

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Staquis 20 mg/g pomada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de pomada contém 20 mg de crisaborol.

Excipientes com efeito conhecido

Propilenoglicol, 90 mg/g de pomada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada.

Pomada branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Staquis é indicado para o tratamento de dermatite atópica leve a moderada em doentes adultos e pediátricos a partir dos 2 anos de idade com uma área de superfície corporal (ASC) afetada $\leq 40\%$.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Deve ser aplicada uma camada de pomada duas vezes por dia nas áreas afetadas.

A pomada só pode ser aplicada em áreas da pele afetadas até um máximo de 40% da ASC.

A pomada pode ser utilizada em todas as áreas da pele exceto no couro cabeludo. A utilização no couro cabeludo não foi estudada.

A pomada pode ser utilizada duas vezes por dia até 4 semanas de acordo com o ciclo de tratamento. Se algum dos sinais e/ou sintomas persistirem ou surgirem novas áreas afetadas com dermatite atópica, podem ser utilizados mais ciclos de tratamento desde que a aplicação não exceda 40% da ASC (ver secção 5.1).

A utilização da pomada deve ser descontinuada se os sinais e/ou sintomas nas áreas tratadas persistirem após 3 ciclos de tratamento consecutivos, de 4 semanas cada ou se os sinais e/ou sintomas se agravarem durante o tratamento.

População pediátrica

Para crianças e adolescentes (2 - 17 anos de idade) a posologia é a mesma que a dos adultos.

A segurança e eficácia de Staquis em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos clínicos em indivíduos com compromisso hepático. No entanto, não se prevê que sejam necessários ajustes posológicos em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos clínicos em indivíduos com compromisso renal. No entanto, não se prevê que sejam necessários ajustes posológicos nesta população de doentes.

Idosos

A dermatite atópica é invulgarmente observada em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Os estudos clínicos de Staquis não incluíram um número suficiente de indivíduos com idade igual ou superior 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos indivíduos mais novos (ver secção 5.1). No entanto, não é esperado ser necessário ajustes posológicos nesta população de doentes.

Modo de administração

A pomada destina-se apenas a uso cutâneo.

A pomada não se destina a uso oftálmico, oral ou intravaginal (ver secção 4.4).

Staquis não foi estudado especificamente em condições de oclusão. No entanto, a experiência clínica disponível sobre a utilização da pomada em condições de oclusão (isto é, sob fraldas ou roupa) não demonstrou a necessidade de qualquer ajuste posológico.

Os doentes devem ser instruídos a lavar as mãos após a aplicação da pomada, exceto se forem as mãos que estiverem a ser tratadas. Se outra pessoa aplicar a pomada no doente, esta também deverá lavar as mãos após a aplicação.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A pomada não se destina a uso oftalmológico, oral ou intravaginal (ver secção 4.2). Nos casos de exposição accidental dos olhos ou das membranas mucosas, a pomada deve ser totalmente removida e/ou lavada com água.

Os dados disponíveis indicam que as reações cutâneas locais, tais como ardor e picadas, poderão ter maior probabilidade de ocorrer em áreas de pele sensível (tais como a face e o pescoço).

Hipersensibilidade

Foi observada a ocorrência de hipersensibilidade, incluindo urticária de contacto, em doentes tratados com Staquis. Deve suspeitar-se de hipersensibilidade caso ocorra prurido grave, edema e eritema no local da aplicação ou num local distante. Se ocorrerem sinais e sintomas de hipersensibilidade, Staquis deve ser descontinuado imediatamente e iniciada a terapêutica adequada.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 90 mg de propilenoglicol por cada grama de pomada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se prevê que o crisaborol nem os seus dois metabolitos principais causem interações medicamentosas por indução ou inibição de enzimas do citocromo P450 (CYP) com base em dados *in vitro* e *in vivo* (ver secção 5.2).

Com base em dados *in vitro*, a administração concomitante de Staquis e inibidores da CYP3A4 (por ex., cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir) ou inibidores da CYP1A2 (por ex., ciprofloxacina, fluvoxamina) pode aumentar as concentrações sistémicas de crisaborol (ver secção 5.2).

Staquis não foi avaliado em associação com outros medicamentos para uso cutâneo utilizados para tratar a dermatite atópica ligeira a moderada e a aplicação concomitante nas mesmas áreas da pele não é recomendada. Podem ser utilizados emolientes noutras áreas da pele não afetadas pela dermatite atópica; a aplicação concomitante de emolientes com Staquis nas mesmas áreas da pele não é recomendada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de crisaborol em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Staquis durante a gravidez.

Amamentação

Não foram realizados estudos de excreção no leite em animais após aplicação tópica. Staquis é absorvido sistemicamente. Desconhece-se se o crisaborol ou os seus metabolitos ou excipientes são excretados no leite humano após a aplicação tópica da pomada ou se tem algum efeito na produção de leite humano. A falta de dados clínicos durante a amamentação impede uma determinação clara do risco de utilização de Staquis em lactentes. Por conseguinte, devido ao potencial para reações adversas nos lactentes, Staquis não deve ser utilizado em mulheres a amamentar.

Fertilidade

Os estudos de reprodução em ratos macho ou fêmea utilizando a administração oral de crisaborol não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Staquis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente observadas são reações no local da aplicação (6,0%), incluindo dor no local da aplicação, por ex., ardor ou picadas (4,4%). De um modo geral, a dor no local da aplicação foi observada no início do período de tratamento e era temporária, resolvendo-se espontaneamente.

Listas tabeladas das reações adversas

As reações adversas são listadas de acordo com a frequência, com as reações mais frequentes apresentadas em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	Hipersensibilidade
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Urticária de contacto
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Reações no local da aplicação (por exemplo, dor no local da aplicação ¹ , prurido no local da aplicação, dermatite no local da aplicação, eritema no local da aplicação, irritação no local da aplicação, urticária no local da aplicação)

¹ Refere-se a sensações na pele tais como ardor ou picadas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

É improvável a ocorrência de sobredosagem após administração cutânea. Se for aplicada demasiada pomada, o excesso pode ser removido.

Nos casos de exposição accidental oftalmológica, da mucosa oral ou intravaginal, a pomada deve ser totalmente removida e/ou lavada com água (ver secções 4.2 e 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes e preparações dermatológicas para dermatite, excluindo corticosteroides, Código ATC: D11AH06

Mecanismo de ação

O crisaborol é um anti-inflamatório inibidor da benzoxaborol fosfodiesterase-4 (PDE4) que suprime a secreção de determinadas citocinas, tais como o fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucinas (IL-2, IL-4, IL-5) e o interferão gama (IFN γ) e melhora a função da barreira cutânea, tal como medido pela perda de água transepidermica (TEWL; *transepidermal water loss*). O crisaborol aplicado em lesões de dermatite atópica em doentes reduz a expressão de quimiocinas associadas à inflamação atópica, incluindo CCL17, CCL18 e CCL22.

Eficácia e segurança clínicas

Dois ensaios multicéntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, de grupos paralelos, controlados por veículo (ensaios 1 e 2), com desenho idêntico, incluíram um total de 1.522 indivíduos com idades

entre 2 e 79 anos. 61,9% dos indivíduos tinham entre 2 e 11 anos de idade, 24,4% dos indivíduos tinham entre 12 e 17 anos de idade, 13,3% dos indivíduos tinham entre 18 e 64 anos de idade e 0,5% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 65 anos; o número de indivíduos com idade \geq 18 anos foi limitado. A ASC tratável variou entre 5% e 95% (média = 18,3%, desvio padrão [DP] = 17,8%; 9,6% dos indivíduos tinham uma ASC tratável > 40%); os ensaios não incluíram um número suficiente de indivíduos com uma ASC tratável > 40% para determinar a segurança e eficácia de Staquis nesta subpopulação. Na avaliação inicial (dados agrupados do estudo), 38,5% dos indivíduos tinham uma pontuação da Avaliação Estática Global do Investigador (*Investigator's Static Global Assessment*, ISGA) de 2 (ligeira) e 61,5% tinham uma pontuação ISGA de 3 (moderada), na avaliação global da dermatite atópica (eritema, induração/formação de pápulas e exsudação/crosta) numa escala de gravidade de 0 a 4.

Em ambos os ensaios, os indivíduos foram aleatorizados na proporção de 2:1 para receber Staquis ou veículo aplicado duas vezes por dia durante 28 dias. O parâmetro de avaliação primário de eficácia era a proporção de indivíduos que no Dia 29 alcançaram uma pontuação ISGA de Limpo (pontuação de 0) ou Quase limpo (pontuação de 1) com uma melhoria de pelo menos 2 pontos em relação ao início do estudo, comparando os indivíduos tratados com Staquis e os indivíduos tratados com veículo. Em ambos os ensaios, uma percentagem superior, estatisticamente significativa, de indivíduos alcançaram este parâmetro de avaliação no grupo tratado com Staquis comparativamente ao grupo tratado com veículo.

Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia eram a proporção de indivíduos com uma pontuação ISGA de Limpo ou Quase limpo no Dia 29 e o tempo para alcançar uma pontuação ISGA de Limpo ou Quase limpo com uma melhoria de pelo menos 2 pontos em relação ao início do estudo.

A segurança e eficácia de Staquis em áreas da pele sensível (tal como a face e o pescoço) comparativamente a áreas da pele não sensível (tais como os braços e as pernas) não foram avaliadas separadamente nos ensaios clínicos.

Os resultados de eficácia dos dois ensaios estão resumidos nas Tabelas 2 e 3. As curvas de Kaplan-Meier do tempo para alcançar uma pontuação ISGA de Limpo ou Quase limpo com uma melhoria de pelo menos 2 pontos em relação ao início do estudo são fornecidas na Figura 1 e 2. O valor de p do teste log-rank para ambos os ensaios foi < 0,001.

Tabela 2: Resultados de eficácia em indivíduos com dermatite atópica ligeira a moderada

	Ensaio 1		Ensaio 2	
	Staquis (N = 503)	Veículo (N = 256)	Staquis (N = 513)	Veículo (N = 250)
Pontuação ISGA de Limpo ou Quase limpo com uma melhoria de pelo menos 2 pontos em relação ao início do ensaio no Dia 29	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)
Valor de p	0,038 ^b		< 0,001 ^b	
ISGA de Limpo ou Quase limpo no Dia 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)
Valor de p	0,005 ^b		< 0,001 ^b	

^a Intervalo de confiança (IC) de aproximação normal

^b valor de p de um teste de regressão logística (com opção Firth) com fatores de grupo de tratamento e centro de análise após ajuste para imputação múltipla.

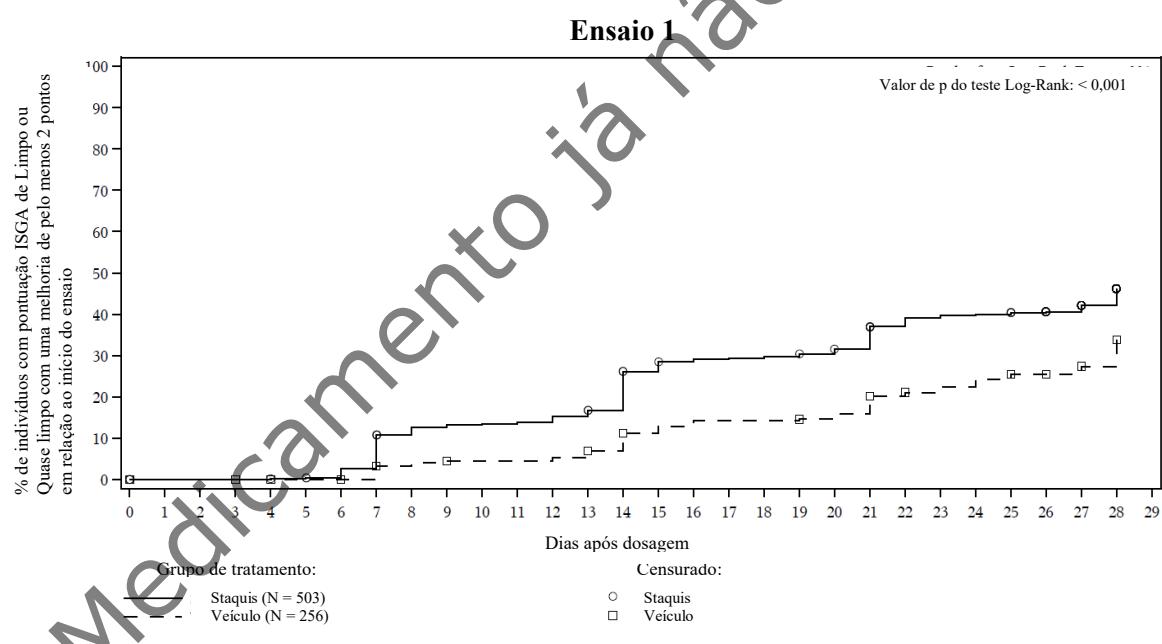
Tabela 3: Resultados post-hoc de eficácia em indivíduos com dermatite atópica ligeira a moderada com uma ASC afetada $\leq 40\%$

	Ensaio 1		Ensaio 2	
	Staquis (N = 446)	Veículo (N = 231)	Staquis (N = 465)	Veículo (N = 234)
Pontuação ISGA de Limpo ou Quase limpo com uma melhoria de pelo menos 2 pontos em relação ao início do estudo no Dia 29	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)
Valor de <i>p</i>	0,022 ^b		<0,0001 ^b	
ISGA de Limpo ou Quase limpo no Dia 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)
Valor de <i>p</i>	0,0041 ^b		<0,0001 ^b	

^aIntervalo de confiança (IC) de aproximação normal

^bvalor de *p* de um teste de regressão logística (com opção *Firth*) com fatores de grupo de tratamento e centro de análise após ajuste para imputação múltipla.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier do tempo para alcançar uma pontuação ISGA de Limpo ou Quase limpo com uma melhoria de pelo menos 2 pontos em relação ao início do estudo para indivíduos com dermatite atópica ligeira a moderada



Ensaio 2

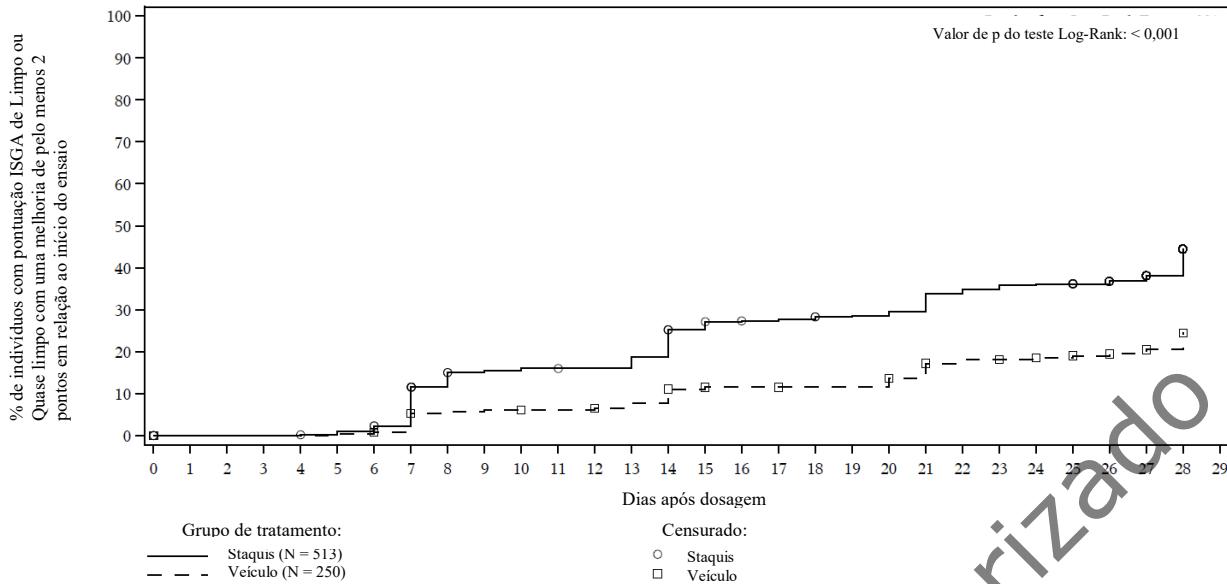
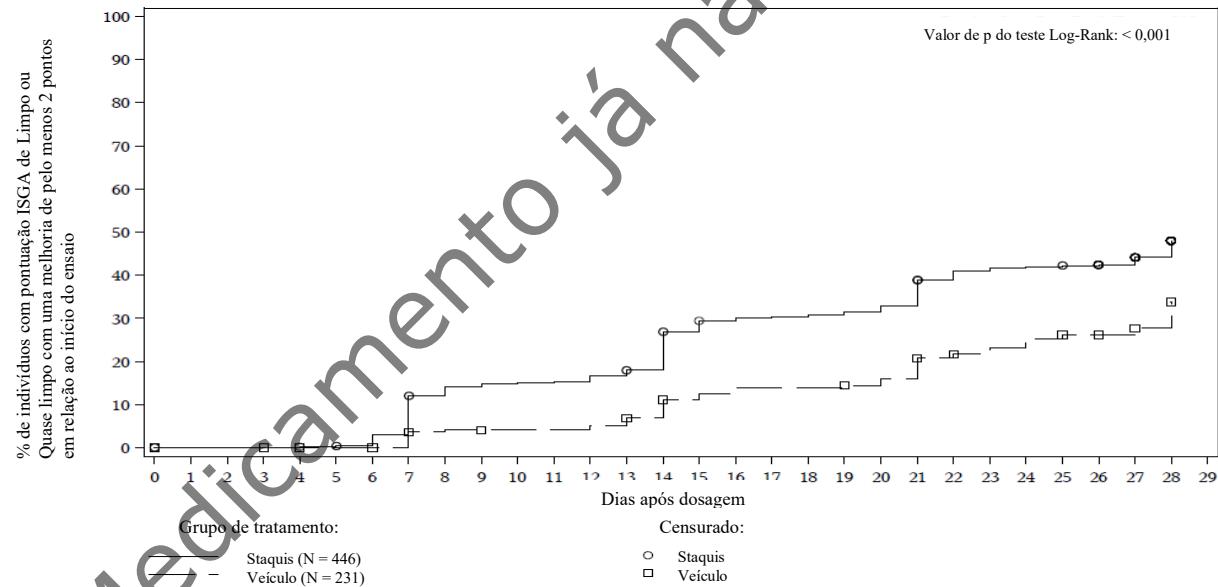
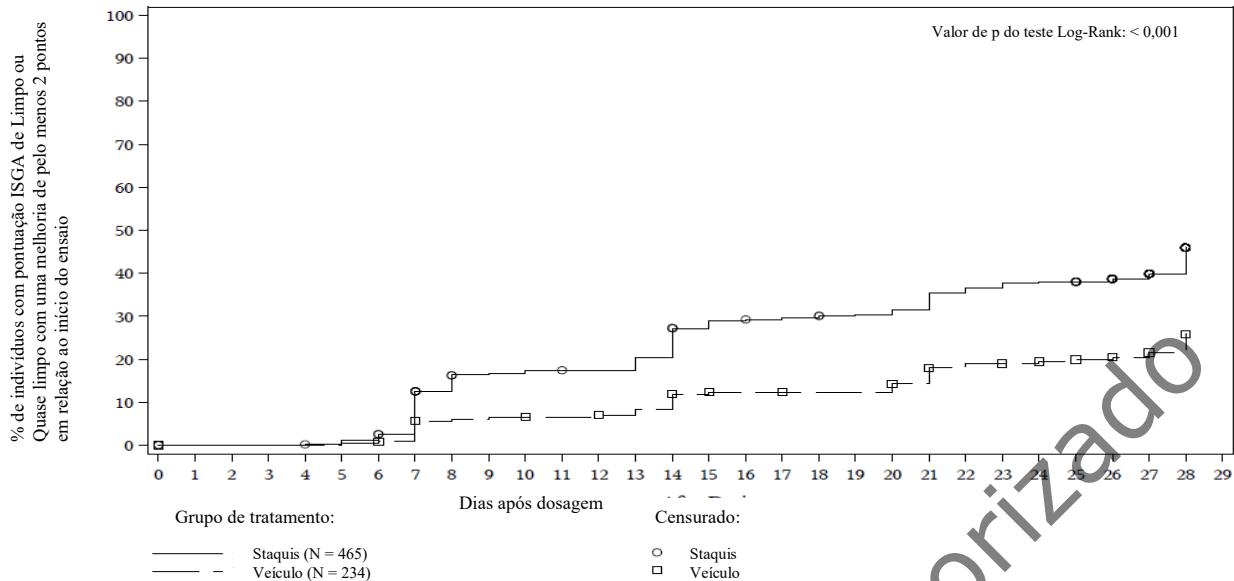


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier do tempo para alcançar uma pontuação ISGA de Limpo ou Quase limpo com uma melhoria de pelo menos 2 pontos em relação ao inicio do ensaio para indivíduos com dermatite atópica ligeira a moderada com uma ASC afetada $\leq 40\%$

Ensaio 1



Ensaio 2



Os resultados primários agrupados de eficácia por categoria de raça estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Resumo dos indivíduos que alcançaram uma pontuação ISGA de Limpo ou Quase limpo com uma melhoria de pelo menos 2 pontos em relação ao início do ensaio no Dia 29 por categoria de raça – Ensaios 1 e 2 agrupados

Categoria de raça	Staquis (N = 1.016)		Veículo (N = 506)	
	n	Taxa	n	Taxa
Índio americano ou nativo do Alasca	11	18,0%	5	0,0%
Asiático	52	17,7%	27	13,4%
Negro ou afro-americano	285	32,1%	139	24,6%
Nativo do Havai ou de outras ilhas do Pacífico	7	42,9%	8	17,0%
Caucasiano	617	33,5%	306	22,3%
Outro	44	31,9%	21	16,3%

N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento

n = Número de indivíduos em cada subgrupo por grupo de tratamento

Um ensaio multicêntrico, de braço único, aberto e de longo prazo para avaliar a segurança (ensaio 3), incluiu um total de 517 indivíduos com idades entre 2 e 72 anos (59,6% dos indivíduos tinham entre 2 e 11 anos de idade, 28,2% dos indivíduos tinham entre 12 e 17 anos de idade, 11,8% dos indivíduos tinham entre 18 e 64 anos de idade e 0,4% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 65 anos), com uma ASC tratável entre 5% e 95%. Os indivíduos nos centros de investigação participantes (um subconjunto dos centros que participaram nos ensaios 1 e 2) que concluíram os ensaios 1 ou 2 sem acontecimentos de segurança que impedissem a continuação do tratamento com Staquis eram elegíveis.

Os indivíduos participaram no estudo em ciclos de tratamento de 28 dias durante até 48 semanas. Os indivíduos receberam Staquis durante um número variável de ciclos de tratamento intermitentemente com base na gravidade da doença, conforme determinado por ISGA no início de cada ciclo de

tratamento de 28 dias: os indivíduos receberam tratamento aberto com Staquis duas vezes por dia (em tratamento quando ISGA era ligeira ou pior [≥ 2] ou nenhum tratamento (sem tratamento quando a ISGA era Limpo [0] ou Quase limpo [1]). A descontinuação do estudo ocorria caso não houvesse qualquer melhoria no ISGA do indivíduo após 3 ciclos de tratamento consecutivos de tratamento com Staquis.

O ensaio 3 não incluiu parâmetro de eficácia; a resposta de eficácia de Staquis com base no ISGA determinou a extensão da utilização intermitente de Staquis durante até 48 semanas. De um modo geral, os indivíduos receberam uma média de 6,2 ciclos de tratamento (de um total possível 13 ciclos de tratamento, incluindo o período de tratamento de 28 dias nos ensaios 1 ou 2). O número médio de ciclos consecutivos de tratamento foi de 3,6 e o número médio de ciclos consecutivos sem tratamento foi de 2,5.

Resultados do estudo QT

Os resultados de um estudo minucioso do QT de Staquis aplicado em 60% da ASC em voluntários saudáveis não demonstraram prolongamento do QT. Apesar dos voluntários saudáveis tivessem concentrações inferiores de crisaborol em comparação com os doentes com dermatite atópica, os estudos clínicos de Staquis não identificaram quaisquer efeitos cardíacos, incluindo o prolongamento do intervalo QT.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Staquis em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento da dermatite atópica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética (FC) de Staquis foi investigada em 33 indivíduos pediátricos com idade entre 2 e 17 anos, com dermatite atópica ligeira a moderada e uma média \pm DP de envolvimento da ASC de 49 \pm 20% (variação entre 27% e 92%). Neste estudo, os indivíduos aplicaram aproximadamente 3 mg/cm² de pomada Staquis (o intervalo de dose foi de aproximadamente 6 g a 30 g por aplicação) duas vezes por dia durante 8 dias. As concentrações plasmáticas foram quantificáveis em todos os indivíduos. A média \pm DP da concentração plasmática máxima (C_{max}) e a área sob a curva da concentração plasmática-tempo desde o tempo 0 às 12 horas pós-dose (AUC_{0-12}) do crisaborol no Dia 8 foi de 127 \pm 196 ng/ml e de 949 \pm 1.240 ng*h/ml, respetivamente. As concentrações sistémicas de crisaborol estavam no estado estacionário no Dia 8. Com base nos rácios da AUC_{0-12} entre o Dia 8 e o Dia 1, o fator de acumulação médio do crisaborol foi de 1,9. A exposição sistémica (C_{max} e AUC_{0-12}) do crisaborol e dos seus metabolitos principais aumentam com o aumento da % ASC tratada.

Os estudos foram realizados com uma formulação diferente de crisaborol, a qual, ao contrário de Staquis contém butilhidroxitolueno (BHT). Foi realizado o teste de permeação *in vitro* em pele intacta de modo a suportar a equivalência terapêutica entre as formulações que contêm BHT e as que não contêm BHT. Apesar dos resultados serem inconclusivos e altamente variáveis, não se prevê que um possível ligeiro aumento na permeação, influencie o perfil benefício-risco do medicamento em indivíduos com uma ASC afetada até 40% numa extensão clinicamente relevante.

Distribuição

Com base num estudo *in vitro*, 97% do crisaborol liga-se a proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformação e eliminação

O crisaborol é substancialmente metabolizado em metabolitos inativos. O metabolito principal, o álcool 5-(4-cianofenoxy)-2-hidroxibenzílico (metabolito 1), é formado via múltiplas enzimas CYP, incluindo a CYP3A4 e a CYP1A2 e por hidrólise. Este metabolito é posteriormente metabolizado em metabolitos a jusante, entre os quais o ácido 5-(4-cianofenoxy)-2-hidroxilbenzoico (metabolito 2), formado por oxidação, o qual também é um metabolito principal. A FC dos metabolitos 1 e 2 foi avaliada no estudo de FC descrito acima e as concentrações sistémicas tinham atingido ou estavam próximas do estado estacionário no Dia 8. Com base nos rácios da AUC₀₋₁₂ entre o Dia 8 e o Dia 1, os fatores de acumulação médios dos metabolitos 1 e 2 foram de 1,7 e 6,3, respectivamente. A média ± DP da C_{max} e da AUC₀₋₁₂ do metabolito 2 no Dia 8 foi de 1.850 ± 1.830 ng/ml e de 18.200 ± 18.100 ng*h/ml, respectivamente. A principal via de eliminação dos metabolitos é a excreção renal. Aproximadamente 25% da dose radiomarcada foi absorvida e predominantemente excretada na urina.

Interações medicamentosas

Potencial do crisaborol para influenciar a FC de outros medicamentos

Estudos *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos indicaram que, em condições de utilização clínica, não se prevê que o crisaborol e o metabolito 1 inibam a CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4.

Estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos para o metabolito 2 demonstraram que este não inibiu as atividades da CYP2C19, 2D6 e 3A4, foi um inibidor fraco da CYP1A2 e 2B6 e um inibidor moderado da CYP2C8 e 2C9. A enzima mais sensível, a CYP2C9, foi investigada adicionalmente num ensaio clínico utilizando varfarina como substrato da CYP2C9. Os resultados deste estudo não demonstraram potencial de interação medicamentosa.

Estudos *in vitro* indicam que, em condições de utilização clínica, não se prevê que o crisaborol e os metabolitos 1 e 2 induzam as enzimas CYP.

Com base em dados *in vitro*, o crisaborol é metabolizado até certo ponto (< 30%) via CYP3A4 e CYP1A2. A administração concomitante de Staquis e inibidores potentes da CYP3A4 e CYP1A2 poderá resultar em aumentos da exposição sistémica ao crisaborol.

Estudos *in vitro* demonstraram que o crisaborol e o metabolito 1 não inibiram as atividades das uridinadifosfato (UDP)-glucuronosiltransferase (UGT) 1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 e 2B15. O metabolito 2 não inibiu a UGT1A4, 1A6, 2B7 e 2B15. O metabolito 2 demonstrou uma fraca inibição da UGT1A1; no entanto, não se preveem interações medicamentosas clinicamente significativas entre o crisaborol (e os seus metabolitos) e os substratos da UGT1A1 em concentrações terapêuticas. O metabolito 2 demonstrou uma inibição moderada da UGT1A9 e pode resultar num aumento moderado das concentrações dos substratos sensíveis da UGT1A9 tais como o propofol. Não é de antecipar uma interação clinicamente relevante entre o metabolito 2 e o propofol devido à posologia e ao modo de administração do propofol (perfusão ou injeção intravenosa com titulação até efeito clínico para anestesia ou sedação). Não foram realizados estudos de interações medicamentosas com substratos sensíveis da UGT1A9.

Estudos *in vitro* indicam que, em condições de utilização clínica, não se prevê que o crisaborol e os metabolitos 1 e 2 causem interações clinicamente significativas com substratos de transportadores, tais como a glicoproteína-P, a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) e transportadores de anões ou catiões orgânicos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos de estudos realizados *in vitro* ou *in vivo* por via de administração oral e dérmica não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de

segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade juvenil, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Foi observado um aumento da incidência de tumores benignos de células granulosas relacionados com o medicamento no útero, colo do útero e vagina (combinado) em ratos fêmea tratados com crisaborol em doses orais aproximadamente 2 vezes a exposição sistémica humana média em condições de utilização máxima. A relevância clínica deste resultado é desconhecida. No entanto, dado o tipo do tumor e o estatuto benigno numa única espécie e num único sexo, a relevância para os seres humanos é considerada baixa.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Vaselina branca

Propilenoglicol (E 1520)

Monoestearato de glicerol 40-55 (tipo I)

Parafina sólida

Edetato de cálcio e sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a primeira abertura do recipiente: 1 ano.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar a temperatura superior a 25°C. Não congelar.

Manter a bisnaga bem fechada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnaga laminada multicamadas com extremidade de polietileno de alta densidade e selo de proteção, com tampa branca de polipropileno. A camada exterior da bisnaga é constituída por sete camadas (polietileno de baixa densidade, polietileno de alta densidade branco, polietileno de alta densidade, polietileno de baixa densidade, copolímero de ácido acrílico e etileno, película metalizada e copolímero de ácido acrílico e etileno). O revestimento interior é constituído por polietileno linear da baixa densidade.

Bisnagas de 2,5 g, 30 g, 60 g e 100 g. Seis bisnagas por embalagem para as bisnagas de 2,5 g. Uma bisnaga por embalagem para as bisnagas de 30 g, 60 g e 100 g.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de março de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (2,5 g, 30 g, 60 g, 100 g)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Staquis 20 mg/g pomada
crisaborol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 grama de pomada contém 20 mg de crisaborol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Vaselina branca, propilenoglicol (E 1520), monoestearato de glicerol 40-55 (tipo I), parafina sólida, edetato de cálcio e sódio.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

6 bisnagas (2,5 g)
1 bisnaga (30 g)
1 bisnaga (60 g)
1 bisnaga (100 g)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar a temperatura superior a 25ºC. Não congelar.

Manter a bisnaga bem fechada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Staquis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**BISNAGA (30 g, 60 g, 100 g)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Staquis 20 mg/g pomada
crisaborol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 grama de pomada contém 20 mg de crisaborol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Parafina (vaselina branca, sólida), E 1520, monoestearato de glicerol, edetato de cálcio e sódio.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

30 g
60 g
100 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP: {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar a temperatura superior a 25°C. Não congelar.

Manter a bisnaga bem fechada.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

BISNAGA (2,5 g)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Staquis 20 mg/g pomada

crisaborol

Uso cutâneo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 g

6. OUTROS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Staquis 20 mg/g pomada crisaborol

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não incluídos neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Staquis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Staquis
3. Como utilizar Staquis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Staquis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Staquis e para que é utilizado

Staquis contém a substância ativa crisaborol. Staquis é utilizado na pele para controlar os sintomas da dermatite atópica leve a moderada em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade. A dermatite atópica, também designada por eczema atópico, causa inflamação, vermelhidão, comichão, secura e espessamento da pele em pessoas com tendência para alergias. A pomada não pode ser utilizada em mais de 40% da superfície corporal.

Pensa-se que o crisaborol, a substância ativa de Staquis, atua reduzindo a inflamação e através de alguns efeitos no sistema imunitário (as defesas do organismo).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Staquis

Não utilize Staquis:

- se tem alergia ao crisaborol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Staquis.

Staquis não se destina a ser utilizado nos olhos, boca ou vagina; por conseguinte, tome cuidado para não colocar estas áreas em contacto com esta pomada. Se a pomada entrar em contacto acidentalmente nestas áreas, remova-a totalmente e/ou lave a pomada com água.

Pare de usar Staquis imediatamente e fale com o seu médico se tiver uma reação alérgica. Os sintomas incluem pápulas (urticária), comichão, inchaço e vermelhidão graves.

As reações na pele onde este medicamento é aplicado, tais como ardor e picadas, poderão ter maior probabilidade de ocorrer em áreas de pele sensível, tais como a face e o pescoço.

Crianças

Staquis não foi estudado em crianças com idade inferior a 2 anos; por conseguinte, não deve ser utilizado neste grupo de crianças. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Outros medicamentos e Staquis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem afetar os níveis de Staquis no seu organismo. Deve informar o seu médico se estiver a tomar medicamentos contendo as seguintes substâncias ativas:

- cetoconazol, itraconazol (utilizados para tratar infecções por fungos)
- eritromicina, claritromicina, ciprofloxacina (utilizados para tratar infecções)
- ritonavir (utilizado para tratar o VIH)
- fluvoxamina (utilizado para tratar a depressão).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. Os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas não são conhecidos. Por conseguinte, não utilize Staquis durante a gravidez, exceto se tiver confirmado com o médico que o pode utilizar.

Não se sabe se Staquis passa para o leite materno após aplicar na pele. Os efeitos deste medicamento em bebés amamentados não são conhecidos; por conseguinte Staquis não deve ser utilizado se estiver a amamentar ou se planeia amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Staquis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são improváveis.

Staquis contém propilenoglicol

Este medicamento contém 90 mg de propilenoglicol em cada grama de pomada.

3. Como utilizar Staquis

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilização em adultos

- Aplique uma camada de pomada duas vezes por dia nas áreas afetadas da pele.
- Este medicamento pode ser utilizado em todas as áreas da pele exceto no couro cabeludo.
- A pomada só pode ser utilizada em até 40% da sua superfície corporal.
- Este medicamento destina-se a ser utilizado apenas na pele.
- Lave as mãos depois de aplicar este medicamento, exceto se forem as mãos que estiverem a ser tratadas. Se outra pessoa lhe aplicar este medicamento, esta deverá lavar as mãos após a aplicação.

Este medicamento pode ser utilizado duas vezes por dia continuamente até 4 semanas por ciclo de tratamento. Segundo a indicação do seu médico, pode utilizar mais ciclos de tratamento se a dermatite atópica não estiver controlada ou surgir em áreas novas, desde que não aplique a pomada em mais de 40% da sua superfície corporal. Se a dermatite atópica não tiver desaparecido após 12 semanas contínuas de tratamento ou se a dermatite atópica piorar, pare de utilizar este medicamento e consulte o seu médico.

Podem ser utilizados hidratantes (emolientes) nas áreas da pele onde Staquis não é aplicado. Não utilize outros medicamentos tópicos (tais como pomadas, cremes, loções) em áreas da pele onde Staquis seja aplicado sem perguntar ao seu médico.

Utilização em crianças e adolescentes

Para as crianças com idade igual ou superior a 2 anos e os adolescentes, as instruções de utilização são as mesmas aplicáveis aos adultos.

Se utilizar mais Staquis do que deveria

Se for aplicada uma quantidade excessiva de Staquis, o excesso deve ser removido.

Caso se tenha esquecido de utilizar Staquis

Caso se tenha esquecido de aplicar a pomada à hora programada, faça-o assim que se lembrar e, em seguida, continue o esquema de aplicação normal.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer **reações alérgicas** com pouca frequência. As reações alérgicas incluem sintomas graves de:

- urticária
- comichão
- inchaço
- vermelhidão.

Se tiver uma reação alérgica, pare imediatamente de utilizar este medicamento e fale com o seu médico ou farmacêutico.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Reações na pele onde este medicamento é aplicado, tais como dor (ardor ou picadas), comichão, erupção na pele, vermelhidão, irritação e urticária.

A reação na pele mais frequente, a dor (ardor ou picadas) é geralmente leve a moderada e geralmente desaparece após várias aplicações.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Reações alérgicas: incluem sintomas graves de urticária, comichão, inchaço e vermelhidão.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Staquis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na bisnaga e na embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar a temperatura superior a 25°C. Não congelar.

Depois de aberta, utilize a bisnaga no período de 1 ano.

Mantenha a bisnaga bem fechada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Staquis

- A substância ativa é crisaborol.
Cada grama de pomada contém 20 mg de crisaborol.
- Os outros componentes são vaselina branca, propilenoglicol (E 1520 [ver secção 2]), monoestearato de glicerol 40-55 (tipo I), parafina sólida, edetato de cálcio e sódio.

Qual o aspeto de Staquis e conteúdo da embalagem

Staquis é uma pomada branca a esbranquiçada. É fornecido em bisnagas laminadas de 2,5 g, 30 g, 60 g e 100 g. Existem seis bisnagas por embalagem para as bisnagas de 2,5 g. Existe uma bisnaga por embalagem para as bisnagas de 30 g, 60 g e 100 g. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Cada bisnaga possui um bico com um selo de proteção e uma tampa branca.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Kύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado