

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Staquis 20 mg/g pommade

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gramme de pommade contient 20 mg de crisaborole.

Excipients à effet notoire

Propylène glycol, 90 mg/g de pommade

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade.

Pommade de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Staquis est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique légère à modérée de l'adulte et de l'enfant âgé de 2 ans et plus, dont $\leq 40\%$ de la surface corporelle (SC) est atteinte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Il convient d'appliquer une couche de pommade deux fois par jour sur les zones atteintes.

La pommade doit être appliquée uniquement sur les zones de la peau atteintes ne devant pas dépasser 40 % de la SC.

La pommade peut être utilisée sur toutes les zones de la peau sauf sur le cuir chevelu. Son utilisation sur le cuir chevelu n'a pas été étudiée.

La pommade peut être utilisée deux fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 4 semaines par cure de traitement. Il est possible, tant que l'application ne dépasse pas 40% de la SC, de répéter la cure de traitement, si les signes et/ou les symptômes persistent ou si de nouvelles zones atteintes de dermatite atopique apparaissent (voir rubrique 5.1).

L'utilisation de la pommade doit être arrêtée si les signes et/ou symptômes au niveau des zones traitées persistent après 3 cures de traitement consécutives de 4 semaines chacune ou si les signes et/ou symptômes s'aggravent au cours du traitement.

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents (de 2 à 17 ans), la posologie est la même que pour les adultes.

La sécurité et l'efficacité de Staquis chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune adaptation posologique ne devrait être nécessaire chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, aucune adaptation posologique ne devrait être nécessaire chez cette population de patients.

Sujets âgés

La dermatite atopique n'est pas fréquemment observée chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les études cliniques portant sur le traitement par Staquis n'incluaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes (voir rubrique 5.1). Toutefois, aucune adaptation posologique ne devrait être nécessaire dans cette population de patients.

Mode d'administration

La pommade est à usage cutané uniquement.

La pommade ne doit pas être administrée par voie ophtalmique, orale ou intravaginale (voir rubrique 4.4).

Staquis n'a pas été spécifiquement étudié sous occlusion. Cependant, l'expérience clinique disponible de l'utilisation de la pommade sous occlusion (c.-à-d. sous des couches ou des vêtements) n'a pas montré la nécessité d'une adaptation posologique.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent se laver les mains après avoir appliqué la pommade, sauf si ce sont leurs mains qui sont traitées. Si quelqu'un d'autre applique la pommade au patient, il doit également se laver les mains après l'application.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La pommade ne doit pas être administrée par voie ophtalmique, orale ou intravaginale (voir rubrique 4.2). En cas de contact accidentel avec les yeux ou les muqueuses, veiller à essuyer soigneusement la pommade et/ou à la rincer à l'eau.

Les données disponibles indiquent que les réactions cutanées locales, telles que les brûlures ou les picotements, sont plus susceptibles d'apparaître sur les zones sensibles de la peau (comme le visage et le cou).

Hypersensibilité

Une hypersensibilité, incluant une urticaire de contact, est survenue chez des patients traités par Staquis. Une hypersensibilité doit être suspectée en cas de prurit, d'œdème et d'érythème graves, qu'ils apparaissent dans la zone d'application ou dans une zone éloignée de celle-ci. Si des signes et des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il convient d'arrêter immédiatement Staquis et d'instaurer un traitement approprié.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 90 mg de propylène glycol dans chaque gramme de pommade.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ni crisaborole, ni ses deux principaux métabolites ne devraient entraîner d'interactions médicamenteuses par induction ou inhibition des enzymes du cytochrome P450 (CYP) selon les données *in vitro* et *in vivo* (voir rubrique 5.2).

Selon les données *in vitro*, l'administration concomitante de Staquis et d'inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ritonavir) ou du CYP1A2 (par ex. ciprofloxacine, fluvoxamine) peut augmenter les concentrations systémiques de crisaborole (voir rubrique 5.2).

Staquis n'a pas été évalué en association avec d'autres médicaments cutanés utilisés pour traiter la dermatite atopique légère à modérée et une application concomitante sur les mêmes zones de la peau n'est pas recommandée. Les émoullients peuvent être utilisés sur d'autres zones de la peau non atteintes de dermatite atopique ; une application concomitante d'émoullients avec Staquis sur les mêmes zones de la peau n'est pas recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu ou pas de données sur l'utilisation de crisaborole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Staquis pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet de la pommade sur la sécrétion de lait après son application topique. Staquis est absorbé au niveau systémique. On ignore si crisaborole ou ses métabolites ou excipients sont excrétés dans le lait maternel après l'application topique de la pommade ou si la pommade a un effet sur la production de lait maternel. L'absence de données cliniques pendant l'allaitement ne permet pas de déterminer clairement le risque que représente Staquis pour le nourrisson allaité. En conséquence, en raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons allaités, Staquis ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Les études de reproduction chez des rats mâles ou femelles après administration orale de crisaborole n'ont révélé aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Staquis n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions au niveau de la zone d'application (6,0 %), y compris une douleur au niveau de cette zone, par ex. brûlure ou picotement (4,4 %). En règle générale, la douleur au niveau de la zone d'application a été observée précocement pendant la période de traitement ; elle était de nature transitoire et s'est résolue spontanément.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence, les plus fréquents d'abord, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent	Urticaire de contact
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Réactions au niveau de la zone d'application (par ex, douleur au site ¹ d'application, prurit au site d'application, dermatite au site d'application, érythème au site d'application, irritation au site d'application ou urticaire au site d'application)

¹ Désigne les sensations cutanées telles que la brûlure ou le picotement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage dû à l'application cutanée de la pommade est peu probable. En cas d'application d'une quantité excessive de pommade, l'excédent peut être essuyé.

En cas d'exposition ophtalmologique, muqueuse orale ou intravaginale accidentelle, la pommade doit être soigneusement essuyée et/ou rincée à l'eau (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres préparations dermatologiques, agents de la dermatite, corticostéroïdes exclus, code ATC : D11AH06

Mécanisme d'action

Crisaborole est un benzoxaborole anti-inflammatoire inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4) qui inhibe la sécrétion de certaines cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), les interleukines (IL-2, IL-4, IL-5) et l'interféron gamma (IFN γ), et améliore la fonction de la

barrière cutanée mesurée par perte d'eau transépidermique (TEWL). Crisaborole appliqué sur les lésions de dermatite atopique des patients réduit l'expression des chimiokines associées à l'inflammation atopique, y compris CCL17, CCL18 et CCL22.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux essais multicentriques randomisés, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlés *versus* véhicule (essais 1 et 2), de méthodologie identique, ont inclus 1 522 patients âgés de 2 à 79 ans. 61,9 % des patients étaient âgés de 2 à 11 ans, 24,4 % des patients étaient âgés de 12 à 17 ans, 13,3 % des patients étaient âgés de 18 à 64 ans et 0,5 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus ; le nombre de patients âgés de ≥ 18 ans était limité. La SC traitable variait de 5 % à 95 % (moyenne = 18,3 %, écart type [ET] = 17,8 % ; 9,6 % des patients avaient une SC traitable > 40 %) ; les essais n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients dont la SC traitable était > 40 % pour déterminer la sécurité et l'efficacité de Staquis dans cette sous-population. À l'inclusion (données poolées de l'étude), 38,5 % des patients présentaient un score de l'évaluation globale de l'investigateur (ISGA, *Investigator's Static Global Assessment*) de 2 (léger) et 61,5 % présentaient un score ISGA de 3 (modéré) dans l'évaluation globale de la dermatite atopique (érythème, induration/papules et suintement/encroûtement) sur une échelle de gravité allant de 0 à 4.

Dans les deux essais, les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir du Staquis ou un véhicule appliqué deux fois par jour pendant 28 jours. Le critère principal d'efficacité était la proportion des patients ayant atteint, au Jour 29, un score ISGA de disparition des lésions (score 0) ou *quasi* disparition des lésions (score 1) avec une amélioration d'au moins 2 grades par rapport à l'inclusion en comparant les patients traités par Staquis et les patients traités par véhicule. Dans les deux essais, un pourcentage statistiquement significativement plus élevé de patients a atteint ce critère de jugement dans le groupe traité par Staquis, comparé au groupe traité par véhicule.

Les critères secondaires d'efficacité étaient la proportion de patients présentant au Jour 29 un score ISGA de disparition des lésions ou *quasi* disparition des lésions et le temps nécessaire pour atteindre un score ISGA de disparition des lésions ou *quasi* disparition des lésions avec au moins une amélioration de 2 grades par rapport à l'inclusion.

La sécurité et l'efficacité de Staquis sur les zones sensibles de la peau (comme le visage et le cou) comparativement aux zones non sensibles de la peau (comme les bras et les jambes) n'ont pas été évaluées séparément au cours des essais cliniques.

Les résultats d'efficacité des deux essais sont résumés dans les tableaux 2 et 3. Les courbes de Kaplan-Meier relatives au temps nécessaire pour obtenir un score ISGA de disparition des lésions ou *quasi* disparition des lésions avec au moins une amélioration de 2 grades par rapport à l'inclusion sont indiquées dans les graphiques 1 et 2. Les valeurs de *p* issues du test du log rank pour les deux essais étaient $< 0,001$.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de dermatite atopique légère à modérée

	Essai 1		Essai 2	
	Staquis (n = 503)	Véhicule (n = 256)	Staquis (n = 513)	Véhicule (n = 250)
Score ISGA de disparition des lésions ou <i>quasi</i> disparition des lésions avec au moins une amélioration de 2 grades au Jour 29 par rapport à l'inclusion	32,8 %	25,4 %	31,4 %	18,0 %
IC 95%^a	(28,6; 37,0)	(19,9; 30,9)	(27,3; 35,5)	(13,2; 22,9)
Valeur de <i>p</i>	0,038 ^b		< 0,001 ^b	
Score ISGA de disparition des lésions ou <i>quasi</i> disparition des lésions au Jour 29	51,7%	40,6 %	48,5 %	29,7 %
IC 95%^a	(47,2; 56,1)	(34,4; 46,8)	(44,1; 52,9)	(23,9; 35,5)
Valeur de <i>p</i>	0,005 ^b		<0,001 ^b	

^a Intervalle de Confiance (IC) de l'approximation normale

^b Valeur de *p* d'un test de régression logistique (avec l'option de Firth) avec les facteurs du groupe de traitement et du centre d'analyse après ajustement pour l'imputation multiple.

Tableau 3: Résultats d'efficacité post-hoc chez les patients atteints de dermatite atopique légère à modérée avec ≤ 40% de SC atteinte

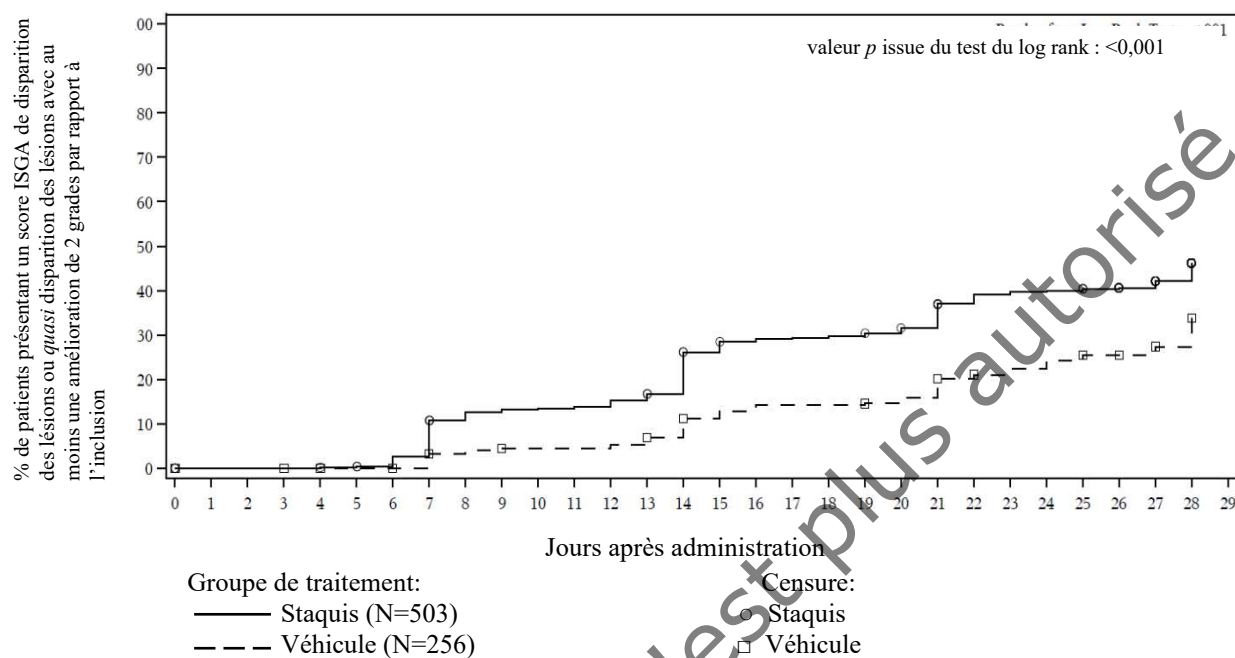
	Essai 1		Essai 2	
	Staquis (N = 446)	Véhicule (N = 231)	Staquis (N = 465)	Véhicule (N = 234)
Score ISGA de disparition des lésions ou <i>quasi</i> disparition des lésions avec au moins une amélioration de 2 grades au Jour 29 par rapport à l'inclusion	34,1%	25,5%	32,6%	18,8%
IC 95%^a	(29,7; 38,6)	(19,7; 31,3)	(28,3; 36,9)	(13,7; 24,0)
Valeur de <i>p</i>	0,022 ^b		<0,0001 ^b	
Score ISGA de disparition des lésions ou <i>quasi</i> disparition des lésions au Jour 29	53,8%	41,9%	51,0%	30,9%
IC 95%^a	(49,1; 58,5)	(35,3; 48,4)	(46,4; 55,6)	(24,8; 37,0)
Valeur de <i>p</i>	0,0041 ^b		<0,0001 ^b	

^a Intervalle de Confiance (IC) de l'approximation normale

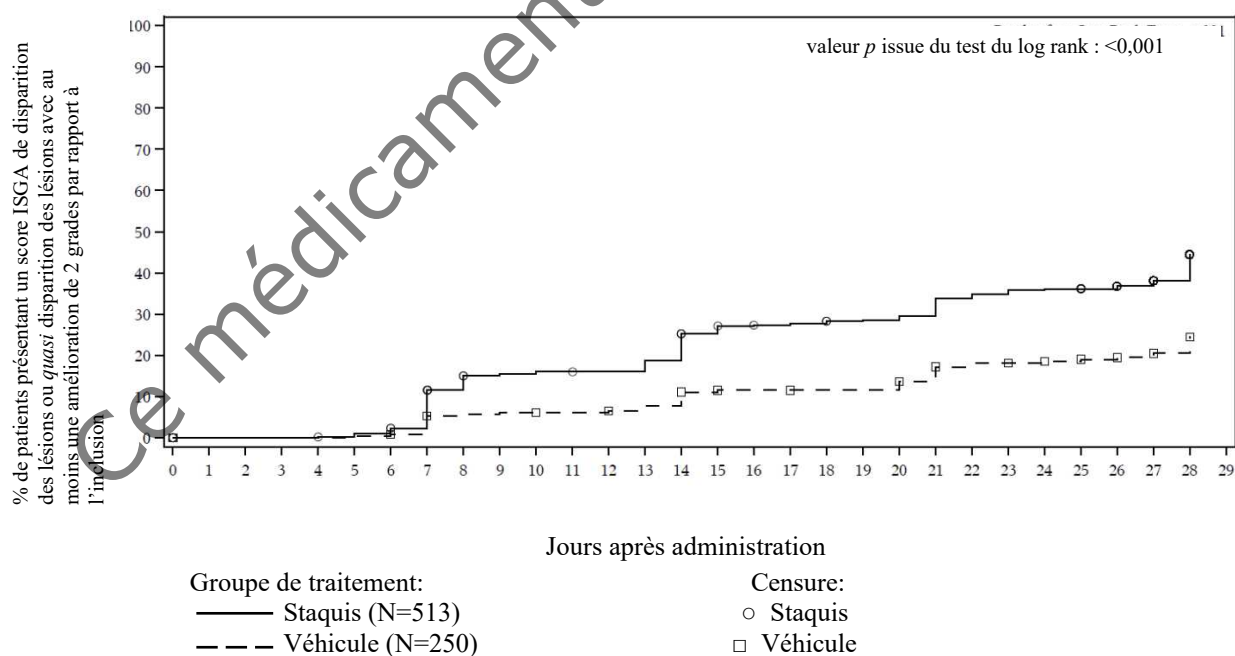
^b Valeur de *p* d'un test de régression logistique (avec l'option de Firth) avec les facteurs du groupe de traitement et du centre d'analyse après ajustement pour l'imputation multiple.

Graphique 1 : Courbes de Kaplan-Meier relatives au temps nécessaire pour obtenir un score ISGA de disparition des lésions ou *quasi* disparition des lésions avec au moins une amélioration de 2 grades par rapport à l'inclusion chez les patients atteints de dermatite atopique légère à modérée

Essai 1

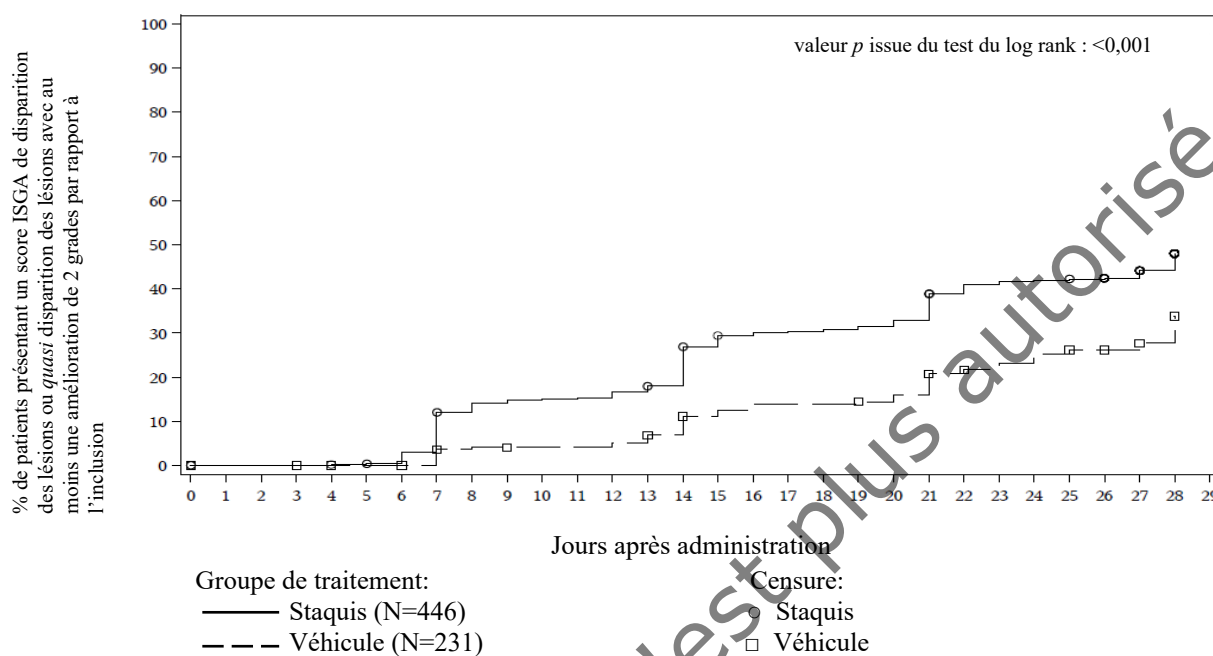


Essai 2

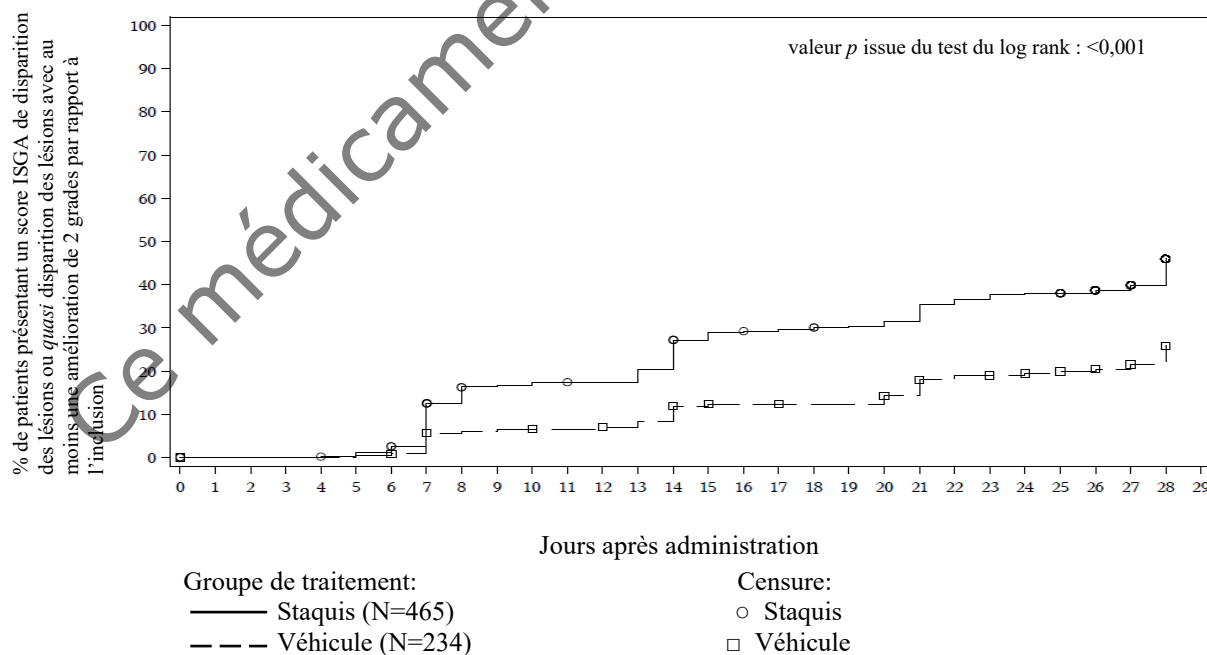


Graphique 2: Courbes post-hoc de Kaplan-Meier relatives au temps nécessaire pour obtenir un score ISGA de disparition des lésions ou *quasi* disparition des lésions avec au moins une amélioration de 2 grades par rapport à l'inclusion chez les patients atteints de dermatite atopique légère à modérée avec $\leq 40\%$ de SC atteinte

Essai 1



Essai 2



Les résultats du critère principal d'efficacité concernant les données poolées par catégorie ethnique sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Synthèse des patients ayant obtenu un score ISGA de disparition des lésions ou *quasi* disparition des lésions avec au moins une amélioration de 2 grades par rapport à l'inclusion au Jour 29 par catégorie ethnique – Essais 1 et 2 combinés

Catégorie ethnique	Staquis (N = 1 016)		Véhicule (N = 506)	
	n	Taux	n	Taux
Amérindien ou Autochtone de l'Alaska	11	18,0 %	5	0,0 %
Asiatique	52	17,7 %	27	13,4 %
Noir ou Afro-américain	285	-	139	24,6 %
Originaire d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique		42,9 %	8	17,0 %
Blanc	617	33,5 %	306	22,3 %
Autre	44	31,9 %	21	16,3 %

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement

n = Nombre de patients dans chaque catégorie de sous-groupe par groupe de traitement

Un essai de sécurité à long terme multicentrique, en ouvert, à un seul bras (Essai 3) a été mené sur un total de 517 patients âgés de 2 à 72 ans (59,6 % des patients étaient âgés de 2 à 11 ans, 28,2 % étaient âgés de 12 à 17 ans, 11,8 % étaient âgés de 18 à 64 ans et 0,4 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus) avec une SC à traiter de 5 % à 95 %. Les patients des sites investigateurs participants (un sous-ensemble de sites ayant participé aux essais 1 et 2) qui ont terminé les essais 1 ou 2 sans présenter d'effets indésirables interdisant un traitement ultérieur par Staquis, étaient éligibles.

Les sujets ont participé à l'étude avec des cures de traitement de 28 jours sur une durée allant jusqu'à 48 semaines. Ils ont reçu Staquis pendant un nombre variable de cures de traitement, de manière intermittente, en fonction de la gravité de la maladie déterminée par l'ISGA au début de chaque cure de traitement de 28 jours : les sujets ont bénéficié d'un traitement en ouvert par Staquis deux fois par jour (sous traitement lorsque l'ISGA était léger ou plus grave [≥ 2]) ou aucun traitement (sans traitement lorsque l'ISGA était disparition des lésions [0] ou *quasi* disparition des lésions [1]). La sortie de l'étude devait avoir lieu si le patient ne présentait d'amélioration de l'ISGA après 3 cures consécutives de traitement par Staquis.

L'essai 3 n'incluait pas de critère d'efficacité ; la réponse d'efficacité de Staquis basée sur l'ISGA a déterminé l'étendue de l'utilisation intermittente de Staquis sur une période de 48 semaines maximum. Dans l'ensemble, les patients ont reçu en moyenne 6,2 cures de traitement (sur un total possible de 13 cures de traitement, y compris la période de traitement de 28 jours dans les essais 1 ou 2). Le nombre moyen de cures consécutives sous traitement était de 3,6 et le nombre moyen de cures consécutives sans traitement était de 2,5.

Résultats de l'étude QT

Les résultats d'une étude approfondie de l'intervalle QT après application de Staquis sur 60 % de la SC chez des volontaires sains n'ont révélé aucun allongement de l'intervalle QT. Bien que les concentrations de crisaborole aient été plus faibles chez les volontaires sains que chez les patients

atteints de dermatite atopique, les études cliniques portant sur Staquis n'ont révélé aucun effet cardiaque, y compris un allongement de l'intervalle QT.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Staquis dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dermatite atopique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique (PK) de Staquis a été évaluée chez 33 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans atteints d'une dermatite atopique légère à modérée et un pourcentage moyen de SC atteinte $\pm$ ET de 49 ± 20 % (intervalle compris entre 27 et 92 %). Dans cette étude, les patients ont appliqué environ 3 mg/cm^2 de pommade Staquis (intervalle de doses allant de 6 à 30 g environ par application) deux fois par jour pendant 8 jours. Les concentrations plasmatiques étaient quantifiables chez tous les patients. La concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) et l'aire sous la courbe de concentration de 0 à 12 heures après l'administration de la dose (ASC_{0-12}) $\pm$ ET pour crisaborole le Jour 8 étaient respectivement de $127 \pm 196 \text{ ng/ml}$ et de $949 \pm 1240 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Les concentrations systémiques du crisaborole ont atteint l'état d'équilibre le Jour 8. D'après le rapport des ASC_{0-12} observées entre le Jour 8 et le Jour 1, le facteur d'accumulation moyen du crisaborole était de 1,9. L'exposition systémique (C_{max} et ASC_{0-12}) de crisaborole et de ses principaux métabolites ont augmenté avec l'augmentation du % de la SC traitée.

Les études ont été réalisées avec une formulation différente de crisaborole qui, contrairement à Staquis, contenait du butylhydroxytoluène (BHT). Des tests de perméation *in vitro* (IVPT) ont été effectués sur une peau intacte pour établir l'équivalence thérapeutique entre la formulation contenant du BHT et la formulation sans BHT. Bien que les résultats n'aient pas été concluants et aient été très variables, une légère possible augmentation de la perméation ne devrait pas influencer le profil bénéfice / risque du produit à un niveau cliniquement pertinent chez les patients pour qui jusqu'à 40% de SC est atteinte.

Distribution

D'après une étude *in vitro*, la liaison du crisaborole aux protéines plasmatiques humaines est de 97 %.

Biotransformation et élimination

Crisaborole est essentiellement métabolisé en métabolites inactifs. Le principal métabolite l'alcool 5-(4-cyanophénoxy)-2-hydroxybenzylique (métabolite 1), se forme via plusieurs enzymes CYP y compris les CYP3A4, 1A2 et par hydrolyse. Il est métabolisé à son tour en plusieurs métabolites en aval, dont un autre métabolite majeur, l'acide 5-(4-cyanophénoxy)-2-hydroxybenzoïque (métabolite 2), qui se forme par oxydation. La PK des métabolites 1 et 2 a été évaluée dans le cadre de l'étude PK décrite ci-dessus et à Jour 8, les concentrations systémiques de ces deux métabolites étaient proches ou avaient atteint l'état d'équilibre. Sur la base des ratios de l' ASC_{0-12} entre Jour 8 et Jour 1, les facteurs d'accumulation moyens des métabolites 1 et 2 étaient respectivement de 1,7 et de 6,3. Les valeurs moyennes de la $C_{\text{max}} \pm \text{ET}$ et de l' $\text{ASC}_{0-12} \pm \text{ET}$ du métabolite 2 à Jour 8 étaient respectivement de $1850 \pm 1830 \text{ ng/ml}$ et de $18200 \pm 18100 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. L'excrétion rénale des métabolites est la principale voie d'élimination. Environ 25% de la dose radiomarquée était absorbée et excrétée principalement dans l'urine.

Interactions médicamenteuses

Influence potentielle du crisaborole sur la PK d'autres médicaments

Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré que, dans les conditions d'utilisation clinique, crisaborole et le métabolite 1 ne devraient pas inhiber les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains pour le métabolite 2 ont montré qu'il n'inhibait pas les activités des CYP2C19, 2D6 et 3A4 et qu'il était un inhibiteur faible du CYP1A2 et du 2B6 et un inhibiteur modéré du CYP2C8 et du 2C9. L'enzyme la plus sensible, le CYP2C9, a été étudiée plus en détail dans le cadre d'un essai clinique utilisant la warfarine comme substrat du CYP2C9. Les résultats de cette étude n'ont montré aucun potentiel d'interaction médicamenteuse.

Des études *in vitro* indiquent que, dans les conditions d'utilisation clinique, crisaborole et les métabolites 1 et 2 ne devraient pas induire les enzymes CYP.

Selon les données *in vitro*, crisaborole est métabolisé à un certain degré (< 30 %) par le CYP3A4 et le CYP1A2. L'administration concomitante de Staquis et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP1A2 peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique au crisaborole.

Des études *in vitro* ont montré que crisaborole et le métabolite 1 n'inhibaient pas les activités de l'uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 et 2B15. Le métabolite 2 n'a pas inhibé les UGT1A4, 1A6, 2B7 et 2B15. Le métabolite 2 a montré une faible inhibition de l'UGT1A1 ; cependant il est peu probable qu'il y ait des interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre crisaborole (et ses métabolites) et les substrats de l'UGT1A1 aux concentrations thérapeutiques. Le métabolite 2 a montré une inhibition modérée de l'UGT1A9 et peut entraîner une augmentation modérée des concentrations de substrats sensibles de l'UGT1A9, tels que le propofol. Aucune interaction cliniquement pertinente entre le métabolite 2 et le propofol n'est attendue en raison de la posologie et du mode d'administration du propofol (perfusion ou injection intraveineuse avec titration jusqu'à l'obtention de l'effet clinique recherché pour l'anesthésie ou la sédation). Aucune étude d'interaction médicamenteuse avec des substrats sensibles de l'UGT1A9 n'a été menée.

Des études *in vitro* indiquent que, dans les conditions d'utilisation clinique, il est peu probable que crisaborole et les métabolites 1 et 2 entraînent des interactions cliniquement significatives avec des substrats de transporteurs tels que la glycoprotéine P, la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et les transporteurs organiques anioniques ou cationiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques provenant d'études menées *in vitro* ou *in vivo* par les voies d'administration orale et cutanée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, d'après les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, toxicologie juvénile ou toxicologie des fonctions de reproduction et de développement.

Une incidence accrue, liée au médicament, de tumeurs bénignes à cellules granuleuses dans l'utérus y compris le col et le vagin (combinés) a été observée chez les rates traitées par crisaborole à des doses orales d'environ 2 fois l'exposition systémique humaine moyenne dans les conditions d'utilisation maximale. La pertinence clinique de ces données est inconnue mais compte tenu du type de tumeur et de sa nature bénigne chez une seule espèce et un seul sexe, la pertinence pour l'homme est considérée comme faible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Vaseline blanche
Propylène glycol (E 1520)

Monostéarate de glycérol 40-55 (Type I)
Paraffine solide
Calcium édétate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après première ouverture du tube : 1 an.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C. Ne pas congeler.

Garder le tube bien fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube laminé multicouche avec une tête en polyéthylène haute densité et un joint pelable, et fermé par un bouchon en polypropylène blanc. La couche extérieure du tube se compose de sept couches (polyéthylène basse densité, polyéthylène haute densité blanc, polyéthylène haute densité, polyéthylène basse densité, acide éthylène-acrylique, feuille et acide éthylène-acrylique). Le revêtement intérieur est en polyéthylène linéaire basse densité.

Tubes de 2,5 g, 30 g, 60 g et 100 g. Six tubes par boîte pour les tubes de 2,5 g. Un tube par boîte pour les tubes de 30 g, 60 g et 100 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 mars 2020.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (2,5 g, 30 g, 60 g, 100 g)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Staquis 20 mg/g pommade
crisaborole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 g de pommade contient 20 mg de crisaborole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Vaseline blanche ; propylène glycol (E 1520) ; monostéarate de glycérol 40-55 (Type I) ; paraffine solide ; calcium édétate de sodium.

Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade

6 tubes (2,5 g)

1 tube (30 g)

1 tube (60 g)

1 tube (100 g)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C. Ne pas congeler.

Garder le tube bien fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Staquis

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTÉRIEUR**TUBE (30 g, 60 g, 100 g)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Staquis 20 mg/g pommade
crisaborole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 g de pommade contient 20 mg de crisaborole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Vaseline blanche ; Paraffine solide ; E 1520 ; monostéarate de glycérol ; calcium édétate de sodium.

Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade

30 g
60 g
100 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie cutanée

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C. Ne pas congeler.

Garder le tube bien fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Europe MA EEIG

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

TUBE (2,5 g)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Staquis 20 mg/g pommade
crisaborole
Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 g

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Staquis 20 mg/g pommade crisaborole

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Staquis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Staquis
3. Comment utiliser Staquis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Staquis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Staquis et dans quels cas est-il utilisé

Staquis contient la substance active crisaborole. Staquis est à appliquer sur la peau pour limiter les symptômes de la dermatite atopique légère à modérée de l'adulte et de l'enfant âgé de 2 ans et plus. La dermatite atopique, également appelée eczéma atopique, provoque une inflammation de la peau, des rougeurs, des démangeaisons, une sécheresse et un épaississement de la peau chez les personnes sujettes aux allergies. La pommade ne doit pas être utilisée sur plus de 40% de votre surface corporelle.

Crisaborole, la substance active de Staquis, semble agir en réduisant l'inflammation et certains effets du système immunitaire (les défenses de l'organisme).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Staquis

N'utilisez jamais Staquis

- si vous êtes allergique au crisaborole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Staquis.

Staquis ne doit pas être utilisé au niveau des yeux, de la bouche ou du vagin ; par conséquent, prenez soin de ne pas mettre cette pommade sur ces zones. Si la pommade pénètre accidentellement dans ces zones, essuyez soigneusement et/ou rincez la pommade avec de l'eau.

Arrêtez immédiatement d'utiliser Staquis et consultez votre médecin si vous présentez une réaction allergique. Les symptômes incluent papules (urticaire), démangeaisons, œdèmes et rougeurs sévères.

Des réactions cutanées à l'endroit où ce médicament est appliqué, telles que des brûlures ou des picotements, sont plus susceptibles d'apparaître sur les zones sensibles de la peau comme le visage et le cou.

Enfants

Staquis n'a pas été étudié chez les enfants âgés de moins de 2 ans ; en conséquence, il ne doit pas être utilisé dans ce groupe d'enfants. Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Autres médicaments et Staquis

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent affecter les taux de Staquis dans votre organisme. Vous devez informer votre médecin si vous prenez des médicaments contenant les substances actives suivantes :

- kétoconazole, itraconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- érythromycine, clarithromycine, ciprofloxacine (utilisées pour traiter les infections)
- ritonavir (utilisé pour traiter le VIH)
- fluvoxamine (utilisée pour traiter la dépression).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Les effets de ce médicament chez la femme enceinte ne sont pas connus ; par conséquent, n'utilisez pas Staquis pendant la grossesse, à moins d'avoir consulté votre médecin pour savoir si vous pouvez l'utiliser.

On ignore si Staquis passe dans le lait maternel après son application sur la peau. Les effets de ce médicament chez le nourrisson allaité ne sont pas connus ; par conséquent, Staquis ne doit pas être utilisé si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Staquis ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Staquis contient du propylène glycol

Ce médicament contient 90 mg de propylène glycol dans chaque gramme de pommade.

3. Comment utiliser Staquis

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Utilisation chez les adultes

- Appliquez une couche de pommade deux fois par jour sur les zones atteintes de votre peau.
- Ce médicament peut être utilisé sur toutes les zones de la peau sauf sur le cuir chevelu.
- La pommade doit uniquement être utilisée sur 40 % de votre surface corporelle, au maximum.
- Ce médicament doit être appliqué uniquement sur la peau.
- Lavez-vous les mains après avoir appliqué ce médicament, sauf si ce sont vos mains qui doivent être traitées. Si quelqu'un d'autre applique ce médicament pour vous, il doit se laver les mains après l'application.

Ce médicament peut être utilisé deux fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 4 semaines par cure de traitement. Conformément aux instructions de votre médecin, vous pouvez avoir besoin de

cure(s) de traitement supplémentaire(s) si votre dermatite atopique n'est pas contrôlée ou apparaît sur de nouvelles zones, tant que vous n'appliquez pas la pommade sur plus de 40% de votre surface corporelle. Si votre dermatite atopique est toujours présente après 12 semaines de traitement, ou si votre dermatite atopique s'aggrave, arrêtez d'utiliser le médicament et consultez votre médecin.

Il est possible d'utiliser des produits hydratants (émollients) sur les zones de la peau où Staquis n'est pas appliqué. N'utilisez pas d'autres médicaments locaux (tels que pommades, crèmes, lotions) sur les zones de la peau où Staquis est appliqué sans consulter votre médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Pour les enfants âgés de 2 ans et plus et les adolescents, les instructions d'utilisation sont les mêmes que pour les adultes.

Si vous avez utilisé plus de Staquis que vous n'auriez dû

En cas d'application d'une quantité excessive de Staquis, l'excédent doit être essuyé.

Si vous oubliez de prendre Staquis

Si vous oubliez d'appliquer la pommade à l'heure prévue, faites-le dès que vous vous en souvenez, puis continuez à suivre votre calendrier d'application normal.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques peuvent survenir peu fréquemment. Les réactions allergiques comprennent des symptômes sévères de :

- urticaire
- démangeaisons
- gonflement
- rougeurs.

Si vous présentez une réaction allergique, cessez immédiatement d'utiliser ce médicament et parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

D'autres effets indésirables peuvent inclure :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Réactions cutanées à l'endroit où ce médicament est appliqué, telles que douleur (brûlures ou picotements), démangeaisons, éruptions cutanées, rougeurs, irritation et urticaire.

La réaction cutanée la plus fréquente, la douleur (brûlures ou picotements) est généralement légère à modérée et disparaît habituellement après plusieurs applications.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Réactions allergiques, comme les symptômes graves d'urticaire, de démangeaisons, de gonflement et de rougeurs.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de**

déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Staquis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le tube et l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C. Ne pas congeler.

Une fois ouvert, utilisez le tube dans l'année qui suit.

Gardez le tube bien fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Staquis

- La substance active est crisaborole.
1 g de pommade contient 20 mg de crisaborole.
- Les autres composants sont : vaseline blanche ; propylène glycol (E 1520 [voir rubrique 2) ; monostéarate de glycérol 40-55 (Type I) ; paraffine solide ; calcium édétate de sodium.

Comment se présente Staquis et contenu de l'emballage extérieur

Staquis est une pommade de couleur blanche à blanc cassé. Ce médicament est présenté en tubes laminés de 2,5 g, 30 g, 60 g et 100 g. Six tubes par boîte pour les tubes de 2,5 g. Un tube par boîte pour les tubes de 30 g, 60 g et 100 g. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Chaque tube présente une tête avec joint pelable et est fermé par un bouchon blanc.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

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

Κύπρος

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé