

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Qvaya 1 mg/ml kutan emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml kutan emulsion innehåller 1 mg takrolimus som takrolimusmonohydrat.

Hjälpämne med känd effekt

200 mg pentylenglykol/ml kutan emulsion

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kutan emulsion

Klar, gulaktig vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Qvaya är avsett för vuxna för korttidsbehandling av mild till måttlig psoriasis i hårbotten (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Qvaya ska initieras av läkare med erfarenhet av diagnosticering och behandling av psoriasis.

Dosering

De drabbade delarna av hårbotten ska behandlas med Qvaya under 8 veckor, två gånger dagligen (morgon och kväll) med 12 timmars mellanrum mellan de två doserna (se avsnitt 4.4).

Äldre

Inga specifika studier har utförts på äldre. Den samlade kliniska erfarenheten från denna patientpopulation tyder dock på att dosjustering inte är nödvändig.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Qvaya för barn och ungdomar upp till 18 år med psoriasis i hårbotten har inte fastställts.

Administreringsätt

Qvaya appliceras som ett tunt lager på drabbade områden i hårbotten.

Flaskan ska skakas väl före användning.

Emulsionen appliceras antingen direkt med droppinsatsen och fördelas därefter med fingertoppen, eller vid behov, appliceras först på fingertoppen och fördelas därefter på drabbade områden i hårbotten. Kontakt med ansiktet ska undvikas. Emulsionen ska inte appliceras under ocklusion, eftersom detta administreringsätt inte har studerats på patienter (se avsnitt 4.4). Patienterna ska tvätta händerna efter applicering.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Exponering av huden för solljus bör minimeras och användning av ultraviolett (UV) strålning från solarium, behandling med UVB eller UVA i kombination med psoralener (PUVA) bör undvikas under användning av Qvaya (se avsnitt 5.3). Läkare bör upplysa patienterna om lämpliga sätt att skydda sig mot solen, såsom minimering av tiden i solen, användning av solskyddsprodukter och att täcka huden med lämpliga kläder. Qvaya ska inte appliceras på lesioner som bedöms vara potentiellt maligna eller pre-maligna. Utveckling av en ny förändring, som skiljer sig från tidigare psoriasislesioner i ett behandlingsområde, bör undersökas av läkare.

Användning av takrolimus kutan emulsion rekommenderas inte till patienter med en defekt hudbarriär, t.ex. Nethertons syndrom, lamellär iktyos, generell erythrodermi, pyoderma gangraenosum eller kutan GvH-sjukdom (Graft versus Host). Dessa hudtillstånd kan öka systemisk absorption av takrolimus. Efter marknadsintroduktion har fall med förhöjda nivåer av takrolimus i blodet rapporterats vid dessa tillstånd. Qvaya ska inte användas till patienter med medfödda eller förvärvade immunbristsjukdomar eller till patienter som får behandling som leder till immunsuppression.

Qvaya innehåller den aktiva substansen takrolimus, en kalcineurinhämmare. Hos transplantationspatienter har långvarig systemisk exponering för intensiv immunsuppression efter systemisk administrering av kalcineurinhämmare associerats med en ökad risk att utveckla lymfom och hudmaligniteter. Patienter med psoriasis i hårbotten som får behandling med Qvaya har inte funnits ha signifikanta systemiska nivåer av takrolimus och betydelsen av lokal immunsuppression är okänd. Baserat på resultaten av långtidsstudier och erfarenhet av andra lokala takrolimusberedningar har ingen koppling mellan takrolimusbehandling och utveckling av maligniteter bekräftats, men inga definitiva slutsatser kan dras. Takrolimus kutan emulsion ska användas med den lägsta frekvensen under kortast möjliga tid, utifrån läkarens bedömning av det kliniska tillståndet (se avsnitt 4.2).

Begränsningar av kliniska data vid psoriasis

Det finns ingen kliniska data om behandling med Qvaya längre tid än 8 veckor.

Det finns inga data från kliniska studier med avseende på:

- varaktighet av remission/svar
- recidiv och rebound efter avslutad behandling om 8 veckor
- effekt av upprepade behandlingskuror.

Lymfadenopati rapporterades som mindre vanlig (0,8 %) i kliniska studier med andra lokala takrolimusberedningar. Majoriteten av dessa fall var relaterade till infektioner (hud, andningsvägar, tänder) och försvann med lämplig antibiotikabehandling. Förekomst av lymfadenopati vid initiering av behandling ska undersökas och hållas under uppsikt. Vid ihållande lymfadenopati ska dess orsak undersökas. Vid avsaknad av tydlig orsak till lymfadenopati eller vid förekomst av akut körtelfeber ska utsättning av Qvaya övervägas. Patienter som utvecklar lymfadenopati under behandling ska övervakas för att säkerställa att lymfadenopatin går tillbaka.

Patienter med psoriasis är predisponerade för ytliga hudinfektioner. Takrolimus har inte utvärderats med avseende på effekt och säkerhet vid behandling av infekterad psoriasis. Innan behandling med Qvaya påbörjas ska kliniska infektioner på de ställen som ska behandlas vara utläkta. Behandling med Qvaya är associerad med en ökad risk för follikulit och herpesvirusinfektioner (herpes simplex-dermatit [eczema herpeticum], herpes simplex [munsår], Kaposi varicelliforma-eruption (se avsnitt 4.8). Vid förekomst av dessa infektioner ska risk/nytta-förhållandet med användningen av Qvaya utvärderas.

Mjukgörande medel ska inte appliceras på samma område inom 2 timmar före eller efter applicering av Qvaya. Samtidig användning av andra hudpreparat har inte utvärderats. Erfarenhet av samtidig användning av systemiska steroider eller immunsuppressiva medel saknas.

Försiktighet ska iakttas för att undvika kontakt med ögon och slemhinnor. Vid oavsiktlig applicering på dessa områden ska den kutana emulsionen torkas bort noggrant och sköljas bort med rikligt med vatten.

Användning av Qvaya under ocklusion har inte studerats hos patienter. Ocklusionsförband rekommenderas inte.

Liksom för alla topikala läkemedel ska patienterna tvätta händerna efter applicering. Händerna ska torkas av med en pappershandduk före handtvätt. Pappershandduken ska kasseras som restavfall.

Takrolimus genomgår omfattande metabolism i levern och även om blodkoncentrationerna efter lokal behandling är försumbara, ska den kutana emulsionen användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Varningar om hjälpämnen

Qvaya innehåller hjälpämnet pentylenglykol, vilket kan orsaka ögonirritation om den kutana emulsionen oavsiktligt kommer i kontakt med ögonen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsstudier med topikala läkemedel har inte utförts med takrolimus kutan emulsion.

Takrolimus metaboliseras inte i huden hos människa, vilket tyder på att det inte finns någon risk för perkutana interaktioner som skulle kunna påverka metabolismen av takrolimus.

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via levercytokrom P450 3A4 (CYP3A). Systemisk exponering efter lokal applicering av takrolimus kutan emulsion är låg (< 1,0 ng/ml) och påverkas sannolikt inte av samtidig användning av substanser som är kända för att vara hämmare av CYP3A4. Sannolikheten för interaktioner kan dock inte uteslutas och samtidig systemisk administrering av kända CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, itraconazol, ketokonazol och diltiazem) till patienter med utbredd och/eller erytrodermisk sjukdom ska ske med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från användning av takrolimus hos gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk administrering (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd.

Qvaya ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Humanadata visar att takrolimus utsöndras i bröstmjolk efter systemisk administrering. Även om kliniska data har visat att systemisk exponering efter applicering av takrolimus kutan emulsion är låg, rekommenderas inte amning under behandling med Qvaya.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av takrolimus på human fertilitet.

Vid systemisk administrering av takrolimus i djurstudier observerades en negativ effekt på fertiliteten hos hanar (se avsnitt 5.3). Relevansen för människa är försumbar på grund av den låga systemiska exponeringen efter applicering av takrolimus kutan emulsion.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

I kliniska studier med takrolimusberedningar var frekvensen patienter med hudirritation 50 %. I kliniska studier med Qvaya upplevde cirka 20 % av patienterna någon typ av hudirritation vid appliceringsstället. Brännande känsla och klåda var vanliga och var vanligtvis milda till måttliga i svårighetsgrad och tenderade att gå tillbaka inom en eller två veckor efter behandlingsstart. Erytem var en vanlig hudbiverkning. Värmekänsla, smärta, parestesi och utslag vid appliceringsstället var också vanligt förekommande. Alkoholintolerans (ansiktsrodnad eller hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck) var vanligt.

I studien med Qvaya noterades även 2 fall av diffus alopeci.

Patienter kan löpa en ökad risk för follikulit, akne och herpesvirusinfektioner.

Biverkningar med misstänkt samband med behandling anges nedan efter klassificering av organsystem. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Lokal hudinfektion oavsett specifik orsak, inklusive men inte begränsat till eczema herpeticum, follikulit, herpes simplex, herpesvirusinfektion, Kaposi varicelliforma- eruption*		Herpesinfektion i ögat*
Metabolism och nutrition		Alkoholintolerans (ansiktsrodnad eller hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck)		
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesier och dysestesier (hyperestesi, brännande känsla)		
Hud och subkutan vävnad		Klåda, diffus alopeci	Akne*	Rosacea*, lentigo*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Brännande känsla vid appliceringsstället, klåda vid appliceringsstället	Värme med appliceringsstället, erytem vid appliceringsstället, smärta vid appliceringsstället, irritation vid appliceringsstället, parestesi vid appliceringsstället, utslag vid appliceringsstället		Ödem vid appliceringsstället*
Undersökningar				Förhöjd läkemedelsnivå* (se avsnitt 4.4)

* Biverkningen har rapporterats efter marknadsintroduktion

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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser efter lokal administrering är osannolik och begränsad till gravt nedsatt hudbarriär eller applicering under ocklusion. Om den rekommenderade dosen överskrids signifikant ska emulsionen tas bort från huden med en pappershandduk. Pappershandduken ska kasseras som restavfall.

Vid oralt intag kan allmänna stödjande åtgärder vara lämpliga. Dessa kan inkludera övervakning av vitala tecken och observation av klinisk status.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid dermatit, exkl. kortikosteroider

ATC-kod: D11AH01

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Takrolimus binder till en specifik, intracellulär receptor, en immunofilin som kallas FK506-bindande protein (FKBP) som hämmar aktiviteten av en fosfatas (kalcineurin), som slutligen orsakar en hämning av transkription av interleukin-2 (IL-2)-genen, vilket leder till hämning av T-lymfocytsvaret.

Via dess bindning till FKBP12 hämmar takrolimus kalciumberoende signalöverföringsvägar i T-celler, vilket därmed förhindrar transkriptionen och syntesen av olika interleukiner, t.ex. IL-23 och IL-17 och andra cytokiner t.ex. GM-CSF, TNF- α och IFN- γ . Inflammationsvägarna IL-23/IL-17 bedömdes som centrala för patogenesen av psoriasis.

In vitro, i Langerhans celler isolerade från normal human hud, minskar takrolimus aktiviteten mot T-celler. Takrolimus har också visat sig hämma frisättningen av inflammatoriska mediatorer från mastceller, basofiler och eosinofiler i huden.

Plack i psoriasishud utgör en stor barriär för penetration av läkemedel. Qvaya är en mikroemulsion som använder en hydrofil bärare för takrolimus för att öka hudpenetration genom det förtjockade stratum corneum vid psoriasisplack för att nå lymfocyterna som finns i dermis.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Qvaya bedömdes i en prospektiv, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie hos patienter med mild till svår psoriasis i hårbotten (s-IGA 2-4). Patienterna applicerade ett tunt lager av antingen Qvaya eller placebo på drabbade områden två gånger dagligen. Efter 8 veckors behandling var andelen patienter som nådde s-IGA 0-1 28,6 % (95 % KI: [17,42; 39,73]) i gruppen som fick Qvaya (N = 63) och 12,7 % (95 % KI: [4,48; 20,92]) i gruppen som fick placebo (N = 63). Incidensen av biverkningar var likartad i de två behandlingsgrupperna. Den vanligaste rapporterade biverkningen var hudklåda.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kliniska data visar att takrolimuskoncentrationer i systemisk cirkulation efter lokal administrering av Qvaya är försumbara och, när de är mätbara, övergående.

Absorption

Data från en farmakokinetisk studie inkluderad i fas III-studien (se avsnitt 5.1) indikerar att det förekommer ringa eller ingen exponering för takrolimus efter en lokal engångsapplicering eller upprepad lokal applicering av takrolimus kutan emulsion. Takrolimuskoncentrationerna var < 1 ng/ml för alla analyserade blodprover.

Måldalkoncentrationer för systemisk immunsuppression för oralt takrolimus är 5-20 ng/ml hos transplantationspatienter. De flesta patienter med atopisk dermatit (vuxna och barn) behandlade med engångsapplicering eller upprepad applicering av takrolimus salva (0,03-0,1 %) och spädbarn från 5 månaders ålder behandlade med takrolimus salva (0,03 %) hade blodkoncentrationer < 1,0 ng/ml. När blodkoncentrationer över 1,0 ng/ml observerades var de övergående. Systemisk exponering ökar vid större behandlingsområden. Men både omfattningen och frekvensen av lokal absorption av takrolimus minskar när huden läker. Hos både vuxna och barn med en genomsnittlig behandlad kroppsyta på 50 % är systemisk exponering (d.v.s. AUC) för takrolimus från takrolimus salva cirka 30 gånger lägre än den som ses vid orala immunsuppressiva doser hos njur- och levertransplanterade patienter. Den lägsta blodkoncentrationen av takrolimus vid vilken systemisk effekt kan observeras är okänd.

Det finnas inga tecken på systemisk ackumulering av takrolimus hos patienter (vuxna och barn) behandlade under längre perioder (upp till ett år) med takrolimus salva.

Distribution

Eftersom systemisk exponering är låg med takrolimus kutan emulsion, anses den höga bindningen av takrolimus (> 98,8 %) till plasmaproteiner inte vara kliniskt relevant.

Efter lokal applicering av takrolimus kutan emulsion distribueras takrolimus selektivt till huden med minimal diffusion till den systemiska cirkulationen.

Metabolism

Metabolism av takrolimus i human hud kunde inte detekteras. Systemiskt tillgängligt takrolimus genomgår omfattande metabolism i levern via CYP3A4 och 3A5.

Eliminering

Vid intravenös administrering har takrolimus visat sig ha en låg clearance. Genomsnittlig total kroppsclearance är cirka 2,25 l/timme. Leverclearance av systemiskt tillgängligt takrolimus kan vara nedsatt hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är potenta hämmare av CYP3A4 och 3A5.

Efter upprepad lokal applicering av takrolimus salva uppskattades den genomsnittliga halveringstiden för takrolimus vara 75 timmar för vuxna och 65 timmar för barn.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för takrolimus efter topikal applicering liknar den som rapporterats hos vuxna, med minimal systemisk exponering och inga tecken på ackumulering (se ovan).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet och lokal tolerans

Inga tecken på irriterande eller vaskulär aktiv effekt av takrolimus kutan emulsion sågs i HET-CAM (hen's egg test chorioallantoic membrane).

Upprepad lokal administrering av takrolimus salva (en annan lokal takrolimusberedning) eller vehikel av salva till råtta, kanin och minigris var associerad med lätta hudförändringar såsom erytem, ödem och papler. Lokal långtidsbehandling av råtta med takrolimus ledde till systemisk toxicitet inklusive förändringar i njurar, pankreas, ögon och nervsystem. Förändringarna orsakades av hög systemisk exponering hos gnagare som en följd av hög transdermal absorption av takrolimus. Något lägre viktökning hos honor var den enda systemiska förändring som observerades hos minigris vid höga salvkoncentrationer (3 %). Kanin visade sig vara särskilt känslig för intravenös administrering av takrolimus och reversibla kardiotoxiska effekter observerades.

Mutagenicitet

In vitro- och *in vivo*-tester tyder inte på någon genotoxisk potential för takrolimus.

Karcinogenicitet

Systemiska karcinogenicitetsstudier på mus (18 månader) och råtta (24 månader) visade ingen karcinogen potential för takrolimus.

I en dermal karcinogenicitetsstudie under 24 månader på mus med 0,1 % salva observerades inga hudtumörer. I samma studie sågs en ökad incidens av lymfom i samband med hög systemisk exponering.

I en fotokarcinogenicitetsstudie långtidsbehandlades hårlösa albinomöss med takrolimus salva och UV-strålning. Djur behandlade med takrolimus salva uppvisade en statistiskt signifikant minskning av tiden till utveckling av hudtumör (skivepitelcancer) och ett ökat antal tumörer. Denna effekt uppkom vid de högre koncentrationerna på 0,3 % och 1 %. Relevansen för människa är för närvarande okänd. Det är oklart om effekten av takrolimus beror på systemisk immunsuppression eller om det är en lokal effekt. Risken för människor kan inte helt uteslutas eftersom potentialen för lokal immunsuppression vid långtidsanvändning av topiskt takrolimus är okänd.

Reproduktionseffekter

Embryofetal toxicitet observerades hos råtta och kanin, men endast vid doser som orsakade signifikant toxicitet hos moderdjur. Nedsatt spermiefunktion noterades hos hanråttor vid höga subkutana doser av takrolimus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Makrogollauryleter
Isopropylmyristat
Pentylenglykol
Renat vatten
Vinsyra (E 334)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter öppnande: upp till 5 veckor vid förvaring vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av högdensitetspolyeten (HDPE) med droppinsats av lågdensitetspolyeten och skruvlock av HDPE.

Förpackningsstorlekar: 30 ml och 60 ml kutan emulsion

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bay Pharma GmbH
Marienthaler Strasse 17
24340 Eckernförde
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63107

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-12-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-04