

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Staquis 20 mg/g маз

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един g маз съдържа 20 mg кризаборол (crisaborole).

Помощни вещества с известно действие

Пропиленгликол, 90 mg/g маз

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз.

Бяла до почти бяла маз.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Staquis е показан за лечение на лека до умерена форма на атопичен дерматит при възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 2 години с $\leq 40\%$ засегната телесна повърхност (body surface area, BSA).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Слой от мазта трябва да се прилага два пъти дневно върху засегнатите области.

Мазта трябва да се прилага само върху засегнатите области на кожата до максимално 40% BSA.

Мазта може да се използва върху всички области на кожата, с изключение на скалпа. Употребата в областта на скалпа не е проучена.

Мазта може да се използва два пъти дневно за период до 4 седмици на курс на лечение. Ако някакви признаци и/или симптоми продължат или се появят нови области, засегнати от атопичен дерматит, може да се използва(т) допълнителен(ни) курс(ове) на лечение, стига приложението да не надхвърля 40% от BSA (вж. точка 5.1).

Прилагането на мазта трябва да се прекрати, ако признаците и/или симптомите в лекуваните области продължат след 3 последователни курса на лечение, всеки от 4 седмици, или ако признаците и/или симптомите се влошат по време на лечението.

Педиатрична популация

При деца и юноши (2 – 17 години) дозировката е същата като при възрастни.

Безопасността и ефикасността на Staquis при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не са провеждани клинични изпитвания при участници с чернодробно увреждане. Въпреки това не се очаква да е необходима корекция на дозата при участници с леко до умерено чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани клинични изпитвания при участници с бъбречно увреждане. Въпреки това не се очаква да е необходима корекция на дозата при тази популация от пациенти.

Старческа възраст

Атопичният дерматит не се наблюдава често при пациенти на възраст 65 години и повече. Клиничните изпитвания със Staquis не включват достатъчен брой участници на възраст 65 и повече години, за да се установи дали при тях отговорът е по-различен, отколкото при по-млади участници (вж. точка 5.1). Не се очаква обаче да е необходимо коригиране на дозата при тази популация пациенти.

Начин на приложение

Мазта е само за прилагане върху кожата.

Мазта не е за офталмологично, перорално или интравагинално приложение (вж. точка 4.4).

Приложението на Staquis, когато участъкът на кожата е покрит, не е специално проучвано. Наличният клиничен опит относно употребата на мазта, когато участъкът на кожата е покрит (напр. бебешки пелени или дрехи), не показва необходимост от корекция на дозата.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да мият ръцете си след прилагане на мазта, освен ако продуктът не се прилага за лечение на ръцете. Ако друго лице прилага мазта на пациента, той/тя също трябва да мие ръцете си след приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мазта не е за офталмологично, перорално или интравагинално приложение (вж. точка 4.2). При случайна експозиция на очите или лигавиците, мазта трябва да бъде щателно отстранена и/или отмита с вода.

Наличните данни показват, че може да е по-вероятно локалните кожни реакции, като парене или смъдене, да се появят в области с чувствителна кожа (като лицето и шията).

Свръхчувствителност

Свръхчувствителност, включително контактна уртикария, се наблюдава при пациентите, лекувани със Staquis. В случай на тежък пруритус, оток и еритем на мястото на приложение или на отдалечено място, трябва да се обмисли свръхчувствителност. При поява на признаци и симптоми на свръхчувствителност Staquis трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение.

Помощни вещества с известно действие

Това лекарство съдържа 90 mg пропиленгликол във всеки грам маз.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се очаква нито кризаборол, нито неговите два основни метаболита да предизвикат лекарствени взаимодействия чрез индукция или инхибиране на цитохром P450 (CYP) ензими на базата на *in vitro* и *in vivo* данни (вж. точка 5.2).

Въз основа на *in vitro* данни съпътстващото приложение на Staquis и CYP3A4 инхибитори (напр. кетоконазол, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, ритонавир) или CYP1A2 инхибитори (напр. ципрофлоксацин, флувоксамин) може да повиши системните концентрации на кризаборол (вж. точка 5.2).

Staquis не е оценяван в комбинация с други лекарствени продукти за кожно приложение, използвани за лечение на лек до умерен атопичен дерматит; едновременно приложение в същите области на кожата не се препоръчва. Едновременно със Staquis могат да се използват емолиенти в други участъци на кожата, които не са засегнати от атопичен дерматит; едновременно приложение на емолиенти върху същите области на кожата не се препоръчва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на кризаборол при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Staquis по време на бременност.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за екскреция в кърмата след локално приложение. Staquis се абсорбира системно. Не е известно дали кризаборол или неговите метаболити или помощните вещества се екскретират в кърмата след локално приложение на мазта или дали продуктът оказва влияние върху процеса на образуване на кърма. Липсата на клинични данни по време на кърмене прави невъзможно ясното определяне на риска от Staquis за кърмачето. Поради това с оглед на потенциала за нежелани реакции при кърмачета Staquis не трябва да се използва при кърмачки.

Фертилитет

При репродуктивни проучвания при мъжки или женски плъхове, с използване на перорално приложение на кризаборол, не са установени ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Staquis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (6,0%), включително болка на мястото на приложение, напр. парене или смъдене (4,4%). По принцип болка на мястото на приложение се наблюдава в началото на периода на лечение и тя е преходна по естество, като отзвучава спонтанно.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са разпределени по честота, като най-честите реакции са представени първи, а честотата е дефинирана чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции

Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Контактна уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Реакции на мястото на приложение (напр. болка на мястото на приложение ¹ , пруритус на мястото на приложение, дерматит на мястото на приложение, еритем на мястото на приложение, дразнене на мястото на приложение, уртикария на мястото на приложение)

¹ Отнася се за кожни усещания, като парене или смъдене.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Предозиране след прилагане върху кожата е малко вероятно. Ако бъде приложена твърде много маз, излишното количество може да бъде отстранено.

При случай на случайна офталмологична, перорална или интравагинална експозиция мазта трябва да бъде щателно отстранена и/или отмита с вода (вж. точки 4.2 и 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични продукти, средства за дерматит, с изключение на кортикостероиди, АТС код: D11AH06

Механизъм на действие

Кризаборол е противовъзпалителен инхибитор на бензоксаборол фосфодиестераза-4 (PDE4), като така потиска секрецията на определени цитокини, като тумор-некротизиращ фактор- α (TNF- α), интерлевкини (IL-2, IL-4, IL-5) и интерферон гама (IFN γ), и подобрява бариерната функция на кожата според измереното чрез трансепидермална загуба на вода (transepidermal water loss, TEWL). Кризаборол, приложен върху лезии от atopичен дерматит при пациентите, намалява експресията на свързаните с atopичното възпаление хемокини, включително CCL17, CCL18 и CCL22.

Клинична ефикасност и безопасност

Две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, паралелно групови изпитвания, контролирани с вехикулум (изпитвания 1 и 2), идентични по своя дизайн, включват общо 1 522 участници на възраст от 2 до 79 години. 61,9% от участниците са на възраст от 2 – 11 години, 24,4% от участниците са на възраст 12 – 17 години, 13,3% от участниците са на възраст 18 - 64 години и 0,5% от участниците са на възраст 65 години или повече; броят на участниците на възраст ≥ 18 години е ограничен. BSA с възможност за лечение варира от 5% до 95% (средно = 18,3%, стандартно отклонение [SD] = 17,8%; 9,6% от участниците имат $> 40\%$ BSA с възможност за лечение); изпитванията не включват достатъчен брой участници с $> 40\%$ BSA с възможност за лечение, за да се определят безопасността и ефикасността на Staquis в тази подпопулация. На изходното ниво (сборни данни от изпитванията) 38,5% от участниците са със скор 2 (лек) по Статичната глобална оценка на изследователя (Investigator's Static Global Assessment, ISGA) и 61,5% са със скор по ISGA 3 (умерен) при цялостната оценка на atopичния дерматит (еритем, индурация/папулация и изтичане на секрет/образуване на крусти) по скала на тежест от 0 до 4.

И в двете изпитвания участниците са рандомизирани 2:1 да получават Staquis или вехикулум, прилагани два пъти дневно за 28 дни. Първичната крайна точка за ефикасност е процентът от участниците на ден 29, които са постигнали степен по ISGA „Чист“ (скор 0) или „Почти чист“ (скор 1) с подобрение поне 2 степени от изходното ниво при сравнение на лекуваните със Staquis участници с тези на лечение с вехикулум. В двете изпитвания статистически значимо по-висок процент от участниците постигат тази крайна точка в групата, лекувана със Staquis, в сравнение с групата, лекувана с вехикулум.

Вторичните крайни точки за ефикасност са частта от участниците на ден 29 със степен по ISGA „Чист“ или „Почти чист“ и времето за постигане на степен по ISGA „Чист“ или „Почти чист“ с подобрение поне 2 степени от изходното ниво.

Безопасността и ефикасността на Staquis по отношение на чувствителни кожни повърхности (като лицето и шията), в сравнение с нечувствителни кожни повърхности (като ръцете и краката), не са оценявани отделно при клиничните проучвания.

Резултатите за ефикасността от двете изпитвания са обобщени в таблици 2 и 3. Кривите на Kaplan-Meier за времето до постигане на скор по ISGA „Чист“ или „Почти чист“ с подобрение поне 2 степени от изходното ниво са представени на фигури 1 и 2. Р-стойностите на логаритмичен ранг тест са $< 0,001$.

Таблица 2: Резултати за ефикасността при участници с лек до умерен атопичен дерматит

	Изпитване 1		Изпитване 2	
	Staquis (N = 503)	Вехикулум (N = 256)	Staquis (N = 513)	Вехикулум (N = 250)
Скор по ISGA „Чист“ или „Почти чист“ с подобрение поне 2 степени от изходното ниво на ден 29	32,8%	25,4%	31,4%	18,0%
95% CI^a	(28,6, 37,0)	(19,9, 30,9)	(27,3, 35,5)	(13,2, 22,9)
p-стойност	0,038 ^b		< 0,001 ^b	
ISGA „Чист“ или „Почти чист“ на ден 29	51,7%	40,6%	48,5%	29,7%
95% CI^a	(47,2, 56,1)	(34,4, 46,8)	(44,1, 52,9)	(23,9, 35,5)
p-стойност	0,005 ^b		< 0,001 ^b	

^a Доверителен интервал (CI) при нормално разпределение.

^b p-стойност от тест за логистична регресия (с опция Firth) с коефициенти за група на лечение и център на анализ след корекция за множествено заместване на липсващите стойности.

Таблица 3: Post-hoc резултати за ефикасността при участници с лек до умерен атопичен дерматит с ≤ 40% засегната BSA

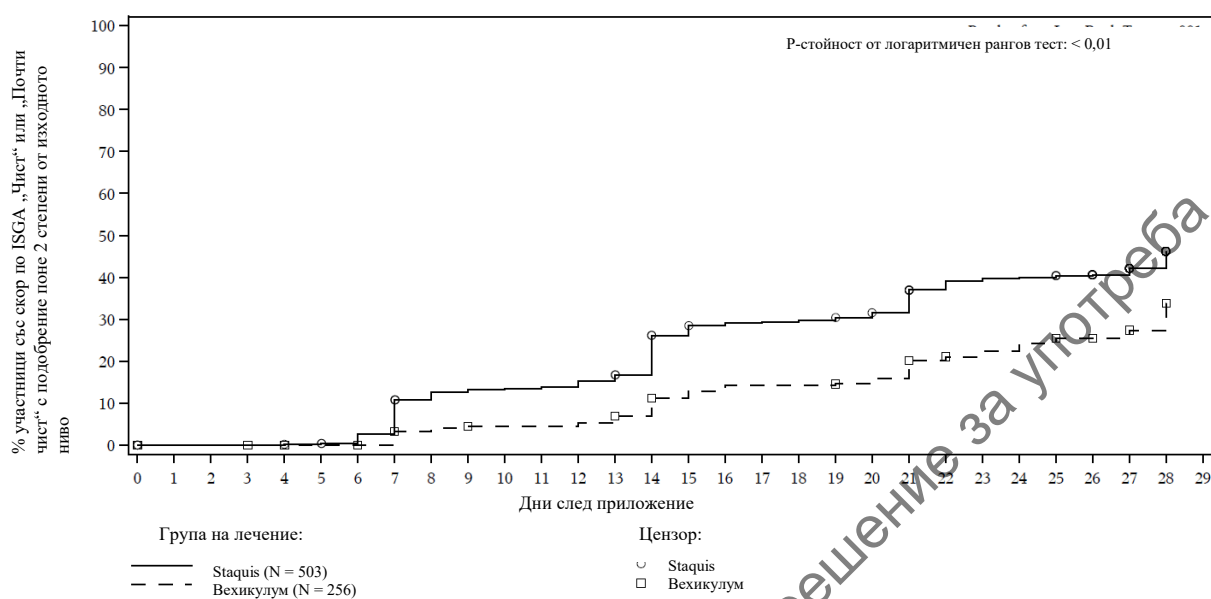
	Изпитване 1		Изпитване 2	
	Staquis (N = 446)	Вехикулум (N = 231)	Staquis (N = 465)	Вехикулум (N = 234)
Скор по ISGA „Чист“ или „Почти чист“ с подобрение поне 2 степени от изходното ниво на ден 29	34,1%	25,5%	32,6%	18,8%
95% CI^a	(29,7, 38,6)	(19,7, 31,3)	(28,3, 36,9)	(13,7, 24,0)
p-стойност	0,022 ^b		<0.0001 ^b	
ISGA „Чист“ или „Почти чист“ на ден 29	53,8%	41,9%	51,0%	30,9%
95% CI^a	(49,1, 58,5)	(35,3, 48,4)	(46,4, 55,6)	(24,8, 37,0)
p-стойност	0,0041 ^b		<0,0001 ^b	

^a Доверителен интервал (CI) при нормално разпределение.

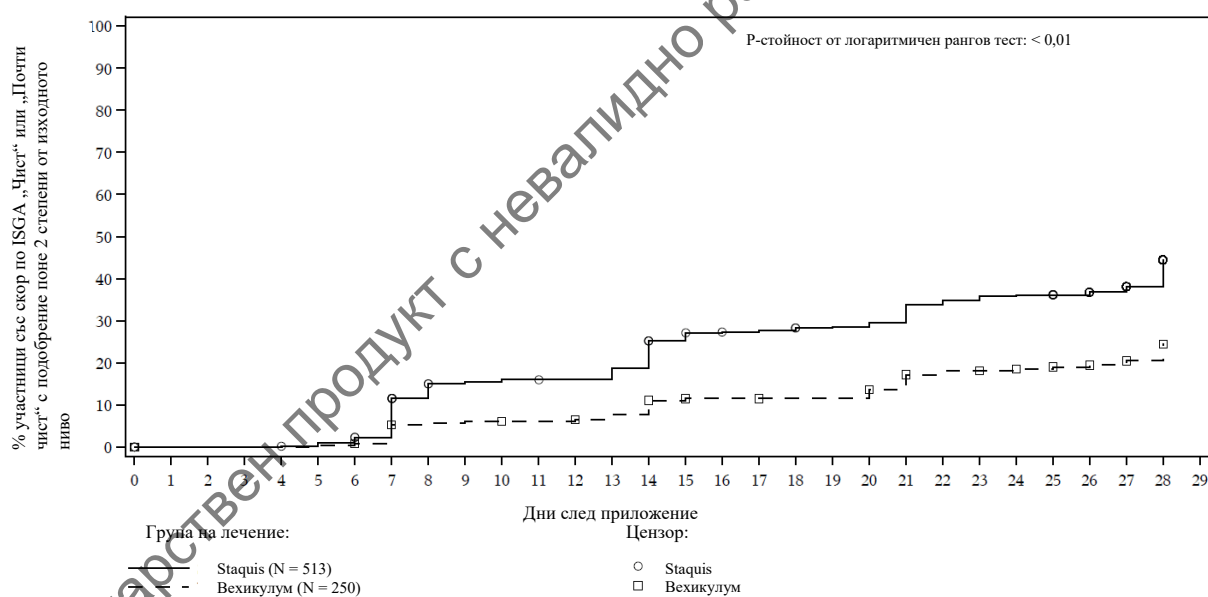
^b p-стойност от тест за логистична регресия (с опция Firth) с коефициенти за група на лечение и център на анализ след корекция за множествено заместване на липсващите стойности.

Фигура 1: Кривите на Kaplan-Meier за скор по ISGA „Чист“ или „Почти чист“ с подобрение поне 2 степени от изходното ниво при участници с лек до умерен atopичен дерматит

Изпитване 1

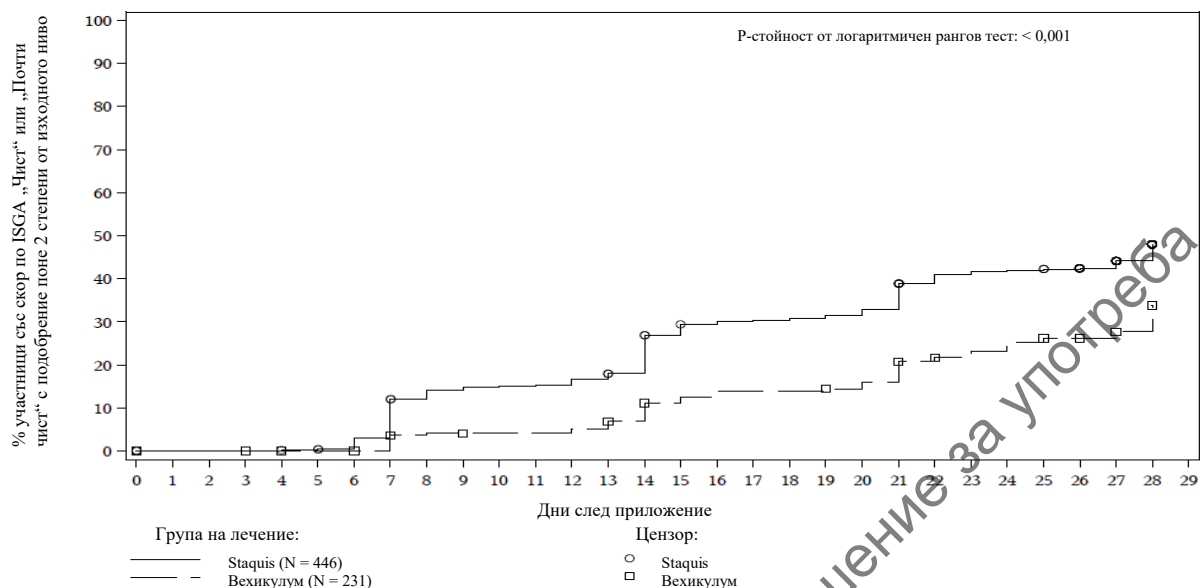


Изпитване 2

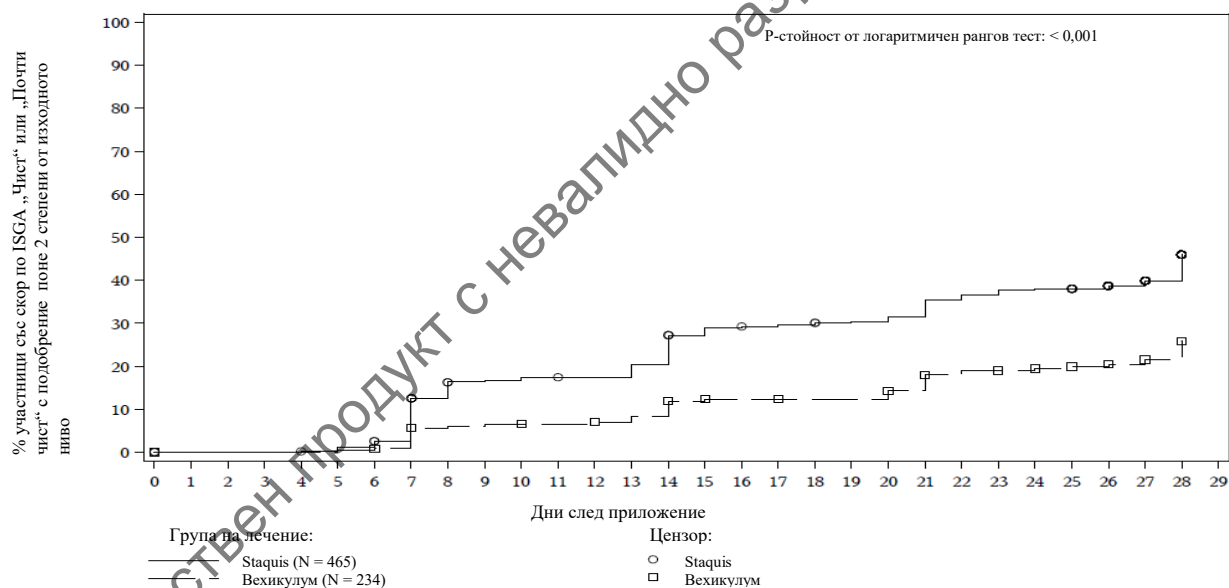


Фигура 2: Post-hoc криви на Kaplan-Meier за скор по ISGA „Чист“ или „Почти чист“ с подобрение поне 2 степени от изходното ниво при участници с лек до умерен atopичен дерматит с $\leq 40\%$ засегната BSA

Изпитване 1



Изпитване 2



Сборните резултати за първичната ефикасност по категорията раса са обобщени в таблица 4.

Таблица 4: Резюме на участниците, постигащи скор по ISGA „Чист“ или „Почти чист“ с подобрение поне 2 степени от изходното ниво на ден 29 по категория раса – изпитване 1 и 2 сборно

Категория раса	Staqvis (N = 1 016)		Вехикулум (N = 506)	
	n	Степен	n	Степен
Американски индианци или коренно население на Аляска	11	18,0%	5	0,0%
Азиатци	52	17,7%	27	13,4%
Чернокожи или африкански американци	285	32,1%	139	24,6%
Местно население на Хавай или други тихоокеански острови	7	42,9%	8	17,0%
Бели	617	33,5%	306	22,3%
Други	44	31,9%	21	16,3%

N = брой на участници във всяка терапевтична група

n = брой на участници във всяка подгрупа категория по терапевтична група

Едно многоцентрово, еднораменно, отворено, дългосрочно изпитване на безопасността (изпитване 3) включва общо 517 участници на възраст от 2 до 72 години (59,6% от участниците са на възраст от 2 – 11 години, 28,2% от участниците са на възраст 12 – 17 години, 11,8% от участниците са на възраст 18 – 64 години, а 0,4% от участниците са на възраст 65 години или повече) с 5% до 95% BSA с възможност за лечение. Като подходящи се класират участниците в изследователските центрове, включени в изпитването (поднабор от центрове, включени в изпитвания 1 и 2), завършили изпитване 1 или 2 без събития, свързани с безопасността, които биха предотвратили последващо лечение със Staquis.

Участниците са включени в изпитването в 28-дневни курсове на лечение за период до 48 седмици. Участниците получават Staquis за променлив брой курсове на лечение, периодично, въз основа на тежестта на заболяването, както е определено чрез ISGA в началото на всеки 28-дневен курс на лечение: участниците получават открито лечение със Staquis два пъти дневно („по време на лечение“, когато скорът по ISGA е „Лек“ или по-лош [≥ 2]) или без лечение („без лечение“, когато скорът по ISGA е „Чист“ [0] или „Почти чист“ [1]). Предвидено е изключване от изпитването, ако участникът няма подобрение по ISGA след 3 последователни курса на лечение със Staquis.

Изпитване 3 не включва крайна точка за ефикасност; отговорът към Staquis по отношение на ефикасността въз основа на ISGA определя степента на периодична употреба на Staquis за период до 48 седмици. Като цяло участниците получават средно 6,2 курса на лечение (от възможните 13 курса на лечение, включително 28-дневен период на лечение в изпитване 1 или 2). Средният брой на последователните курсове „на лечение“ е 3,6, а средният брой на последователните курсове „без лечение“ е 2,5.

Резултати от проучване върху QT интервала

Резултатите от задълбочено проучване на QT при Staquis, приложен върху 60% BSA при здрави доброволци, не показват удължаване на QT интервала. Независимо че при здравите доброволци

концентрациите на кризаборол са по-ниски в сравнение с тези при пациентите с atopичен дерматит, при клиничните проучвания на Staquis не са идентифицирани каквито и да е ефекти върху сърдечната дейност, включително удължаване на QT интервала.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Staquis в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на atopичен дерматит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката (ФК) на Staquis е изследвана при 33 педиатрични участници, на възраст от 2 до 17 години, с лека до умерена форма на atopичен дерматит и средно $\pm$ SD засягане на BSA $49 \pm 20\%$ (диапазон 27% до 92%). В това изпитване участниците прилагат приблизително 3 mg/cm^2 Staquis маз (диапазонът на дозата е приблизително 6 g до 30 g на приложение) два пъти дневно за 8 дни. Плазмените концентрации могат да бъдат определени количествено при всички участници. Средната $\pm$ SD максимална плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време от 0 до 12 часа след дозата (AUC_{0-12}) за кризаборол на ден 8 са съответно $127 \pm 196 \text{ ng/ml}$ и $949 \pm 1\,240 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Системните концентрации на кризаборол са в стационарно състояние до ден 8. Въз основа на съотношенията на AUC_{0-12} между ден 8 и ден 1 средният коефициент на кумулация за кризаборол е 1,9. Системната експозиция (C_{max} и AUC_{0-12}) на кризаборол и неговите основни метаболити се повишават при повишен % на BSA, подложена на лечение.

Проучванията са проведени с различна форма на кризаборол, който за разлика от Staquis, съдържа бутилхидрокситолуен (БНТ). *In vitro* тест за проникване (*In vitro* permeation testing, IVPT) е проведен върху интактна кожа, за да се подкрепи терапевтичната еквивалентност между формата, съдържаща БНТ, и тази без БНТ. Въпреки че резултатите са неокончателни и силно вариабилни, възможното слабо повишение в проницаемостта не се очаква да повлияе съотношението полза-риск на продукта при пациенти с до 40% засягане на BSA в клинично значима степен.

Разпределение

Въз основа на *in vitro* изследване кризаборол е 97% свързан с човешките плазмени протеини.

Биотрансформация и елиминиране

Кризаборол се метаболизира значимо до неактивни метаболити. Основният метаболит 5-(4-циано-фенокси)-2-хидроксил бензил алкохол (метаболит 1) се образува чрез множество CYP ензими, включително CYP3A4, 1A2, и хидролиза; този метаболит се метаболизира допълнително до метаболити по-надолу във веригата, сред които са 5-(4-циано-фенокси)-2-хидроксил бензоена киселина (метаболит 2), която се образува чрез оксидация, също е основен метаболит. ФК на метаболити 1 и 2 са оценени във ФК проучване, описано по-горе, а системните концентрации са във или близо до стационарно състояние до ден 8. Въз основа на съотношенията на AUC_{0-12} между ден 8 и ден 1 средните коефициенти на кумулиране за метаболити 1 и 2 са съответно 1,7 и 6,3. Средната $\pm$ SD C_{max} и AUC_{0-12} за метаболит 2 на ден 8 са съответно $1\,850 \pm 1\,830 \text{ ng/ml}$ и $18\,200 \pm 18\,100 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Бъбречната екскреция на метаболитите е основният път на елиминиране. Приблизително 25% от радиомаркираната доза се абсорбира и екскретира предимно в урината.

Лекарствени взаимодействия

Потенциал на кризаборол да повлиява ФК на други лекарствени продукти

Проучванията *in vitro* с използване на човешки чернодробни микrozоми показват, че в условията на клинична употреба кризаборол и метаболит 1 не се очаква да инхибират CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4.

Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми за метаболит 2 показват, че той не инхибира активността на CYP2C19, 2D6 и 3A4. Той е слаб инхибитор на CYP1A2 и 2B6 и е умерен инхибитор на CYP2C8 и 2C9. Най-чувствителният ензим, CYP2C9, е изследван допълнително в клинично изпитване с използване на варфарин като CYP2C9 субстрат. Резултатите от това изпитване не показват потенциал за лекарствени взаимодействия.

Проучванията *in vitro* показват, че в условията на клинична употреба не се очаква кризаборол и метаболити 1 и 2 да индуцират CYP ензими.

Въз основа на *in vitro* данни, кризаборол се метаболизира до известна степен ($\leq 30\%$) от CYP3A4 и CYP1A2. Съпътстващото приложение на Staquis и мощни CYP3A4 или CYP1A2 инхибитори може да доведе до повишаване на системната експозиция на кризаборол.

Проучванията *in vitro* показват, че кризаборол и метаболит 1 не инхибират активността на уридин дифосфат (UDP)-глюкуронозилтрансфераза (UGT) 1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 и 2B15. Метаболит 2 не инхибира UGT1A4, 1A6, 2B7 и 2B15. Метаболит 2 показва слабо инхибиране на UGT1A1, въпреки това не се очакват значими лекарствени взаимодействия между кризаборол (и неговите метаболити) и UGT1A1 субстрати при терапевтични концентрации. Метаболит 2 показва умерено инхибиране на UGT1A9 и може да доведе до умерено повишаване на концентрации на чувствителни UGT1A9 субстрати, като пропoфол. Клинично значимо взаимодействие между метаболит 2 и пропoфол не се очаква поради дозировката и начина на приложение на пропoфол (интравенозна инфузия или инжекция с титриране до клиничен ефект за анестезия или седиране). Не са провеждани проучвания на лекарствените взаимодействия с чувствителни UGT1A9 субстрати.

Проучванията *in vitro* показват, че в условията на клинична употреба не се очаква кризаборол и метаболити 1 и 2 да предизвикат клинично значими взаимодействия със субстрати на транспортери, като Р-глицопротеин, протеин на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP) и органични анионни или катионни транспортери.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от проучвания, проведени *in vitro* или *in vivo* чрез перорален и кожен път на въвеждане, не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, ювенилна токсичност или репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Наблюдава се свързано с лекарството повишение на честотата на доброкачествените грануларно-клетъчни тумори в матката, включително шийката и влагалището (комбинирани) при лекувани с кризаборол женски плъхове при перорални дози, които са приблизително 2 пъти средната системна експозиция при хора при максималните условия на употреба. Клиничната значимост на тази находка не е известна, но като се има предвид типът на тумора и неговия доброкачествен статус при един вид и един пол, значимостта при хора се счита за малка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Парафин, бял мек
Пропиленгликол (Е 1520)
Глицеролов моностеарат 40-55 (тип I)
Парафин, твърд
Натриево-калциев едетат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

След първото отваряне на опаковката: 1 година.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C. Да не се замразява.

Съхранявайте тубата плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Многослойна ламинирана туба с глава от полиетилен с висока плътност, с отлепващо се запечатване и бяла полипропиленова капачка. Външният слой на тубата се състои от седем слоя (полиетилен с ниска плътност, бял полиетилен с висока плътност, полиетилен с висока плътност, полиетилен с ниска плътност, етилен-акрилова киселина, фолио и етилен-акрилова киселина). Вътрешният слой се състои от линеен полиетилен с ниска плътност.

Туби, съдържащи по 2,5 g, 30 g, 60 g и 100 g. Шест туби в картонената опаковка за тубите, съдържащи по 2,5 g. Една туба в картонената опаковка за тубите, съдържащи по 30 g, 60 g и 100 g.

Не всички видове туби могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1421/001

EU/1/19/1421/002

EU/1/19/1421/003

EU/1/19/1421/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 27 март 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (2,5 g, 30 g, 60 g, 100 g)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Staquis 20 mg/g маз
кризаборол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g маз съдържа 20 mg кризаборол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Парафин, бял мек; пропиленгликол (Е 1520); глицеролов моностеарат 40-55 (тип I); парафин, твърд; натриево-калциев едетат.

Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Маз

6 туби (2,5 g)
1 туба (30 g)
1 туба (60 g)
1 туба (100 g)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прилагане върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C. Да не се замразява.

Съхранявайте тубата плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Staquis

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪТРЕШНАТА ОПАКОВКА

ТУБА (30 g, 60 g, 100 g)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Staquis 20 mg/g маз
кризаборол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g маз съдържа 20 mg кризаборол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Парафин (бял мек, твърд); Е 1520; глицеролов моностеарат; натриево-калциев едетат.

Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Маз

30 g

60 g

100 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прилагане върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C. Да не се замразява.

Съхранявайте тубата плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТУБА (2,5 g)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Staquis 20 mg/g маз
кризаборол
Прилагане върху кожата

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 g

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Staquis 20 mg/g маз кризаборол (crisaborole)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Staquis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Staquis
3. Как да използвате Staquis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Staquis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Staquis и за какво се използва

Staquis съдържа активното вещество кризаборол. Staquis се използва върху кожата за контролиране на симптомите на лека до умерена форма на атопичен дерматит при възрастни и деца на възраст от 2 години. Атопичният дерматит, наричан също атопична екзема, предизвиква възпаление, зачервяване, сърбеж, сухота и удебеляване на кожата при хора със склонност към алергии. Мазта не бива да се използва върху повече от 40% от повърхността на Вашето тяло.

Смята се, че кризаборол, активното вещество в Staquis, действа като намалява възпалението и някои ефекти на имунната система (защитните сили на организма).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Staquis

Не използвайте Staquis

- ако сте алергични към кризаборол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Staquis.

Staquis не бива да се употребява в очите, устата или влагалището; поради това обръщайте особено внимание мазта да не попада в тези области. При случайно попадане на мазта в тези участъци, отстранете щателно и/или отмийте мазта с вода.

Незабавно спрете употребата на Staquis и посетете Вашия лекар, ако получите алергична реакция. Симптомите включват мехури (копривна треска), сърбеж, подуване и зачервяване, които са тежки.

По-вероятно е кожните реакции на мястото на приложение на това лекарство, като парене или смъдене, да се появят в области с чувствителна кожа, като лицето и шията.

Деца

Staquis не е проучван при деца на възраст под 2 години; поради това не трябва да се използва при тази група деца. Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Други лекарства и Staquis

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Някои лекарства могат да окажат влияние върху нивата на Staquis в организма Ви. Трябва да информирате Вашия лекар, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- кетоназол, итраконазол (използвани за лечение на гъбични инфекции)
- еритромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин (използвани за лечение на инфекции)
- ритонавир (използван за лечение на ХИВ)
- флувоксамин (използван за лечение на депресия).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни; поради това не използвайте Staquis при бременност, освен ако не сте се консултирали с Вашия лекар, че можете да направите това.

Не е известно дали Staquis преминава в кърмата след приложение върху кожата. Ефектите на това лекарство при кърмачета не са известни; поради това Staquis не трябва да се използва, ако кърмите или планирате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Има малка вероятност Staquis да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Staquis съдържа пропиленгликол

Това лекарство съдържа 90 mg пропиленгликол във всеки грам маз.

3. Как да използвате Staquis

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Употреба при възрастни

- Прилагайте слой маз два пъти дневно върху засегнатите области на кожата.
- Това лекарство може да се използва върху всички участъци на кожата, с изключение на скалпа.
- Мазта трябва да се използва само върху най-много 40% от повърхността на Вашето тяло.
- Това лекарство е само за прилагане върху кожата.
- Мийте ръцете си след приложение на това лекарство, освен ако лекарството не се използва за лечение на ръцете Ви. Ако друго лице Ви прилага това лекарство, той/тя трябва да измие ръцете си след приложение.

Това лекарство може да се прилага два пъти дневно за период до 4 седмици на курс за лечение. Съгласно указанията от Вашия лекар можете да използвате допълнителен(ни) курс(ове) на лечение, ако Вашият atopичен дерматит не се контролира или се появи в нови участъци, стига да не прилагате мазта на повече от 40% от повърхността на Вашето тяло. Ако Вашият atopичен дерматит все още се проявява след 12 седмици лечение или Вашият atopичен дерматит се влоши, спрете използването на лекарството и се консултирайте с Вашия лекар.

Овлажнители (емолиенти) могат да се използват върху участъци на кожата, върху които Staquis не се прилага. Не използвайте други лекарства за локално приложение (като мази, кремове, лосиони) в участъци на кожата, където се прилага Staquis, без да попитате Вашия лекар.

Употреба при деца и юноши

За деца на възраст 2 години или повече, както и при юноши, указанията за употреба са същите като за възрастни.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Staquis

Ако бъде приложено твърде много Staquis, излишното количество трябва да бъде изтрито.

Ако сте пропуснали да използвате Staquis

Ако забравите да приложите мазта в планирания час, направете го веднага след като се сетите и след това продължете по нормалната схема на приложение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции могат да се появят нечесто. Алергичните реакции включват тежки симптоми на:

- копривна треска
- сърбеж
- подуване
- зачервяване.

Ако получите алергична реакция, незабавно спрете да използвате това лекарство и говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Другите нежелани реакции може да включват:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кожни реакции на мястото на приложение на това лекарство, като болка (парене или смъдене), сърбеж, обрив, зачервяване, дразнене и копривна треска.

Най-честата кожна реакция – болка (парене или смъдене – обикновено е лека до умерена и по принцип отзвучава след няколко приложения.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции: включват тежки симптоми на копривна треска, сърбеж, подуване и зачервяване.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани

реакции. Можете също да съобщите нежелани лекарствени реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Staquis

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху тубата и на картонената опаковка след „EXP/Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25 °C. Да не се замразява.

След отваряне използвайте тубата в рамките на 1 година.

Съхранявайте тубата плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Staquis

- Активно вещество: кризаборол.
Един г маз съдържа 20 mg кризаборол.
- Други съставки: парафин, бял мек; пропиленгликол (Е 1520 [вижте точка 2]); глицеролов моностеарат 40-55 (тип I); парафин, твърд; натриево-калциев едетат.

Как изглежда Staquis и какво съдържа опаковката

Staquis е бяла до почти бяла маз. Лекарството се доставя в ламинирани туби от 2,5 g, 30 g, 60 g и 100 g. Има шест туби в картонената опаковка за тубите, съдържащи по 2,5 g. Има една туба в картонената опаковка за тубите, съдържащи по от 30 g, 60 g и 100 g. Не всички видове туби могат да бъдат пуснати в продажба.

Всяка туба се доставя с глава с отлепващо се запечатване и бяла капачка.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

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

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба