

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Staquis 20 mg/g unguent

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un g de unguent conține crisaborol 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Propilenglicol, 90 mg/g de unguent

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Unguent.

Unguent de culoare albă până la aproape - albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Staquis este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma ușoară până la moderată, la adulți și pacienți pediatrici începând cu vârsta de 2 ani, cu $\leq 40\%$ din aria suprafeței corporale (ASC) afectată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Un strat de unguent trebuie aplicat de două ori pe zi, pe zonele afectate.

Unguentul trebuie să fie aplicat doar pe zonele tegumentare afectate până la un maxim de 40% ASC.

Unguentul poate fi utilizat pe toate zonele tegumentare cu excepția zonei capului. Utilizarea la nivelul zonei capului nu a fost studiată.

În cursul unei cure de tratament, unguentul poate fi utilizat, de două ori pe zi timp de până la 4 săptămâni. Dacă oricare dintre semne și/sau simptome persistă, sau apar noi zone afectate de dermatită atopică, pot fi utilizate cure suplimentare de tratament atâta timp cât suprafața nu depășește 40% ASC (vezi pct. 5.1).

Utilizarea unguentului trebuie întrerupt dacă semnele și/sau simptomele persistă în zonele tratate după trei cure de tratament de câte 4 săptămâni fiecare sau dacă semnele și/sau simptomele se agravează în timpul tratamentului.

Copii și adolescenți

Pentru copii și adolescenți (2 – 17 ani) dozele sunt aceleași ca la adulți.

Siguranța și eficacitatea Staquis la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice la subiecți cu insuficiență hepatică. Totuși, nu este de așteptat să fie necesară ajustarea dozelor la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice la subiecți cu insuficiență renală. Totuși, nu este de așteptat să fie necesară ajustarea dozelor la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Dermatita atopică nu este foarte întâlnită la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Studiile clinice cu Staquis nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit față de subiecții mai tineri (vezi pct. 5.1). Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozelor la această populație de pacienți.

Mod de administrare

Unguentul este numai pentru administrare cutanată.

Unguentul nu este recomandat pentru uz oftalmic, oral sau intravaginal (vezi pct. 4.4)

Staquis nu a fost studiat în mod specific sub ocluzie. Totuși, experiența clinică disponibilă pentru utilizarea unguentului sub ocluzie (adică scutece sau îmbrăcăminte) nu a demonstrat necesitatea vreunei ajustări a dozelor.

Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini după aplicarea unguentului, cu excepția situației când mâinile sunt cele tratate. Dacă altcineva îi aplică pacientului unguentul și această persoană trebuie să se spele pe mâini după aplicare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Unguentul nu este destinat administrării oftalmice, orale sau intravaginale (vezi pct. 4.4). În caz de expunere accidentală a ochilor sau mucoaselor, unguentul trebuie șters bine și/sau spălat cu apă.

Datele disponibile indică faptul că reacțiile locale la nivelul pielii, cum ar fi arsurile sau usturimea, pot apărea mai frecvent în zonele sensibile ale pielii (cum este zona feței și a gâtului).

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu Staquis a apărut hipersensibilitate, inclusiv urticarie de contact. Hipersensibilitatea trebuie suspectată în eventualitatea pruritului sever, apariției umflării și eritemului la nivelul locului de aplicare sau într-un loc la distanță. Dacă apar semne și simptome de hipersensibilitate, Staquis trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat tratamentul corespunzător.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 90 mg propilenglicol în fiecare gram de unguent.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pe baza datelor *in vitro* și *in vivo*, nu este de așteptat ca crisaborol sau vreunul dintre cei doi metaboliți principali ai săi să provoace interacțiuni medicamentoase prin inducția sau inhibarea enzimelor citocromului P450 (CYP) (vezi pct. 5.2).

Pe baza datelor *in vitro*, administrarea concomitentă a Staquis cu inhibitorii CYP3A4 (de exemplu: ketoconazol, itaconazol, eritromicina, claritomicina, ritonavir) cu inhibitorii CYP1A2 (de exemplu: ciprofloxacina, fluvoxamină) poate crește concentrațiile sistemice de crisaborol (vezi pct. 5.2).

Staquis nu a fost evaluat în asociere cu alte medicamente de uz cutanat utilizate pentru a trata dermatita atopică ușoară până la moderată și aplicarea concomitentă pe aceleași zone tegumentare nu este recomandată. Emolientele pot fi utilizate pe alte suprafețe de piele neafectate de dermatită atopică; aplicarea concomitentă de emoliente cu Staquis pe aceleași zone tegumentare nu este recomandată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea crisaborol la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animal nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Staquis în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii la animal legate de excreția laptelui după aplicarea topică. Staquis se absoarbe sistemic. Nu se știe dacă crisaborol sau metaboliții sau excipienții săi se excretă în laptele uman după aplicarea topică a unguentului sau dacă au vreun efect asupra producției de lapte uman. Lipsa de date clinice în timpul alăptării face imposibilă o stabilire clară a riscului Staquis asupra sugarului alăptat. Prin urmare, din cauza potențialului de reacții adverse la copiii alăptați, Staquis nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Studiile asupra funcției de reproducere la șobolan mascul sau femelă utilizând administrarea orală de crisaborol nu au arătat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Staquis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt reacțiile de la nivelul locului de aplicare (6,0%), inclusiv durere la nivelul locului de aplicare [de exemplu, arsură sau usturime (4,4%)]. În general, durerea la nivelul locului de aplicare a fost observată precoce în perioada de tratament și a avut o natură tranzitorie, rezolvându-se spontan.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt ordonate după titlurile de frecvență, cu cele mai frecvente întâi, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Urticarie de contact
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Reacții la nivelul locului de aplicare (de exemplu, durere la nivelul locului de aplicare ¹ , prurit la nivelul locului de aplicare, dermatită la nivelul locului de aplicare, eritem la nivelul locului de aplicare, iritație la nivelul locului de aplicare, urticarie la nivelul locului de aplicare)

¹ Se referă la senzații cutanate cum sunt arsura sau usturimea.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Este puțin probabil supradozajul în urma administrării cutanate. Dacă a fost aplicat prea mult unguent, excesul poate fi șters.

În caz de expunere accidentală oftalmică, pe mucoasa orală sau intravaginală, unguentul trebuie șters bine și/sau spălat cu apă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate de uz dermatologic, agenți pentru dermatită, excluzând corticosteroizii, codul ATC: D11AH06

Mecanism de acțiune

Crisaborol este un antiinflamator inhibitor de benzoxaborol fosfodiesterază-4 (PDE4) ce suprimă secreția anumitor citokine, cum sunt factorul de necroză tumorală- α (TNF- α), interleukinele (IL-2, IL-

4, IL-5) și interferonul gama (IFN γ) și îmbunătățește funcția de barieră a pielii, măsurată prin pierderea de apă transepidermică (PATE). Crisaborol aplicat pe leziunile de dermatită atopică ale pacienților reduce expresia chemokinelor asociate inflamației atopice, incluzând CCL17, CCL18 și CCL22.

Eficacitate și siguranță clinică

Două studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele controlate cu vehicul (Studiul 1 și 2), cu design identic, au inclus în total 1522 de subiecți cu vârsta între 2 și 79 ani 61,9% dintre subiecți au avut vârsta între 2 – 11 ani, 24,4% dintre subiecți au avut vârsta între 12 -17 ani, 13,3% dintre subiecți au avut vârsta între 18 – 64 ani și 0,5% dintre subiecți au avut vârsta de 65 de ani sau peste, numărul de subiecți cu vârsta >18 ani a fost limitat. ASC ce necesită tratament a variat de la 5% până la 95% (media = 18,3%, deviația standard [DS] = 17,8%, 9,6% dintre subiecți au avut > 40% ASC ce necesită tratament) studiile nu au inclus un număr suficient de subiecți cu ASC ce necesită tratament > 40% pentru a determina siguranța și eficacitatea Staquis în această subpopulație. La momentul inițial (datele cumulate ale studiului), 38,5% dintre subiecți au avut un scor de evaluare statică globală a investigatorului (ISGA) de 2 (Ușor) și 61,5% au avut un scor ISGA de 3 (Moderat), în evaluarea globală a dermatitei atopice (eritem, indurare/papulare și supurație/formare de cruste) pe o scală a severității de la 0 la 4.

În ambele studii, subiecții au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra Staquis sau vehicul, aplicat de două ori pe zi, timp de 28 de zile. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția de subiecți în Ziua 29 care au obținut un grad ISGA de Curat (scor 0) sau Aproape curat (scor 1) cu o ameliorare de cel puțin 2 grade față de momentul inițial, comparând subiecții tratați cu Staquis cu subiecții tratați cu vehicul. În ambele studii, un procentaj semnificativ statistic mai mare de subiecți a atins acest criteriu final în grupul tratat cu Staquis, comparativ cu grupul tratat cu vehicul.

Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au fost proporția de subiecți în Ziua 29 care au obținut un grad ISGA de Curat sau Aproape curat și intervalul de timp pentru obținerea unui grad ISGA de Curat sau Aproape curat cu o ameliorare de cel puțin 2 grade față de momentul inițial.

Siguranța și eficacitatea Staquis pe zonele cu piele sensibilă (cum ar fi fața și gâtul) în comparație cu zonele cu piele mai puțin sensibilă (cum ar fi brațele și picioarele) nu au fost evaluate separat în studiile clinice.

Rezultatele de eficacitate din cele două studii sunt rezumate în Tabelele 2 și 3. Diagramele Kaplan-Meier pentru intervalul de timp pentru atingerea scorului ISGA Curat sau Aproape curat cu o ameliorare de cel puțin 2 grade față de momentul inițial sunt prezentate în Figura 1. Valoarea p a testului de rang log pentru ambele încercări au fost <0,001.

Tabelul 2: Rezultate de eficacitate la subiecți cu dermatită atopică ușoară până la moderată

	Studiul 1		Studiul 2	
	Staquis (N = 503)	Vehicle (N = 256)	Staquis (N = 513)	Vehicle (N = 250)
Scorul ISGA de Curat sau Aproape curat cu o ameliorare de cel puțin 2 grade, în Ziua 29 față de momentul inițial	32,8%	25,4%	31,4%	18,0%
Î^a 95%	(28,6, 37,0)	(19,9, 30,9)	(27,3, 35,5)	(13,2, 22,9)
Valoarea p	0,038 ^b		< 0,001 ^b	
ISGA de Curat sau Aproape curat în Ziua 29	51,7%	40,6%	48,5%	29,7%
Î^a 95%	(47,2, 56,1)	(34,4, 46,8)	(44,1, 52,9)	(23,9, 35,5)
Valoarea p	0,005 ^b		< 0,001 ^b	

^a Interval de încredere (CI) la o aproximare normală.

^b Valoarea p dintr-un test de regresie logistică (cu opțiunea Firth) cu factori din grupul de tratament și centrul de analiză după ajustarea pentru imputare multiplă.

Table 3: Rezultatele post-hoc privind eficacitatea la subiecții cu dermatită atopică ușoară până la moderată cu ≤ 40% ASC afectată

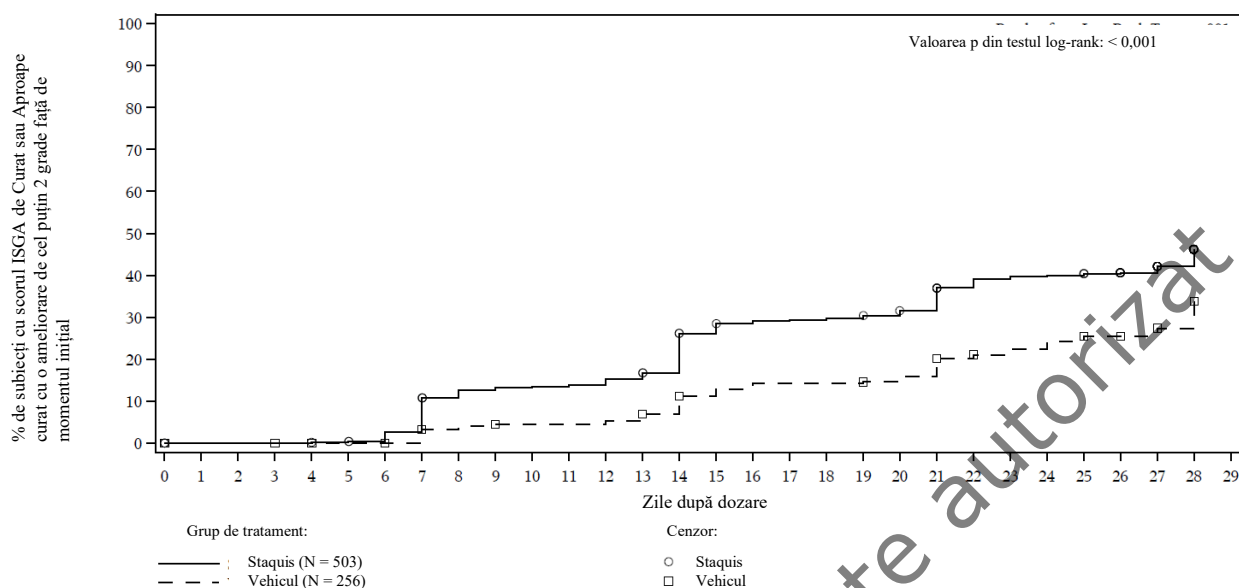
	Studiul 1		Studiul 2	
	Staquis (N = 446)	Vehicle (N = 231)	Staquis (N = 465)	Vehicle (N = 234)
Scorul ISGA de Curat sau aproape curat, cu cel puțin 2 grade de îmbunătățire, în ziua 29 față de valoarea inițială	34,1%	25,5%	32,6%	18,8%
Î^a 95%	(29,7, 38,6)	(19,7, 31,3)	(28,3, 36,9)	(13,7, 24,0)
Valoarea p	0,022 ^b		<0,0001 ^b	
ISGA de curat sau aproape curat în ziua 29	53,8%	41,9%	51,0%	30,9%
Î^a 95%	(49,1, 58,5)	(35,3, 48,4)	(46,4, 55,6)	(24,8, 37,0)
Valoarea p	0,0041 ^b		<0,0001 ^b	

^a Interval de confidențialitate (CI) după o aproximare obisnuită.

^b Valoare p dintr-un test de regresie logistică (cu opțiunea Firth) cu factori ai grupului de tratament și al centrului de analiză după ajustarea pentru imputarea multiplă.

Figura 1: Diagrama Kaplan-Meier a intervalului de timp până la scorul ISGA de Curat sau Aproape curat cu o ameliorare de cel puțin 2 grade față de momentul inițial pentru subiecții cu dermatită atopică ușoară până la moderată

Studiul 1



Studiul 2

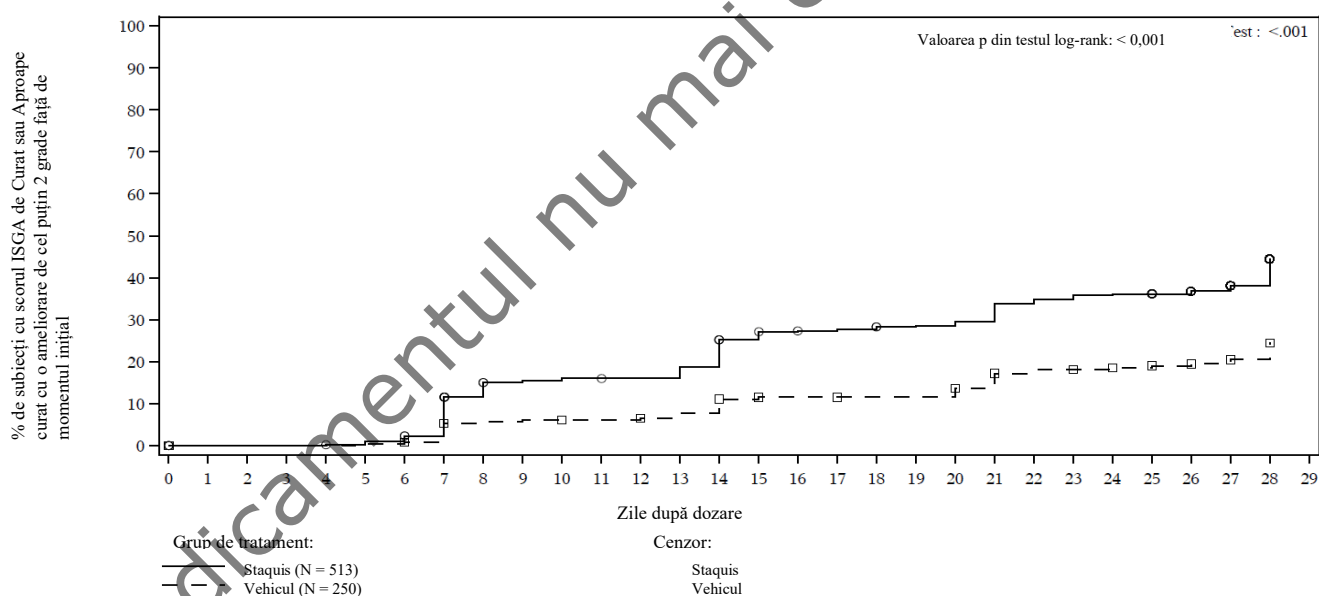
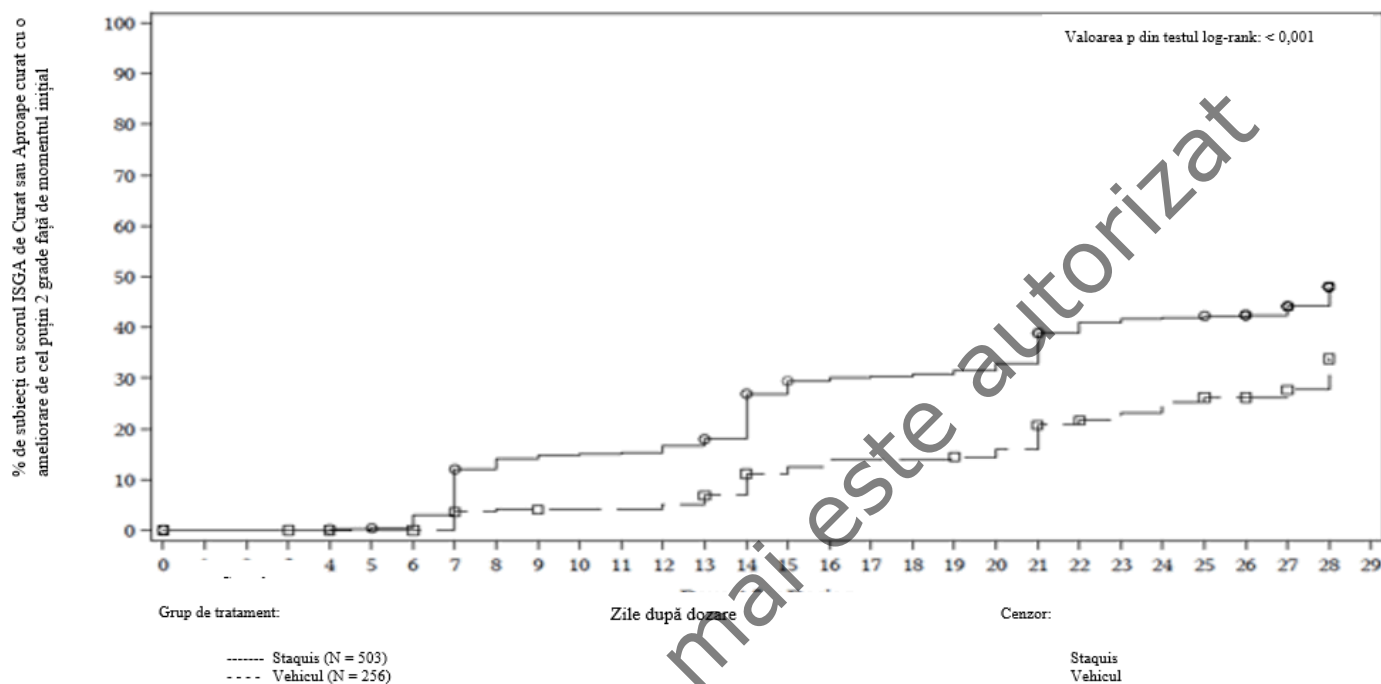
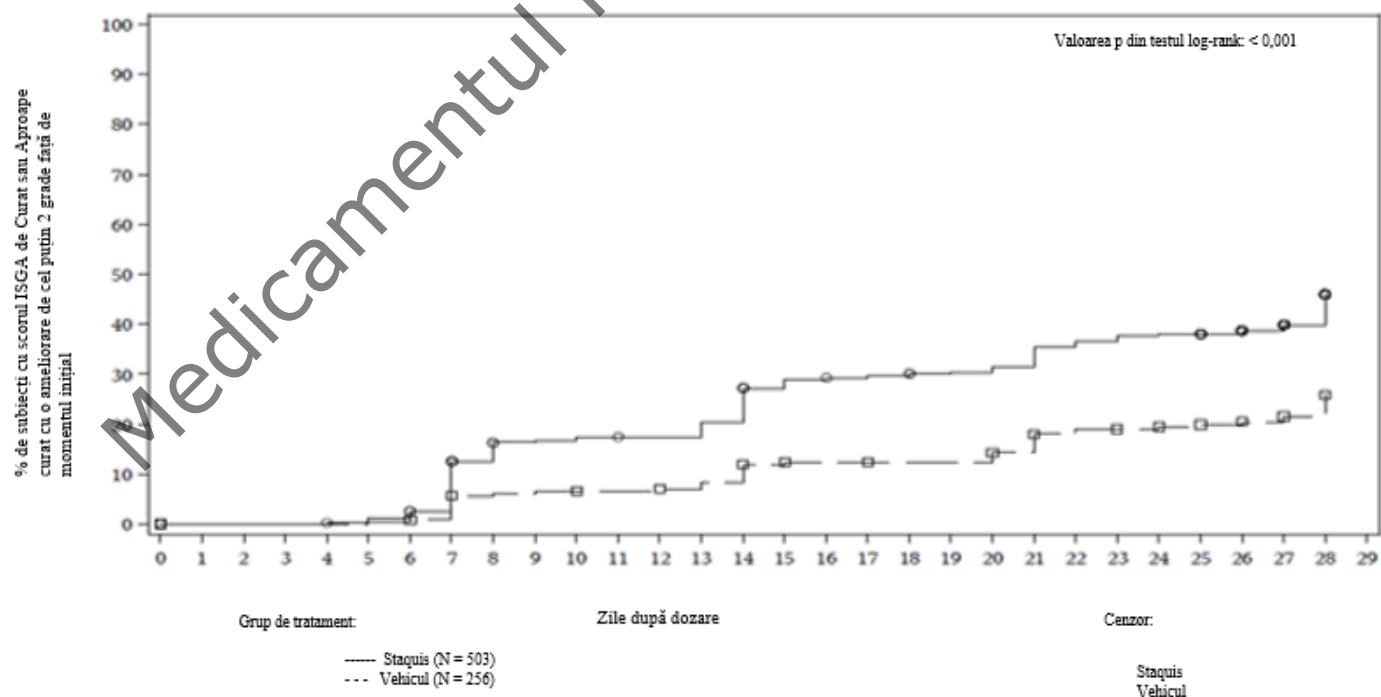


Figura 2: Diagrama Kaplan-Meier, post-hoc, a intervalului de timp până la scorul ISGA de Curat sau aproape curat, cu o ameliorare de cel puțin 2 grade față de momentul inițial pentru subiecții cu dermatită atopică ușoară până la moderată cu $\leq 40\%$ ASC afectată

Studiul 1



Studiul 2



Rezultatele cumulate privind eficacitatea, pe categorii rasiale, sunt sumarizate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Subiecții care au obținut un scor ISGA de curat sau aproape curat cu cel puțin 2 grade de ameliorare față de momentul inițial până în ziua 29 pe categorii rasiale – Studiul 1 și 2 cumulate

Categorie rasială	Staquis (N = 1016)		Vehicul (N = 506)	
	n	Rată	n	Rată
Nativi indieni americani sau din Alaska	11	18,0%	5	0,0%
Asiatici	52	17,7%	27	13,4%
Rasă neagră sau afro-americani	285	32,1%	139	24,6%
Nativi din Hawaii sau alte insule din Pacific	7	42,9%	8	17,0%
Rasă albă	617	33,5%	306	22,3%
Altele	44	31,9%	21	16,3%

N = Număr de subiecți din fiecare grupă de tratament

n = Număr de subiecți din fiecare categorie de sub-grup pe grupe de tratament

Un studiu multicentric de siguranță, pe termen lung (Studiul 3), cu un singur braț, în regim deschis, a inclus în total 517 subiecți cu vârsta între 2 și 72 de ani (59,6% dintre subiecți au avut vârsta între 2 – 11 ani, 28,2% dintre subiecți au avut vârsta între 12 – 17 ani, 11,8% dintre subiecți au avut vârsta între 18 – 64 de ani și 0,4% dintre subiecți au avut vârsta de 65 de ani sau peste), cu o ASC de tratat de 5% până la 95%. Au fost eligibili subiecții din centrele de investigație participante (un subgrup de centre care au participat la Studiile 1 și 2) care au finalizat Studiile 1 sau 2 fără evenimente de siguranță care să excludă tratamentul ulterior cu Staquis.

Subiecții au participat la studiu în cure de tratament de 28 de zile timp de până la 48 de săptămâni. Subiecților li s-a administrat intermitent Staquis pentru un număr variabil de cure de tratament bazate pe severitatea bolii, așa cum a fost stabilit prin ISGA la începutul fiecărei cure de tratament de 28 de zile: subiecților li s-a administrat tratament în regim deschis cu Staquis de două ori pe zi (în tratament când ISGA era Ușor sau mai grav [≥ 2]) sau niciun tratament (fără tratament când ISGA era Curat [0] sau Aproape curat [1]). Întreruperea studiului trebuia să survină dacă nu exista nicio ameliorare a ISGA la subiect după 3 cure de tratament consecutive de tratament cu Staquis.

Studiul 3 nu a inclus un criteriul final de evaluare a eficacității; răspunsul privind eficacitatea Staquis pe baza ISGA a determinat amploarea utilizării intermitente a Staquis timp de până la 48 de săptămâni. În general, subiecților li s-a administrat o medie de 6,2 cure de tratament (dintr-un număr posibil de 13 cure de tratament, inclusiv perioada de tratament de 28 de zile din Studiile 1 sau 2). Numărul mediu de cure consecutive de tratament a fost de 3,6 și numărul mediu de cure consecutive fără tratament a fost de 2,5.

Rezultatele studiului QT

Rezultatele unui studiu QT, detaliat, asupra Staquis aplicat pe 60% din ASC la voluntarii sănătoși nu au demonstrat prelungirea QT. Deși voluntarii sănătoși au avut concentrații mai mici de crisorol în comparație cu pacienții cu dermatită atopică, studiile clinice asupra Staquis nu au identificat efecte cardiace, inclusiv prelungirea intervalului QT.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Staquis la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru tratamentul dermatitei atopice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica (FC) Staquis a fost investigată la 33 de subiecți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 până la 17 ani, cu dermatită atopică ușoară până la moderată și o medie $\pm$ DS a ASC implicate de $49 \pm 20\%$ (interval 27% până la 92%). În acest studiu, subiecții au aplicat aproximativ 3 mg cm^{-2} de Staquis unguent (variația dozei a fost de aproximativ 6 g până la 30 g per aplicare), de două ori pe zi, timp de 8 zile. Concentrațiile plasmatice au fost cuantificabile la toți subiecții. Media concentrației plasmatice maxime ($C_{\max}$) $\pm$ DS și aria de sub curba concentrație-timp de la 0 la 12 ore după doză (ASC_{0-12}) pentru crisaborol în Ziua 8 au fost de $127 \pm 196 \text{ ng/ml}$ și, respectiv, $949 \pm 1240 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Concentrațiile sistemice de crisaborol au atins starea de echilibru până în Ziua 8. Pe baza ratelor ASC_{0-12} între Ziua 8 și Ziua 1, media factorului de acumulare pentru crisaborol a fost 1,9. Expunerea sistemică ($C_{\max}$ și AUC_{0-12}) a crisaborolului și a metaboliților principali ai acestuia a crescut odată cu creșterea % ASC tratată.

Studiile au fost efectuate cu o formulare diferită de crisaborol care, spre deosebire de Staquis, conținea butilhidroxitoluen (BHT). Testul de permeabilitate *in vitro* (IVPT) a fost efectuat pe pielea intactă pentru a susține echivalența terapeutică între formulările care conțin BHT și formulările fără adăugare de BHT. Cu toate că rezultatele nu au fost concludente și au prezentat o variabilitate crescută, o posibilă creștere ușoară a permeabilității, în cazul pacienților cu peste 40% din ASC afectată, nu influențează profilul risc-beneficiu într-o măsură clinic relevantă.

Distribuție

Pe baza unui studiu *in vitro*, crisaborol este legat 97% de proteine plasmatice umane.

Metabolizare și eliminare

Crisaborol este metabolizat substanțial în metaboliți inactivi. Metabolitul principal, 5-(4-cianofenoxi)-2-hidroxil benzilalcool (metabolitul 1) se formează prin multiple enzime CYP, inclusiv CYP3A4, 1A2 și hidroliză; acest metabolit este metabolizat mai departe în metaboliți aflați mai jos în cascada funcțională, printre care acidul 5-(4-cianofenoxi)-2-hidroxil benzoic (metabolitul 2), format prin oxidare este, de asemenea, un metabolit principal. FC metaboliților 1 și 2 a fost evaluată în studiul de FC descris mai sus, iar concentrațiile sistemice au atins starea de echilibru sau aproape de aceasta până în Ziua 8. Pe baza ratelor ASC_{0-12} între Ziua 8 și Ziua 1, media factorilor de acumulare pentru metaboliții 1 și 2 a fost 1,7 și, respectiv, 6,3. Media $C_{\max} \pm$ DS și ASC_{0-12} pentru metabolitul 2 în Ziua 8 a fost $1850 \pm 1830 \text{ ng/ml}$ și, respectiv, $18200 \pm 18100 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Excreția renală a metaboliților este calea principală de eliminare. Aproximativ 25% din doza marcată radioactiv a fost absorbită și excretată predominant în urină.

Interacțiuni medicamentoase

Potențialul crisaborol de a influența FC altor medicamente

Studiile *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani au indicat faptul că, în condițiile utilizării clinice, nu este de așteptat ca crisaborol și metabolitul 1 să inhibe CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 3A4.

Studiile *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani pentru metabolitul 2 au arătat că acesta nu a inhibat activitățile CYP2C19, 2D6 și 3A4; a fost un inhibitor slab al CYP1A2 și 2B6 și un inhibitor moderat al CYP2C8 și 2C9. Cea mai sensibilă enzimă, CYP2C9 a fost investigată mai departe într-un

studiu clinic utilizând warfarina ca substrat al CYP2C9. Rezultatele acestui studiu nu au arătat niciun potențial de interacțiune medicamentoasă.

Studiile *in vitro* indică faptul că, în condițiile utilizării clinice nu este de așteptat ca crisaborol și metabolizii 1 și 2 să inducă enzimele CYP.

Pe baza datelor *in vitro*, crisaborolul este metabolizat într-o oarecare măsură (<30%) pe calea CYP3A4 și CYP1A2. Administrarea concomitentă de Staquis și inhibitori puternici ai CYP3A4 sau CYP1A2 poate duce la creșteri ale expunerii sistemice la crisaborol.

Studiile *in vitro* au arătat că crisaborol și metabolitul 1 nu au inhibat activitățile uridin difosfat (UDP)-glucuronoziltransferazei (UGT) 1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 și 2B15. Metabolitul 2 nu a inhibat UGT1A4, 1A6, 2B7 și 2B15. Metabolitul 2 a demonstrat o inhibare slabă a UGT1A1, totuși, la concentrațiile terapeutice nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase semnificative clinic între crisaborol (și metabolizii săi) și substraturile UGT1A1. Metabolitul 2 a demonstrat o inhibare moderată a UGT1A9 și poate conduce la o creștere moderată a concentrațiilor substraturilor sensibile la UGT1A9, precum propofol. Nu este anticipată o interacțiune relevantă clinic între metabolitul 2 și propofol datorită dozării și modului de administrare ale propofolului (perfuzie sau injecție intravenoasă cu titrarea efectelor clinice pentru anestezie sau sedare). Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase cu substraturi sensibile la UGT1A9.

Studiile *in vitro* indică faptul că, în condițiile utilizării clinice, nu este de așteptat ca crisaborol și metabolizii 1 și 2 să provoace interacțiuni semnificative clinic cu substraturile transportorilor precum glicoproteina-P, proteina de rezistență în cazul cancerului mamar (BCRP) și transportorii organici anionici sau cationici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studiile efectuate *in vitro* sau *in vivo* prin căile de administrare orală și cutanată nu au dezvăluit niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea juvenilă sau toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

A fost observată o incidență crescută, legată de medicament, a celulelor tumorale granulare benigne în uter, col uterin și vagin (combinat), la șobolanii femele tratați cu crisaborol, la doze orale de aproximativ 2 ori expunerea medie sistemică umană, în condiții de utilizare maxime. Relevanța clinică a acestei constatări este necunoscută, totuși dat fiind tipul de tumoră și statusul benign la o singură specie și un singur sex se consideră că relevanța la oameni este scăzută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parafină albă moale
Propilenglicol (E 1520)
Glicerol monostearat 40-55 (Tip I)
Parafină tare
Edetat de sodiu și calciu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După prima deschidere a ambalajului: 1 an.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

A se păstra tubul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tub laminat multistratificat, cu un cap al tubului din polietilenă cu densitate mare, cu un sigiliu care se îndepărtează și închidere cu un capac alb din polipropilenă. Stratul exterior al tubului constă din șapte straturi (polietilenă cu densitate scăzută, polietilenă albă cu densitate mare, polietilenă cu densitate mare, polietilenă cu densitate scăzută, acid etilen-acrilic, folie și acid etilen-acrilic). Căptușeala interioară constă din polietilenă cu densitate scăzută liniară.

Tuburi de 2,5 g, 30 g, 60 g și 100 g. Șase tuburi în cutie pentru tuburile de 2,5 g. Un singur tub în cutie pentru tuburile de 30 g, 60 g și 100 g.

Este posibil ca nu toate mărimile de tuburi să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (2,5 g, 30 g, 60 g, 100 g)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Staquis 20 mg/g unguent
crisaborol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 g de unguent conține crisaborol 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Parafină albă moale, propilenglicol (E 1520), glicerol monostearat 40-55 (Tip 1), parafină tare, edetat de sodiu și calciu.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Unguent

6 tuburi 2,5 g

1 tub 30 g

1 tub 60 g

1 tub 100 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

A se păstra tubul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Stagis

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**TUB (30 g, 60 g, 100 g)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Staquis 20 mg/g unguent
crisaborol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 g de unguent conține crisaborol 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Parafină (albă moale, tare); E 1520; glicerol monostearat; edetat de sodiu și calciu.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Unguent

30 g
60 g
100 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

A se păstra tubul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TUB (2,5 g)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Staquis 20 mg/g unguent
crisaborol
Administrare cutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 g

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacient

Staquis 20 mg/g unguent crisaborol

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Staquis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Staquis
3. Cum să utilizați Staquis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Staquis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Staquis și pentru ce se utilizează

Staquis conține substanța activă crisaborol. Staquis este destinat administrării pe piele, pentru a controla simptomele dermatitei atopice ușoară până la moderată la copii cu vârsta de 2 ani și peste și la adulți. Dermatita atopică, denumită și eczemă atopică, provoacă inflamația pielii, roșeață, mâncărime, uscăciune și îngroșare la persoanele predispuse la alergii. Unguentul nu trebuie utilizat pe mai mult de 40% din suprafața corpului.

Se consideră că crisaborol, substanța activă din Staquis, funcționează prin reducerea inflamației și prin unele efecte asupra sistemului imunitar (apărarea organismului).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Staquis

Nu utilizați Staquis:

- dacă sunteți alergic la crisaborol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Staquis, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Staquis nu trebuie utilizat la nivelul ochilor, gurii sau vaginului; prin urmare, aveți grijă ca unguentul să nu ajungă în aceste zone. Dacă unguentul ajunge accidental în aceste zone, ștergeți bine și/sau spălați unguentul cu apă.

Întrerupeți utilizarea Staquis imediat și adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți o reacție alergică. Simptomele includ: erupție(urticarie), mâncărime, umflare și roșeață care sunt severe.

Reacțiile cutanate la administrarea acestui medicament, cum ar fi arsurile sau usturimea, pot apărea mai frecvent pe pielea sensibilă, cum ar fi fața și gâtul.

Copii

Staquis nu a fost studiat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani; prin urmare, nu trebuie utilizat la această grupă de copii. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Staquis împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot afecta nivelul de Staquis din corpul dumneavoastră. Trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă luați medicamente conținând următoarele substanțe active:

- ketoconazol, itraconazol (utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice)
- eritromicină, claritromicină, ciprofloxacina (utilizate pentru tratarea infecțiilor)
- ritonavir(utilizat pentru tratarea HIV)
- fluvoxamină (utilizată pentru tratarea depresiei).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Nu se cunosc efectele acestui medicament la femeile gravide; prin urmare, nu utilizați Staquis în timpul sarcinii, cu excepția situației în care ați verificat la medicul dumneavoastră că puteți să îl utilizați.

Nu se cunoaște dacă Staquis trece în lapte după aplicarea sa pe piele. Nu se cunosc efectele acestui medicament la sugarii alăptați; prin urmare Staquis nu trebuie utilizat dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Staquis să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Staquis conține propilenglicol

- Acest medicament conține propilenglicol 90 mg în fiecare gram de unguent.

3. Cum să utilizați Staquis

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Utilizarea la adulți

- Aplicați un strat de unguent de două ori pe zi pe zonele afectate de pe pielea dumneavoastră.
- Acest medicament poate fi utilizat pe toate zonele tegumentare cu excepția zonei pielii capului.
- Unguentul trebuie utilizat pe zonă de până la 40% din suprafața corporală.
- Acest medicament se utilizează numai pe piele.
- Spălați-vă pe mâini după aplicarea acestui medicament, cu excepția situației în care sunt tratate mâinile. Dacă altcineva vă aplică acest medicament, această persoană trebuie să se spele pe mâini după aplicare.

Acest tratament poate fi utilizat de două ori pe zi, timp de până la 4 săptămâni. Așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră, puteți utiliza ulterior cure de tratament dacă dermatita atopică nu este controlată sau apare pe zone noi atâta timp cât nu aplicați unguentul pe o zonă de peste 40% din suprafața corpului tău. Dacă dermatita atopică este încă prezentă după 12 săptămâni de tratament sau

dacă dermatita atopică se agravează, încetați utilizarea medicamentului și vedeți-vă cu medicul dumneavoastră.

Cremele hidratante (emoliente) pot fi utilizate pe suprafețele de piele unde Staquis nu a fost aplicat. Nu utilizați alte medicamente topice (precum unguente, creme, loțiuni) pe zonele de piele unde este aplicat Staquis fără să îl întrebați pe medicul dumneavoastră.

Utilizarea la copii și adolescenți

Pentru copiii cu vârsta de 2 ani și mai mari și pentru adolescenți, instrucțiunile de utilizare sunt aceleași ca la adulți.

Dacă utilizați mai mult Staquis decât trebuie

Dacă a fost aplicat prea mult Staquis, excesul trebuie șters.

Dacă uitați să utilizați Staquis

Dacă uitați să aplicați unguentul în momentul programat, faceți acest lucru de îndată ce v-ați amintit și apoi continuați cu schema normală de dozare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În situații rare pot apărea reacții adverse. Reacțiile alergice includ simptome severe de:

- urticarie
- mâncărime
- umflare
- roșeață.

Dacă aveți o reacție alergică, opriți utilizarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Alte reacții adverse pot include:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Reacții ale pielii unde acest medicament este aplicat, cum sunt durere (arsură sau usturime), mâncărime, erupție trecătoare pe piele, roșeață, iritație și urticarie.

Cea mai frecventă reacție a pielii, durerea (arsură și/sau usturime) este de obicei ușoară până la moderată și, în general, dispare după câteva aplicări.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- Reacții alergice: includ simptome severe de urticarie, mâncărime, umflare și roșeață.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Staquis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe tub și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

Odată deschis, utilizați tubul în interval de 1 an.

A se păstra tubul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Staquis

- Substanța activă este crisaborolul.
Un g de unguent conține crisaborol 20 mg.
- Celelalte componente sunt parafină albă moale, propilenglicol (E 1520 [vezi pct. 2]), glicerol monostearat 40-55 (Tip I), parafină tare, edetat de sodiu și calciu.

Cum arată Staquis și conținutul ambalajului

Staquis este un unguent de culoare albă până la aproape albă. Este furnizat în tuburi laminate de 2,5 g, 30 g, 60 g și 100 g. Sunt șase tuburi în cutia pentru tuburi de 2,5 g. Este un singur tub în cutie pentru tuburile de 30 g, 60 g și 100 g. Este posibil ca nu toate mărimile de tuburi să fie comercializate.

Fiecare tub are un cap al tubului cu un sigiliu care se îndepărtează și un capac alb.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Κύπρος

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat