^a Konfidensintervall (KI) från normal approximation.

^b p-värde från test med logistisk regression (enligt Firth) med faktorer i behandlingsgruppen och analyscentrum efter justering för multipel imputering.

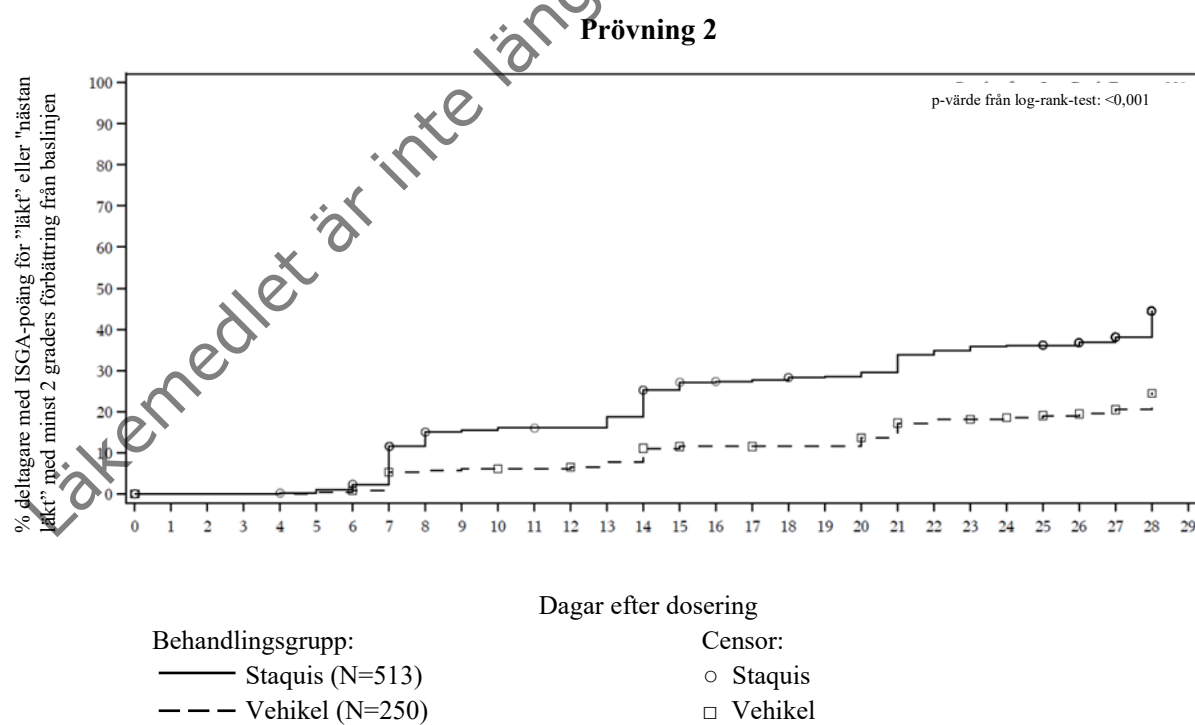
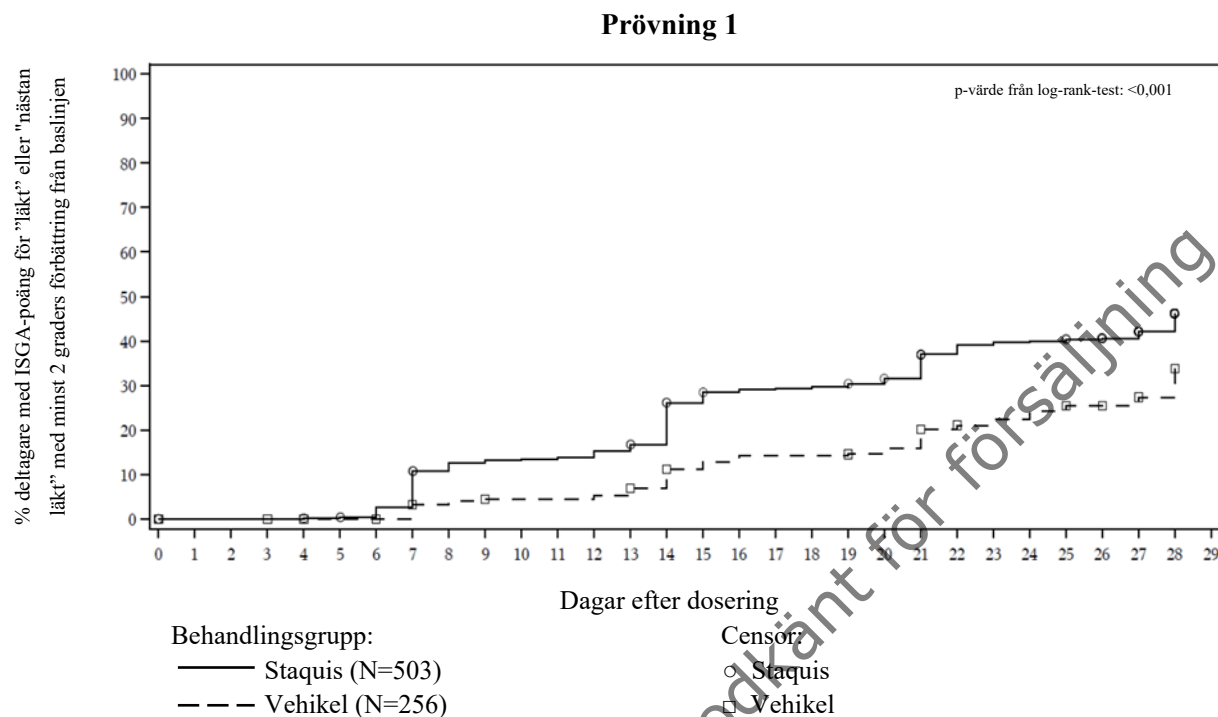
Tabell 3: Post-hoc effektnesultat hos deltagare med mild till måttlig atopisk dermatit med påverkan på ≤ 40% av kroppsytan

	Prövning 1		Prövning 2	
	Staquis (N = 446)	Vehikel (N = 231)	Staquis (N = 465)	Vehikel (N = 234)
ISGA-poäng för "läkt" eller "nästan läkt" med minst 2 graders förbättring från baslinjen vid 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-värde	0,022 ^b		<0,0001 ^b	
ISGA för "läkt" eller "nästan läkt" vid 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-värde	0,0041 ^b		<0,0001 ^b	

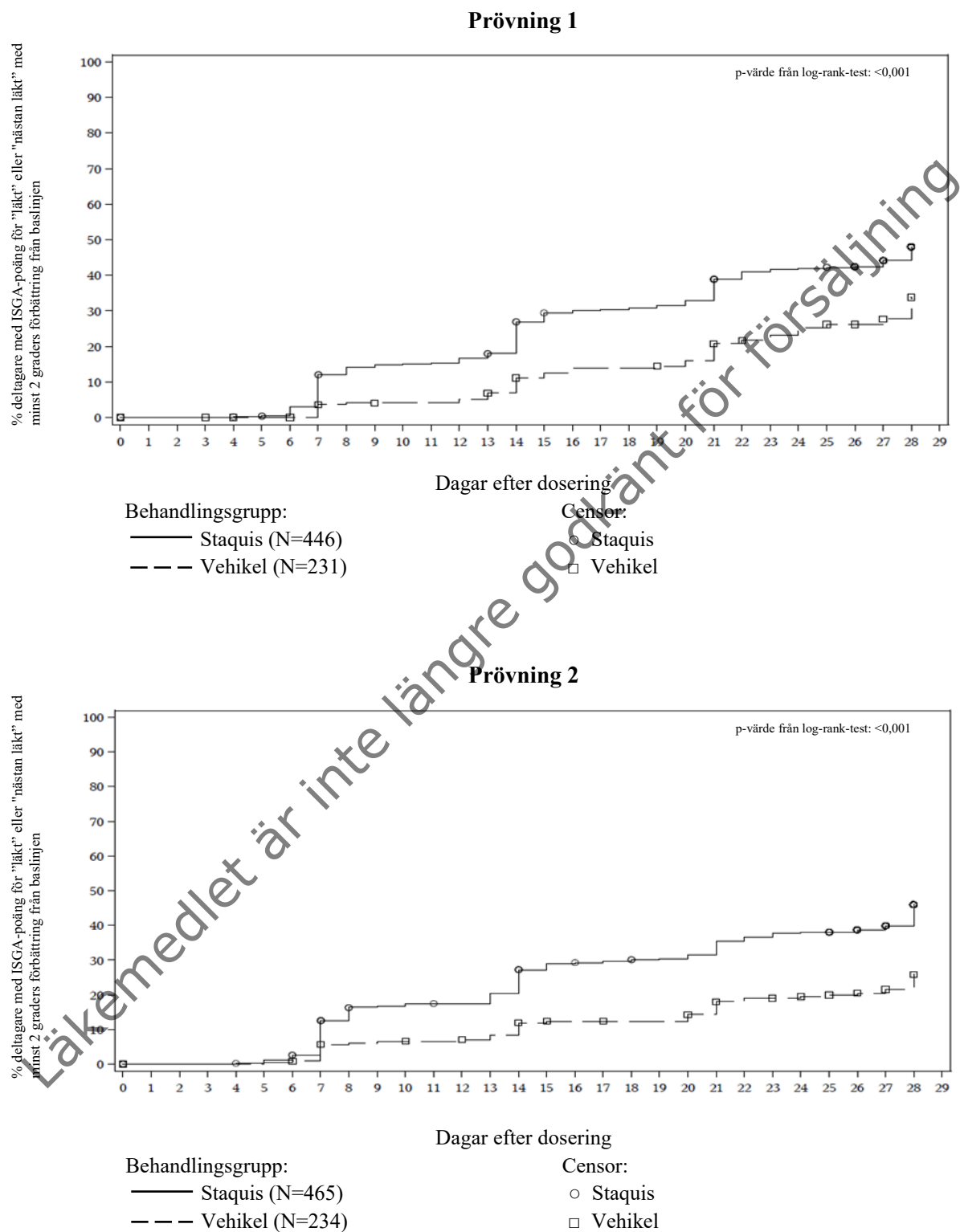
^a Konfidensintervall (KI) från normal approximation.

^b p-värde från test med logistisk regression (enligt Firth) med faktorer i behandlingsgruppen och analyscentrum efter justering

Figur 1: Kaplan-Meier-diagram över tid till ISGA-poäng för "läkt" eller "nästan läkt" med minst 2 graders förbättring från baslinjen för deltagare med mild till måttlig atopisk dermatit



Figur 2: Post-hoc Kaplan-Meier-diagram över tid till ISGA-poäng för "läkt" eller "nästan läkt" med minst 2 graders förbättring från baslinjen för deltagare med mild till måttlig atopisk dermatit med påverkan på $\leq 40\%$ av kroppsytan



Poolade primära effektnätresultat per etnisk grupp sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4: Sammanfattning av deltagare som uppnådde ISGA-poäng för "läkt" eller "nästan läkt" med minst 2 graders förbättring från baslinjen dag 29, per etnisk grupp – poolat resultat av prövning 1 och 2

Etnisk grupp	Staquis (N = 1016)		Vehikel (N = 506)	
	n	Frekvens	n	Frekvens
Infödda Nordamerika och Alaska	11	18,0 %	5	0,0 %
Asiater	52	17,7 %	27	13,4 %
Svarta eller afro-amerikaner	285	32,1 %	139	24,6 %
Infödda Hawaii och andra Stilla-havsöar	7	42,9 %	8	17,0 %
Kaukasier	617	33,5 %	306	22,3 %
Övriga	44	31,9 %	21	16,3 %

N = antal deltagare i respektive behandlingsgrupp

n = antal deltagare i respektive undergruppskategori redovisat per behandlingsgrupp

I en öppen, långsiktig multicenterprövning med en studiearm med avseende på säkerhet (Prövning 3), deltog totalt 517 deltagare i åldern 2 till 72 år (59,6 % av deltagarna var 2-11 år, 28,2 % var 12-17 år, 11,8 % var 18-64 år och 0,4 % var 65 år eller äldre) som hade en behandlingsbar kroppsytta (BSA) på mellan 5 % och 95 %. Lämpliga att delta var försökspersoner vid deltagande prövningsställen (en undergrupp av de prövningsställen som deltog i prövning 1 och 2) som genomfört prövning 1 eller 2 utan säkerhetsproblem som förhindrade fortsatt behandling med Staquis.

Försökspersonerna deltog i studien i behandlingsomgångar om 28 dagar i upp till 48 veckor. Försökspersonerna fick Staquis i olika antal behandlingsomgångar intermittent baserat på sjukdomens svårighetsgrad, fastställt med hjälp av ISGA vid inledningen av varje 28-dagars behandlingsomgång. De fick öppen behandling med Staquis två gånger dagligen (med behandling när ISGA var "lindrig" eller värre ≥ 2) eller ingen behandling (utan behandling när ISGA var "läkt" [0] eller "nästan läkt" [1]). Om en försökspersons ISGA inte förbättrats efter tre behandlingsomgångar i följd med Staquis avslutades dennes deltagande i studien.

I prövning 3 användes inget effektmått för läkemedlets effektivitet: Staquis effektivitet baserat på ISGA bestämde omfattningen av den intermittenta användningen av Staquis i upp till 48 veckor. Totalt fick försökspersonerna i genomsnitt 6,2 behandlingsomgångar (av 13 möjliga behandlingsomgångar, inräknat 28-dagarsbehandlingen i prövning 1 eller 2). Genomsnittligt antal behandlingsomgångar i följd var 3,6 och genomsnittligt antal omgångar i följd utan behandling var 2,5.

QT-studieresultat

Resultat från en grundlig QT-studie där Staquis applicerades på 60 % av kroppsytan hos friska frivilliga visade inte på QT-förlängning. Även om de friska frivilliga hade lägre koncentrationer av krisaborol jämfört med patienter med atopisk dermatit, identifierades inga effekter på hjärtat, inklusive förlängning av QT-intervall, vid kliniska studier med Staquis.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Staquis för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av atopisk dermatit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken (PK) för Staquis undersöktes hos 33 pediatrika försökspersoner i åldern 2 till 17 år med lindrig till måttlig atopisk dermatit och en genomsnittlig $\pm$ SD engagerad kroppsytta (BSA) på 49 ± 20 % (intervall 27 % till 92 %). I denna studie applicerade deltagarna cirka 3 mg/cm² Staquis salva (dosintervall cirka 6 g till 30 g per applicering) två gånger dagligen i 8 dagar. Samtliga deltagare hade mätbara plasmakoncentrationer. Genomsnittlig $\pm$ SD maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) och area under kurvan koncentration–tid från 0 till 12 timmar efter dosen (AUC_{0-12}) för krisaborol dag 8 var 127 ± 196 ng/ml respektive $949 \pm 1\,240$ ng*h/ml. Systemiska koncentrationer av krisaborol hade uppnått steady state dag vid 8. Baserat på kvoten för AUC_{0-12} mellan dag 8 och dag 1 var genomsnittlig ackumuleringsfaktor för krisaborol 1,9. Systemisk exponering ($C_{\max}$ och AUC_{0-12}) för krisaborol och dess huvudmetaboliter ökade med ökande % behandlad kroppsytta.

Studierna genomfördes med en annan formulering av krisaborol som, till skillnad från Staquis, innehöll butylhydroxitoluen (BHT). *In vitro* permeation testing (IVPT) genomfördes på oskadad hud för att ge stöd för terapeutisk ekvivalens mellan formuleringarna med och utan BHT. Trots att resultaten inte var entydiga och varierade mycket, förväntas inte en eventuell något ökad permeabilitet påverka nytta-riskprofilen för produkten i någon kliniskt relevant utsträckning hos patienter med påverkan på upp till 40 % av kroppsytan.

Distribution

Baserat på en *in vitro*-studie är krisaborol till 97 % bundet till humana plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Krisaborol genomgår en omfattande metabolism till inaktiva metaboliter. Huvudmetaboliten 5-(4-cyanofenoxi)-2-hydroxyl-bensylalkohol (metabolit 1) bildas via flera CYP-enzymers såsom CYP3A4, CYP1A2 samt hydrolys. Denna metabolit metaboliseras sedan vidare till nedströms-metaboliter, bland vilka 5-(4-cyanofenoxi)-2-hydroxylbensoesyra (metabolit 2), bildad genom oxidering, också är en huvudmetabolit. Farmakokinetiken för metabolit 1 och 2 analyserades i den PK-studie som beskrivs ovan och den systemiska koncentrationen låg vid eller nära steady state dag 8. Baserat på kvoten för AUC_{0-12} mellan dag 8 och dag 1 hade metabolit 1 och 2 en genomsnittlig ackumuleringsfaktor på 1,7 respektive 6,3. Genomsnittlig $\pm$ SD $C_{\max}$ för metabolit 2 var dag 8 $1\,850 \pm 1\,830$ ng/ml och genomsnittlig $\pm$ SD AUC_{0-12} var $18\,200 \pm 18\,100$ ng*h/ml. Renal utsöndring av metaboliter är den främsta elimineringsvägen. Cirka 25 % av den radioaktivt märkta dosen absorberades och utsöndrades huvudsakligen i urinen.

Läkemedelsinteraktioner

Möjlig inverkan av krisaborol på andra läkemedels farmakokinetik

In vitro-studier på humana levermikrosomer visade att krisaborol eller metabolit 1, under klinisk användning, inte förväntas hämma CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 eller 3A4.

In vitro-studier på humana levermikrosomer avseende metabolit 2 visade att den inte hämmade aktiviteten hos CYP2C19, 2D6 eller 3A4, var en svag hämmare av CYP1A2 och 2B6 och en måttlig hämmare av CYP2C8 och 2C9. Det känsligaste enzymet, CYP2C9, undersöktes ytterligare i en klinisk prövning där man använde warfarin som CYP2C9-substrat. Resultatet av den studien visade inte på någon potential för läkemedelsinteraktioner.

In vitro-studier tyder på att krisaborol och metabolit 1 och 2 inte förväntas inducera CYP-enzymers under kliniska förhållanden.

Baserat på *in vitro*-data metaboliseras krisaborol till viss del (<30 %) via CYP3A4 och CYP1A2. Samtidig administrering av Staquis och potenta CYP3A4- eller CYP1A2-hämmare kan leda till ökad systemisk exponering för krisaborol.

In vitro-studier visade att krisaborol och metabolit 1 inte hämmade aktiviteten hos uridindifosfat (UDP)-glukuronosyltransferas (UGT) 1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 eller 2B15. Metabolit 2 hämmade inte UGT1A4, 1A6, 2B7 eller 2B15. Metabolit 2 uppvisade en svag hämning av UGT1A1, dock förväntas inte några signifikanta läkemedelsinteraktioner mellan krisaborol (och dess metaboliter) och UGT1A1-substrat vid terapeutiska koncentrationer. Metabolit 2 uppvisade en måttlig hämning av UGT1A9 och kan leda till en måttlig ökning av koncentrationen av känsliga UGT1A9-substrat, t.ex. propofol. Någon kliniskt relevant interaktion mellan metabolit 2 och propofol förväntas inte på grund av doseringen och administreringssättet för propofol (intravenös infusion eller injektion med titrering till klinisk effekt för att uppnå anestesi eller sedering). Inga läkemedelsinteraktionsstudier med känsliga UGT1A9-substrat har utförts.

In vitro-studier visar att krisaborol samt metabolit 1 och 2, under klinisk användning, inte förväntas orsaka några kliniskt signifikanta interaktioner med substrat till transportproteiner såsom P-glykoprotein, bröstcancerresistensprotein (BCRP) och organiska anjon- eller kationtransportörer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data från *in vitro*- och *in vivo*-studier med orala och kutana administreringsvägar visar inte på några särskilda risker för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, juvenil toxicitet, och effekter på reproduktion och utveckling.

En läkemedelsrelaterad förhöjd incidens av benigna granulär-cellstumörer i uterus samt cervix och vagina (kombinerat) noterades hos honråttor som behandlades med krisaborol i orala doser som var ungefär dubbelt så höga som den genomsnittliga systemiska exponeringen hos människa vid maximal användning. Den kliniska relevansen av detta fynd är inte känd, men med tanke på tumörtypen och dess godartade status hos en enstaka djurart och endast ett kön, anses relevansen för människa vara låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vaselin, vitt
Propylenglykol (E 1520)
Glycerolmonostearat 40-55 (typ I)
Paraffin, fast
Natriumkalciumedetat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnandet av tuben: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Tillslut tuben väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerskiktad laminattub med mynning av högdensitetspolyeten med avdragbar försegling, samt vitt polypropenlock. Tubens yttre lager består av sju skikt (lågdensitetspolyeten, vit högdensitetspolyeten, högdensitetspolyeten, lågdensitetspolyeten, etylenakrylsyra, folie, samt etylenakrylsyra). Innerskiktet består av linjär lågdensitetspolyeten.

Tuber om 2,5 g, 30 g, 60 g och 100 g. Sex tuber per kartong för 2,5 g-tuber. En tub per kartong för 30 g-, 60 g- och 100 g-tuber.

Eventuellt kommer inte alla tubstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMIDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

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

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Staquis 20 mg/g salva
krisaborol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 g salva innehåller 20 mg krisaborol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vaselin (vitt), propylenglykol (E 1520), glycerolmonostearat 40-55 (typ I), paraffin (fast), natriumkalciumedetat.

Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Salva

6 tuber (2,5 g)

1 tub (30 g)

1 tub (60 g)

1 tub (100 g)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För användning på huden.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Tillslut tuben väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1421/001	6 tuber (2,5 g)
EU/1/19/1421/002	1 tub (30 g)
EU/1/19/1421/003	1 tub (60 g)
EU/1/19/1421/004	1 tub (100 g)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Staquis

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**TUB (30 g, 60 g, 100 g)****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Staquis 20 mg/g salva
krisaborol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 g salva innehåller 20 mg krisaborol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vaselin (vitt), paraffin (fast), E 1520, glycerolmonostearat, natriumkalciumedetat.

Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Salva

30 g
60 g
100 g

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För användning på huden.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Tillslut tuben väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Europe MA EEIG

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**TUB (2,5 g)****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Staquis 20 mg/g salva
krisaborol
För användning på huden.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 g

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Staquis 20 mg/g salva krisaborol

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Staquis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Staquis
3. Hur du använder Staquis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Staquis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Staquis är och vad det används för

Staquis innehåller den aktiva substansen krisaborol. Staquis används på huden för att behandla symtomen på lindrig till måttlig atopisk dermatit hos vuxna och barn från 2 års ålder. Atopisk dermatit, även kallat atopiskt eksem, orsakar inflammation, rodnad, klåda, torrhet och förtjockning av huden hos personer som är benägna att få allergi. Salvan ska inte användas på mer än 40 % av kroppsytan.

Krisaborol, den aktiva substansen i Staquis, antas verka genom att minska inflammationen och vissa av effekterna i immunsystemet (kroppens försvarssystem).

2. Vad du behöver veta innan du använder Staquis

Använd inte Staquis

- om du är allergisk mot krisaborol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Staquis.

Staquis ska inte användas i ögonen, munnen eller vagina. Var därför försiktig så att du inte får salva på dessa områden. Om du av misstag skulle få salva på dessa områden, ska den torkas av noga och/eller sköljas av med vatten.

Sluta omedelbart att använda Staquis och uppsök läkare om du får en allergisk reaktion. Symtomen är nässelutslag, klåda, svullnad och kraftig rodnad.

Hudreaktioner på de områden där läkemedlet appliceras, t.ex. svidande eller stickande känsla, förekommer mer sannolikt på känsliga hudområden som ansikte och hals.

Barn

Staqis har inte studerats hos barn under 2 år och ska därför inte användas till denna åldersgrupp. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Andra läkemedel och Staquis

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka nivåerna av Staquis i kroppen. Tala om för läkaren om du tar något läkemedel som innehåller följande aktiva substanser:

- ketokonazol, itrakonazol (används för behandling av svampinfektioner)
- erytromycin, klaritromycin, ciprofloxacin (används för behandling av infektioner)
- ritonavir (används för behandling av HIV)
- fluvoxamin (används för behandling av depression).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Effekten av detta läkemedel på gravida kvinnor är inte känd – använd därför inte Staquis under graviditet, såvida du inte har kontrollerat med läkaren att du kan använda det.

Det är inte känt om Staquis passerar över i bröstmjölken efter att det applicerats på huden. Effekterna av detta läkemedel på barn som ammas är inte kända – använd därför inte Staquis om du ammar eller planerar att amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Staqis har sannolikt inte någon effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Staqis innehåller propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 90 mg propylenglykol per gram salva.

3. Hur du använder Staquis

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning för vuxna

- Applicera ett lager salva två gånger dagligen på de påverkade hudområdena.
- Detta läkemedel kan användas på alla hudområden utom i hårbotten.
- Salvan ska endast användas på upp till 40 % av kroppsytan.
- Detta läkemedel är endast avsett för användning på huden.
- Tvätta händerna när du har applicerat detta läkemedel, såvida det inte är händerna som du behandlar. Om någon annan applicerar salvan på dig, ska den personen tvätta händerna efteråt.

Detta läkemedel kan användas två gånger dagligen i upp till 4 veckor per behandlingsomgång. Läkaren kan ge instruktion om att du kan ta flera behandlingsomgångar, om din atopiska dermatit inte kan hållas under kontroll eller sprider sig till nya områden. Du ska dock inte applicera salvan på mer än 40 % av kroppsytan. Om din atopiska dermatit inte har försvunnit efter 12 veckors behandling eller om den blir värre, ska du sluta ta läkemedlet och söka läkare.

Fuktgivande (mjukgörande) produkter kan användas på de hudområden där du inte applicerar Staquis. Använd inte andra lokalt verkande läkemedel (såsom salvor, krämer eller lotioner) på de hudområden där du applicerar Staquis utan att först fråga läkaren.

Användning för barn och ungdomar

För barn från 2 års ålder och för ungdomar gäller samma instruktioner för användning som för vuxna.

Om du har använt för stor mängd av Staquis

Om du har applicerat för mycket Staquis ska överskottet torkas bort.

Om du har glömt att använda Staquis

Om du har glömt att applicera salvan vid den planerade tiden, gör det så snart du kommer ihåg det och fortsätt sedan med det vanliga behandlingsschemat.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner kan förekomma i mindre vanliga fall. Allergiska reaktioner inkluderar svåra symtom såsom:

- nässelutslag
- klåda
- svullnad
- rodnad.

Om du får en allergisk reaktion ska du omedelbart sluta använda detta läkemedel och tala med läkare eller apotekspersonal.

Andra biverkningar kan innefatta:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Hudreaktioner där läkemedlet appliceras såsom smärta (svidande eller stickande), klåda, utslag, rodnad, irritation och nässelutslag.

Den vanligaste hudreaktionen, smärta (svidande eller stickande), är oftast lätt till måttlig och försvinner i regel när salvan applicerats några gånger.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Allergiska reaktioner; omfattar svåra symtom med nässelutslag, klåda, svullnad och rodnad.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Staquis ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på tuben och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

När tuben har öppnats, ska den användas inom 1 år.

Tillslut tuben väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är krisaborol.
1 g salva innehåller 20 mg krisaborol.
- Övriga innehållsämnen är vaselin (vitt), propylenglykol (E 1520, se avsnitt 2), glycerolmonostearat 40-55 (typ I), paraffin (fast), natriumkalciumedetat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Staquis är en vit till benvit salva. Den finns i laminattuber om 2,5 g, 30 g, 60 g och 100 g. Kartongen med 2,5 g-tuber innehåller sex tuber. Kartongerna med 30 g-, 60 g- och 100 g-tuber innehåller en tub per kartong. Eventuellt kommer inte alla tubstorlekar att marknadsföras.

Varje tub har en mynning med avdragbar försegling och ett vitt polypropenlock.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.