ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Staquis 20 mg/g pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo de pomada contiene 20 mg de crisaborol.

Excipientes con efecto conocido

Propilenglicol, 90 mg/g de pomada

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada.

Pomada de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Staquis está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de leve a moderada en pacientes adultos y pediátricos a partir de 2 años de edad con ≤ 40% del área de superficie corporal (ASC) afectada.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Se debe aplicar una capa de pomada dos veces al día en las zonas afectadas.

Únicamente se debe aplicar la pomada en las zonas afectadas de la piel hasta un máximo del 40% del ASC.

La pomada se puede utilizar en cualquier zona de la piel excepto en el cuero cabelludo. No se ha estudiado su uso en el cuero cabelludo.

La pomada se puede utilizar dos veces al día durante un máximo de 4 semanas por ciclo de tratamiento. Si persisten algunos signos y/o síntomas o aparecen nuevas zonas afectadas con dermatitis atópica, se pueden aplicar más ciclos de tratamiento siempre que la aplicación no supere el 40% del ASC (ver sección 5.1).

Medicamento con autorización anulada

Se debe suspender la aplicación de la pomada si los signos y/o síntomas en las zonas tratadas persisten después de 3 ciclos de tratamiento consecutivos de 4 semanas cada uno o si los signos y/o síntomas empeoran durante el tratamiento.

Población pediátrica

La posología para niños y adolescentes (2-17 años) es la misma que para adultos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Staquis en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no se espera que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se espera que sea necesario ajustar la dosis en esta población de pacientes.

Pacientes de edad avanzada
La dermatitis atópica se observa con poca frecuencia en pacientes a partir de los 65 años de edad. Los estudios clínicos de Staquis no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes (ver sección 5.1). Sin embargo, no se espera que sea necesario ajustar la dosis en esta población de pacientes.

Forma de administración

La pomada es solo para uso cutáneo.

La pomada no es para uso oftálmico, oral ni intravaginal (ver sección 4.4).

Staquis no se ha estudiado de manera específica bajo oclusión. Sin embargo, la experiencia clínica disponible del uso de la pomada bajo oclusión (es decir, con pañales o ropa) no ha mostrado la necesidad de realizar ningún ajuste de dosis.

Se debe indicar a los pacientes que se laven las manos después de aplicar la pomada, salvo cuando sean sus manos las que estén en tratamiento. Si otra persona aplica la pomada al paciente, también se debe lavar las manos después de la aplicación.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La pomada no es para uso oftálmico, oral ni intravaginal (ver sección 4.2). En caso de exposición accidental en los ojos o las membranas mucosas, se debe retirar la pomada completamente y/o aclarar la zona con agua.

Los datos disponibles indican que las reacciones locales en la piel, tales como quemazón o escozor, pueden producirse con mayor frecuencia en zonas sensibles de la piel (como la cara y el cuello).

Hipersensibilidad

Medicamento con autorización anulada

Se ha producido hipersensibilidad, incluyendo urticaria de contacto, en pacientes tratados con Staquis. Se debe sospechar hipersensibilidad en caso de prurito grave, hinchazón y eritema en la zona de aplicación o en una zona distante. Si aparecen signos y síntomas de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente la aplicación de Staquis e iniciar un tratamiento adecuado.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 90 mg de propilenglicol en cada gramo de pomada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No es de esperar que crisaborol ni sus dos metabolitos principales causen interacciones farmacológicas por inducción o inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP) según los datos *in vitro* e *in vitro* (ver sección 5.2).

Según los datos *in vitro*, la administración concomitante de Staquis y los inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir) o los inhibidores del CYP1A2 (por ejemplo ciprofloxacino, fluvoxamina) puede aumentar las concentraciones sistémicas de crisaborol (ver sección 5.2).

Staquis no se ha evaluado en combinación con otros medicamentos cutáneos utilizados para tratar la dermatitis atópica leve o moderada y no se recomienda la aplicación conjunta en las mismas zonas de la piel. Los emolientes se pueden utilizar en otras zonas de la piel no afectadas por la dermatitis atópica; no se recomienda la aplicación conjunta de emolientes con Staquis en las mismas zonas de la piel.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de crisaborol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Staquis durante el embarazo.

Lactancia

No se han realizado estudios en animales relativos a la excreción en la leche tras la aplicación tópica. Staquis se absorbe de forma sistémica. Se desconoce si crisaborol o sus metabolitos o excipientes se excretan en la leche materna después de la aplicación tópica de la pomada o si tiene algún efecto sobre la producción de leche materna. La ausencia de datos clínicos durante la lactancia impide determinar de forma clara el riesgo de Staquis para un lactante. Por lo tanto, debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes, Staquis no debe utilizarse en mujeres que estén dando el pecho.

Fertilidad

Los estudios de reproducción en ratas macho o hembra con administración oral de crisaborol no evidenciaron efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Staquis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Medicamento con autorización anulada

Las reacciones adversas más frecuentes son las reacciones en el lugar de la aplicación (6,0%), incluyendo dolor en la zona de aplicación, por ejemplo, quemazón o escozor (4,4%). En general, el dolor en la zona de aplicación se apreció al comienzo del periodo de tratamiento, tuvo carácter transitorio y se resolvió espontáneamente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por grupos de mayor a menor frecuencia definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Urticaria de contacto
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Reacciones en la zona de aplicación (por ejemplo, dolor en la zona de aplicación[1], prurito en la zona de aplicación, dermatitis en la zona de aplicación, eritema en la zona de aplicación, irritación en la zona de aplicación, urticaria en la zona de aplicación)

[1] Referido a sensaciones de la piel como quemazón o escozor.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

La sobredosis tras la administración cutánea es poco probable. Si se ha aplicado demasiada pomada, se puede retirar el exceso.

En casos de exposición accidental oftálmica, en la mucosa oral o intravaginal, se debe retirar la pomada completamente y/o aclarar la zona con agua (ver las secciones 4.2 y 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos, tratamiento de la dermatitis, excluyendo corticoides, código ATC: D11AH06

Mecanismo de acción

Crisaborol es un antiinflamatorio inhibidor de la benzoxaborol fosfodiesterasa-4 (PDE4) que suprime la secreción de ciertas citoquinas, como el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), las interleuquinas (IL-2, IL-4, IL-5) y el interferón gamma (IFNγ), y mejora la función de barrera de la piel medida por la pérdida de agua transepidérmica (TEWL, por sus siglas en inglés). Crisaborol aplicado en las lesiones de pacientes con dermatitis atópica reduce la expresión de la inflamación atópica asociada a quimioquinas, incluyendo CCL17, CCL18 y CCL22.

Medicamento con autorización anulada

Eficacia clínica y seguridad

Dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, con grupos paralelos y controlados con vehículo (ensayos 1 y 2), con idéntico diseño, incluyeron un total de 1.522 pacientes de 2 a 79 años de edad. El 61,9% de los pacientes tenía entre 2 y 11 años, el 24,4% de los pacientes tenía entre 12 y 17 años, el 13,3% de los pacientes tenía entre 18 y 64 años, y el 0,5% de los pacientes tenía 65 años de edad o más; el número de pacientes ≥18 años de edad fue limitado. El ASC tratable osciló entre el 5% y el 95% (media = 18,3%, desviación estándar [DE] = 17,8%; el 9,6% de los pacientes tenía >40% de ASC tratable); los ensayos no incluyeron un número suficiente de pacientes con >40% de ASC tratable como para determinar la seguridad y eficacia de Staquis en esta subpoblación. Al inicio de los estudios (datos agrupados de los estudios), el 38,5% de los pacientes tenía una puntuación de 2 (leve) en la Evaluación Global Estática del Investigador (ISGA, por sus siglas en inglés) y el 61,5% tenía una puntuación de 3 (moderada) en la escala ISGA dentro de la evaluación global de la dermatitis atópica (eritema, induración/desarrollo de pápulas y supuración/formación de costras) en un rango de gravedad de 0 a 4.

En ambos ensayos, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Staquis o el vehículo aplicado dos veces al día durante 28 días. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que en el día 29 alcanzó un grado de aclaramiento total (puntuación de 0) o aclaramiento casi total (puntuación de 1) en la escala ISGA con al menos una mejoría de 2 grados con respecto al valor inicial, en comparación con los pacientes tratados con Staquis y los pacientes tratados con el vehículo. En ambos ensayos, un porcentaje estadística y significativamente mayor de pacientes alcanzó este criterio de valoración en el grupo tratado con Staquis en comparación con el grupo tratado con el vehículo.

Las variables secundarias de eficacia fueron la proporción de pacientes que en el día 29 alcanzaron un grado de aclaramiento total o aclaramiento casi total en la escala ISGA y el tiempo necesario para alcanzar un grado de aclaramiento total o aclaramiento casi total en ISGA con al menos una mejoría de 2 grados con respecto al valor inicial.

La seguridad y eficacia de Staquis en zonas sensibles de la piel (como la cara y el cuello) en comparación con las zonas no sensibles de la piel (como los brazos y las piernas) no se evaluaron por separado en los ensayos clínicos.

Los resultados de eficacia de los dos ensayos se resumen en las tablas 2 y 3. En las figuras 1 y 2 se muestran los gráficos de Kaplan-Meier en el momento en que se alcanzó una puntuación de aclaramiento total o casi total en la escala ISGA con al menos una mejoría de 2 grados con respecto al valor inicial. Los valores p de la prueba del orden logarítmico (*long-rank test*) para ambos ensayos fueron < 0,001.

Medicamento con autorización anulada

Tabla 2: Resultados de eficacia en pacientes con dermatitis atópica leve o moderada

	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Staquis (N = 503)	**Vehículo (N = 256)**	**Staquis (N = 513)**	**Vehículo (N = 250)**
Puntuación de aclaramiento total o aclaramiento casi total en ISGA con al menos una mejoría de 2 grados con respecto al valor inicial en el día 29	32,8%	25,4%	31,4%	18,0%
IC[a] del 95%	(28,6; 37,0)	(19,9; 30,9)	(27,3; 35,5)	(13,2; 22,9)
Valor p	0,038[b]		<0,001[b]	
Puntuación de aclaramiento total o aclaramiento casi total en ISGA en el día 29	51,7%	40,6%	48,5%	29,7%
IC[a] del 95%	(47,2; 56,1)	(34,4; 46,8)	(44,1; 52,9)	(23,9; 35,5)
Valor p	0,005[b]		<0,001[b]	

[a] Intervalo de confianza (IC) a partir de una aproximación normal.
[b] Valor p de una prueba de regresión logística (con el método de Firth) con factores del grupo de tratamiento y el centro de análisis tras ajustar para la imputación múltiple.

Tabla 3: Resultados de eficacia *post-hoc* en pacientes con dermatitis atópica leve o moderada con ≤ 40% del ASC afectado

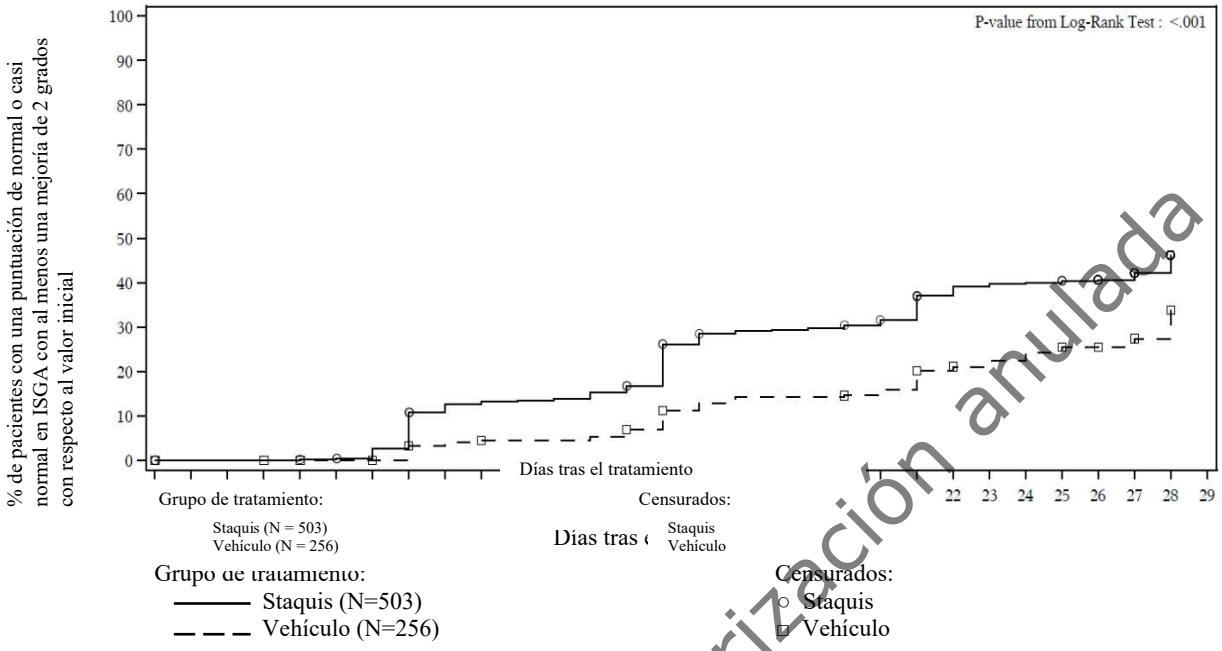
	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Staquis (N = 446)	**Vehículo (N = 231)**	**Staquis (N = 465)**	**Vehículo (N = 234)**
Puntuación de aclaramiento total o aclaramiento casi total en ISGA con al menos una mejoría de 2 grados con respecto al valor inicial en el día 29	34,1%	25,5%	32,6%	18,8%
IC[a] del 95%	(29,7; 38,6)	(19,7; 31,3)	(28,3; 36,9)	(13,7; 24,0)
Valor p	0,022[b]		<0,0001[b]	
Puntuación de aclaramiento total o aclaramiento casi total en ISGA en el día 29	53,8%	41,9%	51,0%	30,9%
IC[a] del 95%	(49,1; 58,5)	(35,3; 48,4)	(46,4; 55,6)	(24,8; 37,0)
Valor p	0,0041[b]		<0,0001[b]	

[a] Intervalo de confianza (IC) a partir de una aproximación normal.
[b] Valor p de una prueba de regresión logística (con el método de Firth) con factores del grupo de tratamiento y el centro de análisis tras ajustar para la imputación múltiple.

Medicamento con autorización anulada

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo necesario para alcanzar una puntuación de aclaramiento total o aclaramiento casi total en ISGA con al menos una mejoría de 2 grados con respecto al valor inicial en pacientes con dermatitis atópica leve o moderada

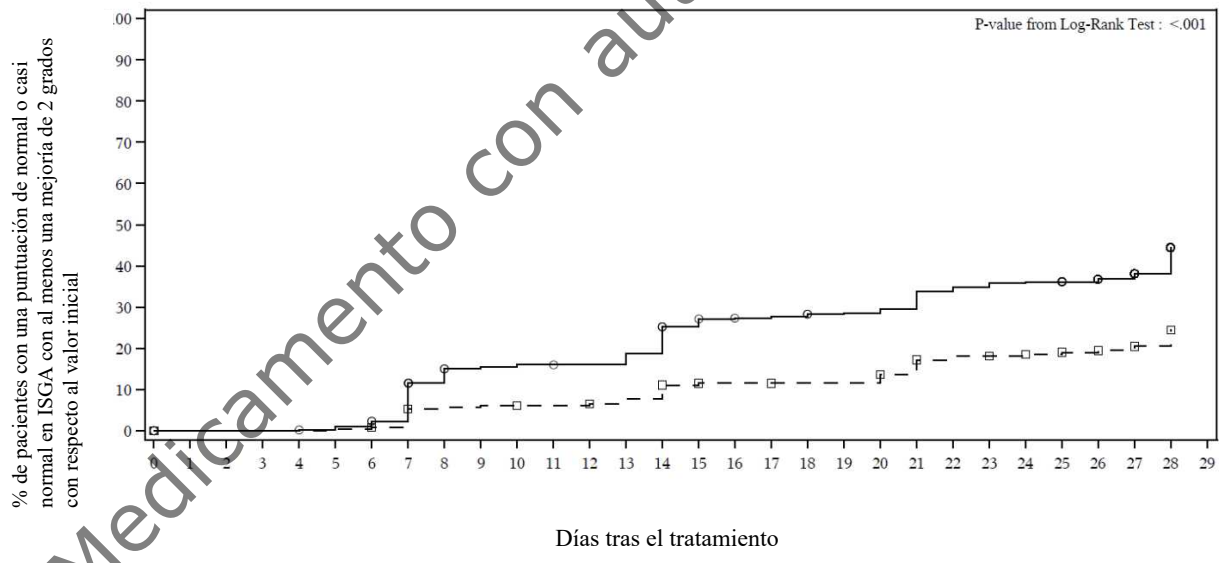
Ensayo 1



Grupo de tratamiento:
——— Staquis (N=503)
— — — Vehículo (N=256)

Censurados:
○ Staquis
□ Vehículo

Ensayo 2



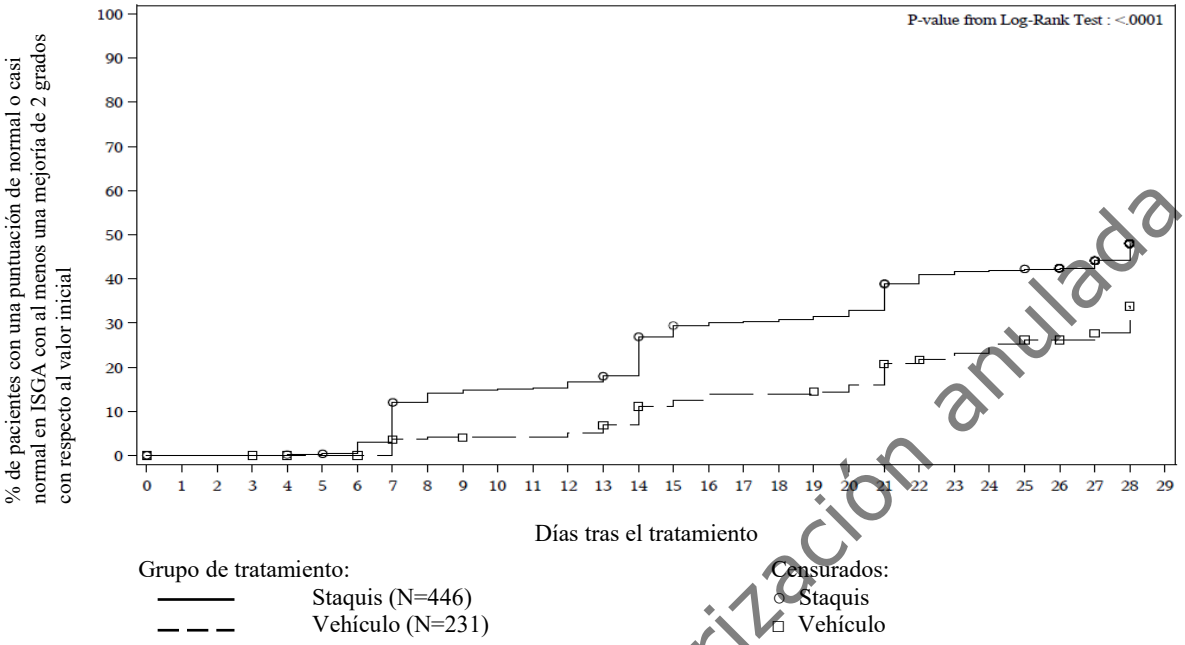
Grupo de tratamiento:
——— Staquis (N=513)
— — — Vehículo (N=250)

Censurados:
○ Staquis
□ Vehículo

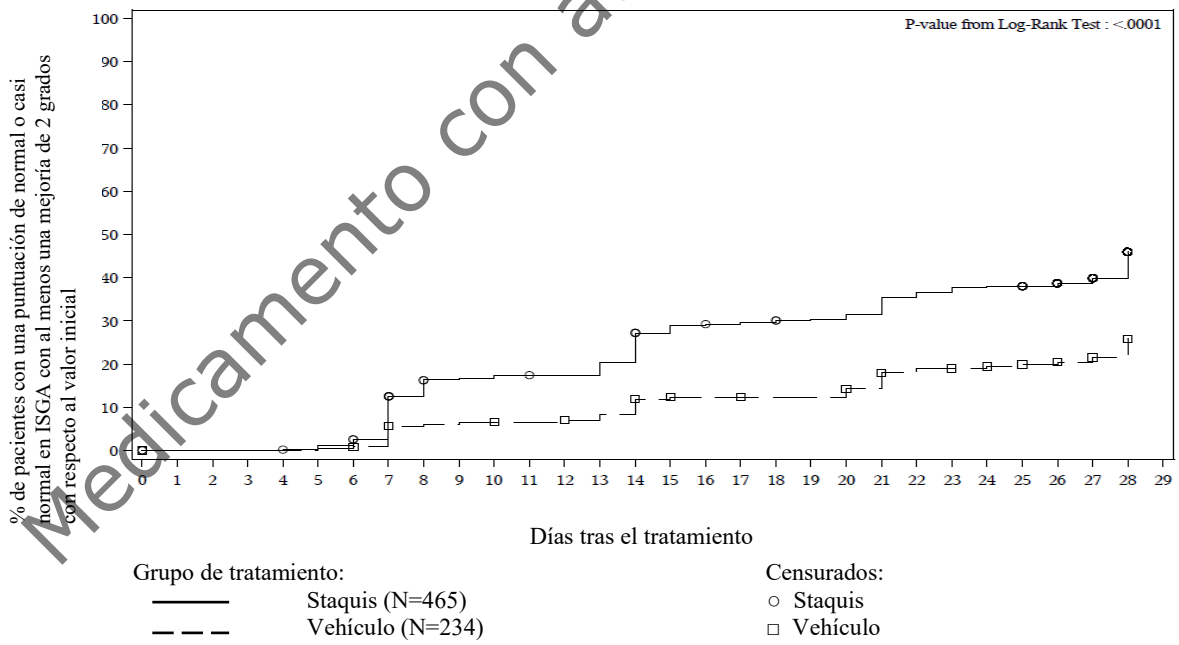
Medicamento con autorización anulada

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier *post-hoc* del tiempo necesario para alcanzar una puntuación de aclaramiento total o aclaramiento casi total en ISGA con al menos una mejoría de 2 grados con respecto al valor inicial en pacientes con dermatitis atópica leve o moderada con ≤ 40% del ASC afectado

Ensayo 1



Ensayo 2



Medicamento con autorización anulada

Los resultados de eficacia principal agrupados por categoría de raza se resumen en la tabla 4.

Tabla 4: Resumen de los pacientes que alcanzaron una puntuación de aclaramiento total o aclaramiento casi total en ISGA con al menos una mejoría de 2 grados con respecto al valor inicial en el día 29 por categoría de raza – Ensayos 1 y 2 agrupados

	Staquis (N = 1016)		Vehículo (N = 506)	
Categoría de raza	**n**	**Tasa**	**n**	**Tasa**
Indio americano o nativo de Alaska	11	18,0%	5	0,0%
Asiático	52	17,7%	27	13,4%
Negro o afroamericano	285	32,1%	139	24,6%
Nativo de Hawái u otra isla del Pacífico	7	42,9%	8	17,0%
Blanco	617	33,5%	306	22,3%
Otra	44	31,9%	21	16,3%

N = Número de pacientes en cada grupo de tratamiento
N = Número de pacientes en cada categoría de subgrupo por grupo de tratamiento

Un ensayo de seguridad a largo plazo abierto, de un solo grupo y multicéntrico (ensayo 3) incluyó un total de 517 pacientes de 2 a 72 años de edad (el 59,6% de los pacientes tenía de 2 a 11 años, el 28,2% de los pacientes tenía de 12 a 17 años, el 11,8% de los pacientes tenía de 18 a 64 años de edad, y el 0,4% de los pacientes tenía 65 años de edad o más) con una ASC tratable del 5% al 95%. Fueron elegibles los pacientes de los centros de investigación participantes (un subconjunto de centros que participaron en los ensayos 1 y 2) que finalizaron los ensayos 1 o 2 sin tener eventos de seguridad que impidieran un tratamiento adicional con Staquis.

Los pacientes participaron en el estudio en ciclos de tratamiento de 28 días durante un máximo de 48 semanas. Los pacientes recibieron Staquis durante un número variable de ciclos de tratamiento de forma intermitente según la gravedad de la enfermedad determinada por la ISGA al comienzo de cada ciclo de tratamiento de 28 días: los pacientes recibieron un tratamiento abierto con Staquis dos veces al día (tratamiento cuando la ISGA era leve o peor [≥2]) o ningún tratamiento (sin tratamiento cuando la escala ISGA era aclaramiento total [0] o aclaramiento casi total [1]). El estudio se debía interrumpir si no se observaba ninguna mejoría en la ISGA del paciente después de 3 ciclos consecutivos de tratamiento con Staquis.

El ensayo 3 no incluyó ninguna variable de eficacia; la respuesta de eficacia de Staquis según la ISGA determinó el alcance del uso intermitente de Staquis hasta un máximo de 48 semanas. En general, los pacientes recibieron una media de 6,2 ciclos de tratamiento (de un total de 13 ciclos de tratamiento posibles, incluido el periodo de tratamiento de 28 días en los ensayos 1 o 2). El número medio de ciclos consecutivos de tratamiento fue de 3,6 y el número medio de ciclos consecutivos sin tratamiento fue de 2,5.

Resultados del estudio QT

Los resultados de un estudio QT exhaustivo de Staquis aplicado al 60% del ASC en voluntarios sanos no demostraron una prolongación del QT. Aunque los voluntarios sanos tenían concentraciones más bajas de crisaborol en comparación con los pacientes con dermatitis atópica, los estudios clínicos de Staquis no identificaron ningún efecto cardiaco, incluida la prolongación del intervalo QT.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Staquis en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la dermatitis atópica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Medicamento con autorización anulada

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética (FC) de Staquis se investigó en 33 pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con dermatitis atópica de leve a moderada y una media ± DE de ASC afectada de 49 ± 20% (intervalo del 27% al 92%). En este estudio, los pacientes se aplicaron aproximadamente 3 mg/cm^2 de Staquis pomada (el intervalo de dosis osciló aproximadamente de 6 a 30 g por aplicación) dos veces al día durante 8 días. Las concentraciones plasmáticas fueron cuantificables en todos los pacientes. La media ± DE de la concentración máxima plasmática (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo de 0 a 12 horas tras el tratamiento (AUC_{0-12}) para crisaborol en el día 8 fueron 127 ± 196 ng/ml y 949 ± 1.240 ng*h/ml, respectivamente. Las concentraciones sistémicas de crisaborol se encontraban en estado estacionario el día 8. Según los cocientes del AUC_{0-12} entre el día 8 y el día 1, el factor de acumulación promedio para crisaborol fue 1,9. La exposición sistémica (C_{max} y AUC_{0-12}) de crisaborol y de sus metabolitos principales aumentó con el aumento del % de ASC tratado.

Los estudios se realizaron con una formulación diferente de crisaborol, la cual, a diferencia de Staquis, contenía butilhidroxitolueno (BHT). El test de penetración *in vitro* (IVPT, por sus siglas en inglés) se realizó en piel intacta para sustentar la equivalencia terapéutica entre la formulación con BHT y la formulación sin BHT. Aunque los resultados fueron muy variables y no concluyentes, no se espera que un posible pequeño aumento en la absorción influya en el perfil beneficio riesgo del medicamento en pacientes que tengan hasta el 40% del ASC afectado de una forma clínicamente relevante.

Distribución

Según un estudio *in vitro*, crisaborol se une en un 97% a las proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformación y eliminación

Crisaborol se metaboliza fundamentalmente en metabolitos inactivos. El metabolito principal, 5-(4-cianofenoxi)-2-alcohol hidroxibencílico (metabolito 1), se forma a través de múltiples enzimas CYP, incluidas CYP3A4, CYP1A2 e hidrólisis; este metabolito continúa metabolizándose en metabolitos posteriores, entre ellos el ácido 5-(4-cianofenoxi)-2-hidroxilbenzoico (metabolito 2), formado por oxidación, que también es un metabolito principal. La FC de los metabolitos 1 y 2 se evaluó en el estudio FC descrito anteriormente y las concentraciones sistémicas estaban en o cerca del estado estacionario el día 8. Según los cocientes del AUC_{0-12} entre el día 8 y el día 1, los factores de acumulación promedio para los metabolitos 1 y 2 fueron 1,7 y 6,3, respectivamente. La media ± DE de la C_{max} y el AUC_{0-12} para el metabolito 2 el día 8 fue 1.850 ± 1.830 ng/ml y 18.200 ± 18.100 ng*h/ml, respectivamente. La excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Se absorbió aproximadamente el 25% de la dosis radiomarcada y se excretó predominantemente en la orina.

Interacciones farmacológicas

Potencial de crisaborol para influir sobre la FC de otros medicamentos
Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que en condiciones de práctica clínica, no se espera que ni crisaborol ni el metabolito 1 inhiban CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos para el metabolito 2 demostraron que éste no inhibía las actividades del CYP2C19, 2D6 y 3A4; era un inhibidor débil del CYP1A2 y 2B6; y era un inhibidor moderado del CYP2C8 y 2C9. La enzima más sensible, CYP2C9, se investigó más a fondo en un ensayo clínico que utilizaba warfarina como un sustrato del CYP2C9. Los resultados de este estudio no mostraron potencial de interacción farmacológica.

Los estudios *in vitro* indican que en condiciones de práctica clínica, no se espera que ni crisaborol ni los metabolitos 1 y 2 induzcan las enzimas del CYP.

Medicamento con autorización anulada

Según los datos *in vitro*, crisaborol se metaboliza hasta cierto grado (<30%) a través del CYP3A4 y del CYP1A2. La administración concomitante de Staquis y los inhibidores potentes del CYP3A4 o del CYP1A2 puede aumentar la exposición sistémica a crisaborol.

Los estudios *in vitro* demostraron que ni crisaborol ni el metabolito 1 inhibían las actividades de la uridina difosfato (UDP) glucuroniltransferasa (UGT)1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 y 2B15. El metabolito 2 no inhibió la UGT1A4, 1A6, 2B7 y 2B15. El metabolito 2 mostró una inhibición débil de la UGT1A1; sin embargo, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre crisaborol (o sus metabolitos) y los sustratos de la UGT1A1 a concentraciones terapéuticas. El metabolito 2 mostró una inhibición moderada de la UGT1A9, lo que puede dar lugar a un aumento moderado de las concentraciones de los sustratos sensibles de la UGT1A9 como por ejemplo, propofol. No se anticipa ninguna interacción clínicamente relevante entre el metabolito 2 y propofol debido a la posología y la forma de administración del propofol (perfusión intravenosa o inyección con ajuste posológico para la anestesia o sedación clínicas). No se han realizado estudios de interacción farmacológica con sustratos sensibles de la UGT1A9.

Los estudios *in vitro* indican que en condiciones de práctica clínica, no se espera que ni crisaborol ni los metabolitos 1 y 2 causen interacciones clínicamente significativas con los sustratos de transportadores como la glicoproteína P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y los transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos realizados *in vitro* o *in vivo* por vía oral y cutánea no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad juvenil o toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Se observó una mayor incidencia relacionada con el fármaco de tumores de células granulares benignos en el útero con cuello uterino y vagina (combinados) en ratas hembra tratadas con crisaborol a dosis orales aproximadamente 2 veces la exposición sistémica media en humanos en condiciones de uso máximo. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo; sin embargo, dado el tipo de tumor y la condición benigna en una única especie y un único sexo, se considera que la relevancia para los seres humanos es baja.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vaselina filante
Propilenglicol (E1520)
Monoestearato de glicerol 40-55 (tipo I)
Parafina sólida
Calcioedetato sódico

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Tras la primera apertura del envase: 1 año.

Medicamento con autorización anulada

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC. No congelar.

Mantener el tubo perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado multicapa con una boquilla de polietileno de alta densidad con un cierre autoadhesivo y un tapón de polipropileno blanco. La capa exterior del tubo está compuesta de siete capas (polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad blanco, polietileno de alta densidad, polietileno de baja densidad, etileno-ácido acrílico, aluminio y etileno-ácido acrílico). El revestimiento interior está compuesto de polietileno lineal de baja densidad.

Tubos de 2,5 g, 30 g, 60 g y 100 g. Seis tubos por envase en el caso de los tubos de 2,5 g. Un tubo por envase en el caso de los tubos de 30 g, 60 g y 100 g.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/marzo/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR (2,5 g, 30 g, 60 g, 100 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Staquis 20 mg/g pomada
crisaborol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 g de pomada contiene 20 mg de crisaborol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Vaselina filante, propilenglicol (E1520), monoestearato de glicerol 40-55 (tipo I), parafina sólida, calcioedetato sódico.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

6 tubos (2,5 g)
1 tubo (30 g)
1 tubo (60 g)
1 tubo (100 g)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25ºC. No congelar.

Mantener el tubo perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Staquis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN

Medicamento con autorización anulada

NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERIOR

TUBO (30 g, 60 g, 100 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Staquis 20 mg/g pomada
crisaborol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 g de pomada contiene 20 mg de crisaborol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Vaselina (filante, sólida), E1520, monoestearato de glicerol, calcioedetato sódico.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada

30 g
60 g
100 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25ºC. No congelar.

Mantener el tubo perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

TUBO (2,5 g)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Staquis 20 mg/g pomada
crisaborol
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 g

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Staquis 20 mg/g pomada
crisaborol

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Staquis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Staquis
3. Cómo usar Staquis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Staquis
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Staquis y para qué se utiliza

Staquis contiene el principio activo crisaborol. Staquis se usa en la piel para controlar los síntomas de la dermatitis atópica de leve a moderada en adultos y niños a partir de 2 años de edad. La dermatitis atópica, también llamada eczema atópico, produce inflamación de la piel, enrojecimiento, picor, sequedad y engrosamiento en las personas propensas a las alergias. La pomada no se debe utilizar en más del 40% de la superficie de su cuerpo.

Se considera que crisaborol, el principio activo de Staquis, actúa reduciendo la inflamación y algunos efectos del sistema inmunológico (las defensas del organismo).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Staquis

No use Staquis
- si es alérgico al crisaborol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Staquis.

Staquis no debe usarse en los ojos, la boca o la vagina; por lo tanto, tenga cuidado para no aplicar esta pomada en esas zonas. Si la pomada entra en contacto accidentalmente en esas zonas, retírela completamente y/o aclare la zona con agua.

Deje de usar Staquis inmediatamente y consulte a su médico si tiene una reacción alérgica. Los síntomas incluyen habones (ronchas), picor, hinchazón y enrojecimiento grave.

Las reacciones cutáneas donde se aplica este medicamento, como quemazón o escozor, es más probable que se produzcan en zonas sensibles de la piel como la cara y el cuello.

Medicamento con autorización anulada

Niños
Staquis no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad; por lo tanto, no se debe utilizar en este grupo de niños. Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Otros medicamentos y Staquis
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden afectar a los niveles de Staquis en su cuerpo. Informe a su médico si está tomando medicamentos que contienen los siguientes principios activos:
- ketoconazol, itraconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos)
- eritromicina, claritromicina, ciprofloxacino (utilizados para tratar infecciones)
- ritonavir (utilizado para tratar el VIH)
- fluvoxamina (utilizada para tratar la depresión).

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Se desconocen los efectos de este medicamento en las mujeres embarazadas; por lo tanto, no use Staquis durante el embarazo a menos que haya consultado con su médico si puede usarlo.

Se desconoce si Staquis pasa a la leche tras aplicarlo sobre la piel. No se conocen los efectos de este medicamento en los lactantes; por lo tanto, no debe usar Staquis si está dando el pecho o si planea dar el pecho.

Conducción y uso de máquinas
Es poco probable que Staquis tenga un efecto sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Staquis contiene propilenglicol
Este medicamento contiene 90 mg de propilenglicol en cada gramo de pomada.

3. Cómo usar Staquis

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso en adultos
- Aplique una capa de pomada dos veces al día en las zonas afectadas de la piel.
- Este medicamento se puede utilizar en cualquier zona de la piel excepto en el cuero cabelludo.
- La pomada solo se debe usar en el 40% de la superficie de su cuerpo como máximo.
- Este medicamento es solo para uso cutáneo.
- Lávese las manos después de aplicar este medicamento, a no ser que sean sus manos las que se estén tratando. Si otra persona le aplica este medicamento, se debe lavar las manos después de la aplicación.

Se puede usar este medicamento dos veces al día durante un máximo de 4 semanas por ciclo de tratamiento. Según las instrucciones de su médico, puede usar más ciclos si la dermatitis atópica no está controlada o si aparece en nuevas zonas siempre que no aplique la pomada en más del 40% de la superficie de su cuerpo. Si su dermatitis atópica sigue ahí después de 12 semanas de tratamiento o si su dermatitis atópica empeora, deje de usar el medicamento y consulte a su médico.

Se pueden usar cremas hidratantes (emolientes) en las zonas de la piel donde no se aplique Staquis. No use otros medicamentos tópicos (como pomadas, cremas, lociones) en las zonas de la piel donde se aplica Staquis sin consultar a su médico.

Medicamento con autorización anulada

Uso en niños y adolescentes
Para los niños de 2 años de edad y mayores, y los adolescentes, las instrucciones de uso son las mismas que para los adultos.

Si usa más Staquis del que debe
Si se ha aplicado demasiado Staquis, se debe retirar el exceso.

Si olvidó usar Staquis
Si olvida aplicar la pomada a la hora programada, hágalo tan pronto como lo recuerde y luego continúe con su pauta normal de tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden ocurrir **reacciones alérgicas** de forma poco frecuente. Las reacciones alérgicas incluyen síntomas graves de:
- habones
- picor
- hinchazón
- enrojecimiento.

Si tiene una reacción alérgica, deje de usar este medicamento inmediatamente y consulte a su médico o farmacéutico.

Otros efectos adversos pueden incluir:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Reacciones cutáneas donde se aplica este medicamento como, por ejemplo, dolor (quemazón o escozor), picazón, erupción, enrojecimiento, irritación y habones.

La reacción cutánea más común, el dolor (quemazón o escozor), suele ser leve o moderado y generalmente desaparece después de varias aplicaciones.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Reacciones alérgicas: incluyen síntomas graves de habones, picazón, hinchazón y enrojecimiento.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Staquis

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el tubo y el estuche después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Medicamento con autorización anulada

No conservar a temperatura superior a 25ºC. No congelar.

Una vez abierto, utilice el tubo en un plazo de 1 año.

Mantener el tubo perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Staquis
- El principio activo es crisaborol.
  Un gramo de pomada contiene 20 mg de crisaborol.
- Los demás componentes son vaselina filante, propilenglicol (E1520 [ver sección 2]), monoestearato de glicerol 40-55 (tipo I), parafina sólida, calcioedetato sódico.

Aspecto del producto y contenido del envase
Staquis es una pomada de color blanco a blanquecino. Se suministra en tubos laminados de 2,5 g, 30 g, 60 g y 100 g. Hay seis tubos por envase en el caso de los tubos de 2,5 g. Hay un tubo por envase en el caso de los tubos de 30 g, 60 g y 100 g. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Cada tubo tiene una boquilla con un cierre autoadhesivo y un tapón de color blanco.

Titular de la autorización de comercialización
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación
Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

Medicamento con autorización anulada

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 A.E.
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 A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Medicamento con autorización anulada