

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qvaya, 1 mg/mL, emulsja na skórę

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL emulsji na skórę zawiera 1 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

200 mg glikolu pentylenowego/mL

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Emulsja na skórę

Przejrzysty, żółtawy płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Qvaya jest wskazany do stosowania u dorosłych do krótkotrwałego leczenia łagodnej do umiarkowanej łuszczycy skóry głowy (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Qvaya powinni rozpoczynać lekarze z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.

Dawkowanie

Zmienione chorobowo obszary skóry głowy należy leczyć produktem leczniczym Qvaya przez 8 tygodni, dwa razy na dobę (rano i wieczorem) z 12-godzinnym odstępem między dwiema dawkami (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak doświadczenie kliniczne dostępne w tej populacji pacjentów nie wykazało konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Qvaya u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat z łuszczycą skóry głowy.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Qvaya należy nakładać cienką warstwą na zmienione chorobowo obszary skóry głowy.

Przed użyciem należy wstrząsnąć butelkę.

Emulsję należy nakładać bezpośrednio za pomocą zakraplacza, a następnie rozprowadzić opuszką palca lub w razie konieczności nanieść na opuszkę palca, a następnie rozprowadzić na zmienionych

chorobowo obszarach skóry głowy. Należy unikać kontaktu z twarzą. Nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym, ponieważ tego sposobu podawania nie badano u pacjentów (patrz punkt 4.4). Po zastosowaniu pacjenci powinni umyć ręce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, makrolidy ogólnie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie stosowania produktu leczniczego Qvaya należy ograniczać do minimum narażanie skóry na działanie promieniowania słonecznego oraz unikać promieniowania ultrafioletowego pochodzącego z solarium, leczenia UVB lub UVA w skojarzeniu z psoralenami (PUVA) (patrz punkt 5.3). Lekarze powinni zalecać pacjentom odpowiednie metody ochrony przed promieniowaniem słonecznym, takie jak ograniczenie do minimum czasu przebywania na słońcu, stosowanie produktów zawierających filtry przeciwsłoneczne oraz okrywanie skóry odpowiednią odzieżą. Produktu leczniczego Qvaya nie należy stosować na zmiany chorobowe, które uznaje się za potencjalne zmiany nowotworowe lub przednowotworowe. Wystąpienie w obrębie leczonego obszaru jakiejkolwiek nowej zmiany chorobowej innej niż wcześniejsze zmiany łuszczycowe powinien ocenić lekarz.

Nie zaleca się stosowania emulsji na skórę zawierającej takrolimus u pacjentów z wadą bariery skórnej, taką jak zespół Nethertona, rybia łuska blaszkowata, uogólniona erytrodermia, ropne zgorzelińowe zapalenie skóry lub skórą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Te choroby skóry mogą zwiększyć wchłanianie ogólnoustrojowe takrolimusu. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi w przypadku tych chorób. Produktu leczniczego Qvaya nie należy stosować u pacjentów z wrodzonymi lub nabytymi niedoborami odpornościowymi ani u pacjentów poddawanych leczeniu powodującemu immunosupresję.

Produkt leczniczy Qvaya zawiera substancję czynną takrolimus, inhibitor kalcyneuryny. U pacjentów po przeszczepie długotrwałe narażenie na silną immunosupresję po podawaniu ogólnym inhibitorów kalcyneuryny było związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów złośliwych skóry. U pacjentów z łuszczycą skóry głowy leczonych produktem leczniczym Qvaya nie stwierdzono znaczącego ogólnoustrojowego stężenia takrolimusu, a rola miejscowej immunosupresji nie jest znana. Na podstawie wyników badań długoterminowych i doświadczenia z innymi miejscowymi postaciami takrolimusu nie potwierdzono związku między leczeniem takrolimusem a rozwojem nowotworów złośliwych, ale nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków. Zaleca się stosowanie emulsji na skórę zawierającej takrolimus z najmniejszą częstością przez najkrótszy konieczny okres zgodnie z oceną stanu klinicznego przez lekarza (patrz punkt 4.2).

Ograniczenia danych klinicznych w łuszczycy

Brak danych klinicznych dotyczących leczenia produktem leczniczym Qvaya przez dłużej niż 8 tygodni.

Brak jest dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących:

- czasu trwania remisji/odpowiedzi,
- nawrotów po zakończeniu 8-tygodniowego leczenia,
- skuteczności wielokrotnych cykli leczenia.

Limfadenopatię zgłaszano niezbyt często (0,8%) w badaniach klinicznych innych miejscowych postaci takrolimusu. Większość tych przypadków była związana z zakażeniami (skóry, układu oddechowego, zęba) i ustępowała pod wpływem odpowiedniej antybiotykoterapii. Limfadenopatię występującą w momencie rozpoczęcia leczenia należy zbadać i kontrolować. W przypadku utrzymywania się limfadenopatii należy wyjaśnić jej etiologię. W przypadku braku wyraźnej etiologii limfadenopatii lub występowania ostrej mononukleozy zakaźnej należy rozważyć przerwanie leczenia

produktem leczniczym Qvaya. Pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpi limfadenopatia, należy kontrolować w celu potwierdzenia ustąpienia limfadenopatii.

Pacjenci z łuszczycą mają skłonność do powierzchniowych zakażeń skóry. Takrolimus nie oceniano pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu łuszczycy z zakażeniem klinicznym. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Qvaya należy zlikwidować zakażenia kliniczne w miejscach leczenia. Leczenie produktem leczniczym Qvaya jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia mieszków włosowych oraz zakażeń wywołanych wirusem opryszczki (opryszczkowe zapalenie skóry [wyprysk opryszczkowy], opryszczka zwykła [opryszczka wargowa], wyprysk oспopodobny Kaposiego) (patrz punkt 4.8). W przypadku występowania tych zakażeń należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści związany z zastosowaniem produktu leczniczego Qvaya.

W ciągu 2 godzin od zastosowania produktu leczniczego Qvaya nie należy stosować środków zmięczających na ten sam obszar. Nie oceniano jednoczesnego stosowania innych środków stosowanych miejscowo. Brak doświadczenia z jednoczesnym stosowaniem steroidów działających ogólnoustrojowo lub leków immunosupresyjnych.

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć styczności z oczami i błonami śluzowymi. W przypadku nieumyślnego zastosowania w tych obszarach należy dokładnie zetrzeć emulsję i spłukać dużą ilością wody.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Qvaya pod opatrunkiem okluzyjnym. Nie zaleca się opatrunków okluzyjnych.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych stosowanych miejscowo, pacjenci powinni umyć ręce po zastosowaniu. Przed umyciem rąk należy wytrzeć je ręcznikiem papierowym. Ręcznik papierowy należy wyrzucić wraz z odpadami zmieszany.

Takrolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie i pomimo że stężenia we krwi są małe po leczeniu miejscowym, emulsję na skórę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Qvaya zawiera glikol pentylenowy jako substancję pomocniczą, który może powodować podrażnienie oczu, jeśli emulsja na skórę przypadkowo będzie mieć styczność z oczami.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji emulsji na skórę zawierającej takrolimus.

Takrolimus nie ulega metabolizmowi w skórze ludzkiej, co wskazuje, że nie ma możliwości wystąpienia przezskórnych interakcji, które mogłyby wpływać na metabolizm takrolimusu.

Takrolimus dostępny ogólnoustrojowo jest metabolizowany przez wątrobowy cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Narażenie ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu emulsji na skórę zawierającej takrolimus jest niewielkie ($<1,0$ ng/mL) i jest mało prawdopodobne, aby wpływ na nie miało jednoczesne stosowanie substancji o znanym działaniu hamującym na CYP3A4. Jednak nie można wykluczyć możliwości interakcji i należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu ogólnoustrojowym znanych inhibitorów CYP3A4 (np. erytromycyna, itrakonazol, ketokonazol i diltiazem) u pacjentów z uogólnioną chorobą i (lub) erythrodermią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania emulsji na skórę zawierającej takrolimus u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu ogólnym (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Produktu leczniczego Qvaya nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Dane uzyskane u ludzi wykazują, że po podaniu ogólnym takrolimus przenika do mleka ludzkiego. Chociaż dane kliniczne wykazały, że narażenie ogólnoustrojowe wynikające z zastosowania emulsji na skórę zawierającej takrolimus jest niewielkie, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia produktem leczniczym Qvaya.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu takrolimusu na płodność u ludzi.

W badaniach na zwierzętach z podawaniem ogólnoustrojowym takrolimusu zaobserwowano negatywny wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3). Znaczenie dla ludzi jest niewielkie ze względu na małe narażenie ogólnoustrojowe po zastosowaniu emulsji na skórę zawierającej takrolimus.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Qvaya nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych postaci takrolimusu odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi w postaci podrażnienia skóry wynosił 50%. W badaniu klinicznym produktu leczniczego Qvaya u około 20% pacjentów wystąpił jakikolwiek rodzaj działania niepożądanego w postaci podrażnienia skóry w miejscu zastosowania. Uczucie pieczenia i świąd były częste, zazwyczaj z nasileniem łagodnym do umiarkowanego, z tendencją do ustępowania w ciągu jednego do dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia. Rumień (postać podrażnienia skóry) był częstym działaniem niepożądanym. Uczucie ciepła, ból, parestezje i wysypka w miejscu zastosowania były również często obserwowane. Często występowała nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napoju alkoholowego).

W badaniu produktu leczniczego Qvaya odnotowano dodatkowo 2 przypadki rozproszonego łysienia.

Pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mieszków włosowych, trądziku i zakażeń wirusem opryszczki.

Działania niepożądane, co do których podejrzewa się związek z leczeniem, wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Miejscowe zakażenie skóry, niezależnie od specyficznej etiologii, obejmujące m.in.: wyprysk opryszczkowy, zapalenie mieszków włosowych, opryszczkę zwykłą, zakażenie wywołane wirusami opryszczki, wyprysk oспopodobny Kaposiego*		Zakażenie oka wirusem opryszczki*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napoju alkoholowego)		
Zaburzenia układu nerwowego		Parestezje i dyzestezje (przećulica dotykowa, uczucie pieczenia)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, rozproszone łysienie	Trądzik*	Trądzik różowaty*, plamy soczewicowate *
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Pieczenie w miejscu zastosowania, świąd w miejscu zastosowania	Ciepło w miejscu zastosowania, rumień w miejscu zastosowania, ból w miejscu zastosowania, podrażnienie w miejscu zastosowania, parestezje w miejscu zastosowania, wysypka w miejscu zastosowania		Obrzęk w miejscu zastosowania*
Badania diagnostyczne				Zwiększone stężenie leku* (patrz punkt 4.4)

*Działanie niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
 Al. Jerozolimskie 181C
 02-222 Warszawa
 Tel.: + 48 22 49 21 301
 Faks: + 48 22 49 21 309
 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
 Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie po podaniu miejscowym jest mało prawdopodobne i ograniczone do poważnego naruszenia bariery skórnej lub aplikacji z okluzją. W przypadku znacznego przekroczenia zalecanej dawki emulsję należy usunąć ze skóry ręcznikiem papierowym. Ręcznik papierowy należy wyrzucić wraz z odpadami zmieszanymi.

W przypadku połknięcia odpowiednie może być ogólne postępowanie wspomagające. Może ono obejmować monitorowanie funkcji życiowych i obserwację stanu klinicznego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty stosowane w leczeniu dermatoz, z wyłączeniem kortykosteroidów
Kod ATC: D11AH01

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Takrolimus wiąże się ze swoistym, wewnątrzkomórkowym receptorem, immunofiliną o nazwie białko wiążące FK506 (ang. FK506-binding protein, FKBP), która hamuje aktywność fosfatazy (kalcyneuryny), co ostatecznie powoduje zahamowanie transkrypcji genu interleukiny-2 (IL-2), hamując odpowiedzi limfocytów T.

Poprzez wiązanie się z FKBP12 takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie różnych interleukin, takich jak IL-23 i IL-17, i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF- α i IFN- γ . Szlak zapalny IL-23/IL-17 został oceniony jako kluczowy w patogenezie łuszczycy.

In vitro takrolimus zmniejszał w izolowanych ze zdrowej ludzkiej skóry komórkach Langerhansa działanie stymulujące na limfocyty T. Wykazano również, że takrolimus hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazofili i eozynofili.

Błyszki łuszczycowe na skórze stanowią dużą barierę dla penetracji leków. Produkt leczniczy Qvaya jest mikroemulsją, wykorzystującą hydrofilowy nośnik dla takrolimusu w celu zwiększenia penetracji skóry przez zgrubiałą warstwę rogową blaszek łuszczycowych, aby dotrzeć do limfocytów znajdujących się w skórze właściwej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Qvaya oceniano w prospektywnym, randomizowanym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III z udziałem osób z łagodną do ciężkiej łuszczycą skóry głowy (s-IGA 2-4). Pacjenci stosowali cienką warstwę produktu leczniczego Qvaya lub placebo na zmienione chorobowo obszary dwa razy na dobę. Po 8 tygodniach leczenia odsetek osób uzyskujących wartość s-IGA 0-1 wynosił 28,6% (95% CI: [17,42; 39,73]) w grupie produktu leczniczego Qvaya (N = 63) i 12,7% (95% CI: [4,48; 20,92]) w grupie placebo (N = 63). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach terapeutycznych. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był świąd.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane kliniczne wykazały, że po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego Qvaya stężenia takrolimusu w krążeniu ogólnoustrojowym są nieznaczące i mają charakter przemijający, jeśli są możliwe do oznaczenia.

Wchłanianie

Dane z badania farmakokinetycznego włączonego do badania fazy III (patrz punkt 5.1) wskazują, że narażenie ogólnoustrojowe na takrolimus po pojedynczym lub wielokrotnym miejscowym zastosowaniu emulsji na skórę zawierającej takrolimus jest niewielkie lub nie występuje wcale. Stężenie takrolimusu wynosiło <1 ng/mL dla wszystkich ocenianych próbek krwi.

Przy doustnym stosowaniu takrolimusu w ramach immunosupresji ogólnoustrojowej u pacjentów po przeszczepie docelowe wartości stężeń minimalnych wynoszą 5-20 ng/mL. U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (dorośli i dzieci), leczonych jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniem maści zawierającej takrolimus (0,03-0,1%) oraz u niemowląt w wieku powyżej 5 miesięcy, leczonych maścią zawierającą takrolimus (0,03%), stężenie we krwi wynosiło $<1,0$ ng/mL. Stężenia we krwi wyższe niż 1,0 ng/mL, jeśli wystąpiły, miały charakter przemijający. Narażenie ogólnoustrojowe wzrasta wraz ze wzrostem leczonej powierzchni. Jednak zarówno stopień, jak i szybkość miejscowego wchłaniania takrolimusu zmniejszają się w miarę gojenia skóry. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, u których leczono średnio 50% powierzchni ciała, narażenie ogólnoustrojowe (tzn. AUC) na takrolimus z maści zawierającej takrolimus jest około 30-krotnie mniejsze niż obserwowane po immunosupresyjnych dawkach doustnych u pacjentów po przeszczepie nerek i wątroby. Najmniejsze stężenie takrolimusu we krwi, przy którym można zaobserwować działania ogólnoustrojowe, jest nieznane.

Nie było dowodów narządowej kumulacji takrolimusu u pacjentów (dorosłych i dzieci) leczonych maścią zawierającą takrolimus przez dłuższy czas (do jednego roku).

Dystrybucja

Ponieważ narażenie ogólnoustrojowe związane ze stosowaniem emulsji na skórę zawierającej takrolimus jest małe, uważa się, że znaczne wiązanie takrolimusu ($>98,8\%$) z białkami osocza nie ma klinicznie istotnego znaczenia.

Po miejscowym zastosowaniu emulsji na skórę zawierającej takrolimus, takrolimus w sposób swoisty przechodzi do skóry z minimalną dyfuzją do krążenia ustrojowego.

Metabolizm

Nie wykryto metabolizmu takrolimusu w ludzkiej skórze. Takrolimus dostępny ogólnoustrojowo jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie przy udziale CYP3A4 i 3A5.

Eliminacja

Wykazano, że takrolimus po podaniu dożylnym ma niski klirens. Średni klirens całkowity wynosi około 2,25 L/h. Klirens wątrobowy dostępnego ogólnoustrojowo takrolimusu może być obniżony u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u osób leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 i 3A5.

Po wielokrotnym miejscowym zastosowaniu maści zawierającej takrolimus średni okres półtrwania takrolimusu oceniono na 75 godzin u dorosłych i 65 godzin u dzieci.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka takrolimusu po zastosowaniu miejscowym jest podobna do farmakokinetyki zgłaszanej u dorosłych, z minimalnym narażeniem ogólnoustrojowym i brakiem dowodów na kumulację (patrz powyżej).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym i tolerancja miejscowa

Nie stwierdzono podrażniającego lub naczyniowo czynnego działania emulsji na skórę zawierającej takrolimus w teście błony kosmówkowo-omoczniowej jaja kurzego.

Wielokrotne miejscowe zastosowanie maści zawierającej takrolimus (innej miejscowej postaci takrolimusu) lub podłoża maściowego u szczurów, królików i świń miniaturowych związane było z niewielkimi zmianami skórnymi, takimi jak rumień, obrzęk i grudki. Długotrwałe miejscowe

leczenie takrolimusem szczurów prowadziło do toksyczności ogólnoustrojowej, obejmującej zmiany w nerkach, trzustce, oczach i układzie nerwowym. Zmiany spowodowane były dużym narażeniem ogólnoustrojowym u gryzoni, wynikającym ze znacznego wchłaniania takrolimusu przez skórę. Nieco mniejszy przyrost masy ciała u samic był jedyną zmianą ogólnoustrojową obserwowaną u świń miniaturowych przy wysokich stężeniach maści (3%). Wykazano, że króliki były szczególnie wrażliwe na dożylną podanie takrolimusu. Obserwowano u nich odwracalne działanie kardiotoksyczne.

Mutagenność

Badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały potencjału genotoksycznego takrolimusu.

Rakotwórczość

Badania rakotwórczości ogólnoustrojowej u myszy (18 miesięcy) i szczurów (24 miesiące) nie wykazały potencjału rakotwórczego takrolimusu.

W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości, przeprowadzonym u myszy z użyciem 0,1% maści, nie obserwowano nowotworów skóry. W tym samym badaniu obserwowano zwiększoną częstość przypadków chłoniaków, związaną ze znacznym narażeniem ogólnoustrojowym.

W badaniach fotorakotwórczości białe bezwłose myszy leczono długotrwale maścią zawierającą takrolimus i równocześnie naświetlaniem promieniowaniem UV. Zwierzęta, które leczono maścią zawierającą takrolimus, wykazywały statystycznie istotne skrócenie czasu do wystąpienia nowotworu skóry (rak płaskonabłonkowy) i wzrost liczby nowotworów. Działanie to występowało przy wyższych stężeniach 0,3% i 1%. Znaczenie dla ludzi nie jest obecnie znane. Nie jest jasne, czy działanie takrolimusu jest zależne od ogólnoustrojowej immunosupresji, czy działania miejscowego. Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka u ludzi, ponieważ możliwość wystąpienia miejscowej immunosupresji w wyniku długotrwałego stosowania miejscowego takrolimusu nie jest znana.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U szczurów i królików obserwowano toksyczne działanie na zarodki/płody, lecz tylko w dawkach powodujących znaczące działanie toksyczne na rodzicielskie zwierzęta. U szczurów samców po dużych dawkach podskórnych takrolimusu obserwowano szkodliwy wpływ na plemniki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Makroglu eter laurylowy
Izopropylu mirystynian
Glikol pentylenowy
Woda oczyszczona
Kwas winowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu: do 5 tygodni, jeśli produkt jest przechowywany w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wykonana z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z kroplomierzem z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) i zamknięta zakrętką z HDPE, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: emulsja na skórę w butelkach po 30 mL i 60 mL

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bay Pharma GmbH
Marienthaler Strasse 17
24340 Eckernförde
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO