

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrEUCRISA^{MC}

Crisaborole

Onguent à 2 % pour usage topique

Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4)

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
18 mai 2021

M.C. d'Anacor Pharmaceuticals, Inc., Pfizer Canada SRI

Numéro de contrôle de la présentation : 240171

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.3 Administration	5
4.4 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	6
7.1.1 Femmes enceintes	6
7.1.2 Femmes qui allaitent	6
7.1.3 Enfants.....	6
7.1.4 Personnes âgées.....	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	7
8.1 Aperçu des réactions indésirables.....	7
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	7
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	8
8.4 Résultats anormaux des analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives.....	8
8.5 Effets indésirables observés au cours des études cliniques chez les enfants	8
8.6 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance.....	8
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
9.1 Encadré sur les interactions médicamenteuses graves.....	9
9.2 Aperçu.....	9
9.3 Interactions médicament-médicament	9
9.4 Interactions médicament-aliment.....	10
9.5 Interactions médicament-plante médicinale	10
9.6 Interactions du médicament sur les analyses de laboratoire	10
9.7 Interactions du médicament sur le mode de vie.....	10
10 MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
10.1 Mode d’action	10
10.2 Pharmacodynamie	10

10.3	Pharmacocinétique	11
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	12
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	13
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
14	ÉTUDES CLINIQUES	14
14.1	Méthodologie et données démographiques	14
14.2	Résultats	16
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	18
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	18
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	20

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EUCRISA (onguent de crisaborole à 2 %) est indiqué pour le traitement topique de la dermatite atopique légère ou modérée chez les adultes et chez les enfants âgés de 3 mois ou plus.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de 3 mois à < 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'EUCRISA ont été établies chez les enfants âgés de 3 mois ou plus pour le traitement topique de la dermatite atopique légère ou modérée.

Enfants (< 3 mois) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'EUCRISA chez des enfants de moins de 3 mois et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données probantes issues des études cliniques sur EUCRISA ne portent pas sur suffisamment de patients âgés de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible de déterminer si ces derniers répondent au traitement de la même façon que les patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

EUCRISA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Sans objet

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Sans objet

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Appliquer EUCRISA en couche mince deux fois par jour sur les zones touchées par la maladie.

4.3 Administration

EUCRISA doit être appliqué deux fois par jour par voie topique sur toutes les zones cutanées touchées par la maladie.

EUCRISA est destiné exclusivement à un usage topique et ne doit pas être administré par voie orale, ophtalmique ou intravaginale.

4.4 Dose oubliée

Préciser au patient que s'il oublie d'utiliser EUCRISA conformément aux directives reçues, il devra l'appliquer sur les zones à traiter dès que possible, puis revenir à l'horaire d'application habituel.

5 SURDOSAGE

EUCRISA ne doit pas être administré par voie orale.

Les études cliniques ne contiennent pas de données concernant les signes et les symptômes d'un surdosage d'EUCRISA. L'application cutanée d'EUCRISA ne devrait pas entraîner de surdosage de ce médicament. En cas d'application d'un surplus d'EUCRISA, il faut essayer complètement l'excès d'onguent.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes posologiques/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Onguent : 30, 60 et 100 g 20 mg de crisaborole par gramme (2 %) d'onguent blanc ou blanc cassé	hydroxytoluène butylé, édétate de calcium disodique, monoglycérides et diglycérides, paraffine, gelée de pétrole blanche, propylèneglycol

EUCRISA contient 2 % de crisaborole (p/p) dans un onguent blanc ou blanc cassé à base de gelée de pétrole et il est destiné à un usage topique. Un gramme d'EUCRISA renferme 20 mg de crisaborole dans un onguent contenant de la gelée de pétrole blanche, du propylèneglycol, des monoglycérides et diglycérides, de la paraffine, de l'hydroxytoluène butylé et de l'édétate de calcium disodique.

EUCRISA est offert dans des tubes multicouches de 30, de 60 ou de 100 g,

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'urticaire de contact, sont survenues chez des patients traités par EUCRISA. Il faut soupçonner une hypersensibilité en présence d'un prurit, d'un œdème et d'un érythème sévères, qu'ils se manifestent au point d'application ou dans une zone éloignée de celui-ci. En cas d'apparition de signes et de symptômes d'hypersensibilité, il faut cesser immédiatement l'application d'EUCRISA et instaurer le traitement qui s'impose.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur l'emploi d'EUCRISA chez la femme enceinte qui permette d'évaluer le risque de malformation congénitale grave et de fausse couche associé à ce médicament. Dans les études sur la reproduction animale, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lorsque le crisaborole a été administré à des rates et à des lapines gravides par voie orale, durant l'organogenèse, à des doses qui pouvaient atteindre respectivement le triple et le double de la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si EUCRISA est excrété dans le lait maternel humain. On ne dispose d'aucun élément d'information sur les effets qu'il exerce sur la lactation ou sur le nourrisson allaité après son application par voie topique chez une femme qui allaite. EUCRISA passe dans la circulation générale. En l'absence de données cliniques obtenues durant la lactation, il est impossible d'établir clairement les risques auxquels EUCRISA expose les nourrissons durant l'allaitement. Par conséquent, il convient de peser les avantages de l'allaitement pour le développement et pour la santé en regard de la nécessité clinique d'administrer EUCRISA à la mère et des effets indésirables que pourrait subir le nourrisson, qu'ils soient imputables à EUCRISA ou à l'affection sous-jacente de la mère. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain, des précautions s'imposent.

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de 3 mois à < 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'EUCRISA dans le traitement topique de la dermatite atopique légère ou modérée ont été établies chez les enfants âgés de 3 mois ou plus. L'utilisation d'EUCRISA chez les patients de ce groupe d'âge est étayée par les données de deux études valables de 28 jours, comparatives avec excipient, qui visaient à évaluer l'efficacité et l'innocuité du médicament chez 1313 enfants et adolescents âgés de 2 à < 18 ans; 874 d'entre eux ont reçu EUCRISA. L'effet indésirable le plus couramment signalé chez les sujets de 2 ans

ou plus était la douleur au point d'application. Par ailleurs, l'utilisation d'EUCRISA chez les patients âgés de 3 mois à moins de 2 ans est étayée par les données d'une étude sans insu de 28 jours visant à établir l'innocuité et la pharmacocinétique du médicament chez 137 sujets. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été relevé chez les sujets âgés de 3 mois à moins de 2 ans (voir EFFETS INDÉSIRABLES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ÉTUDES CLINIQUES).

L'innocuité et l'efficacité d'EUCRISA chez les enfants de moins de 3 mois n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Les données probantes issues des études cliniques sur EUCRISA ne portent pas sur suffisamment de patients âgés de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible de déterminer si ces derniers répondent au traitement de la même façon que les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

Les réactions au point d'application ont été les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent au cours des études cliniques portant sur des patients de 2 ans ou plus atteints d'une dermatite atopique légère ou modérée.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans le cadre de deux études cliniques de phase III à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et comparatives avec excipient (études AN2728-AD-301 et AN2728-AD-302), 1012 patients âgés de 2 à 79 ans atteints d'une dermatite atopique légère ou modérée ont reçu EUCRISA deux fois par jour pendant 4 semaines. Les effets indésirables ayant été signalés par ≥ 1 % des patients traités par EUCRISA sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus jusqu’à la 4^e semaine chez ≥ 1 % des patients des études sur la dermatite atopique

Effet indésirable	EUCRISA N = 1012 n (%)	Excipient N = 499 n (%)
Douleur au point d’application ^a	45 (4,45 %)	6 (1,20 %)

^a Terme qui désigne les sensations cutanées telles que les brûlures ou les picotements.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés chez les patients traités par EUCRISA ont été les suivants : réactions au point d’application (y compris dermatite de contact et prurit) et poussée de dermatite atopique.

Durant une étude sans insu sur l’innocuité à long terme comportant un seul groupe, 517 patients de 2 à 72 ans (dont 454 patients de 2 à 17 ans), qui avaient terminé l’une des deux études de phase III sans avoir eu de problème d’innocuité susceptible de les empêcher de poursuivre le traitement, ont reçu EUCRISA deux fois par jour de manière intermittente pendant une période maximale de 48 semaines où se sont succédé des cycles de traitement et des cycles de repos thérapeutique de 28 jours. En tout, 9 (2 %) des patients ont abandonné le traitement en raison d’effets indésirables. Les effets indésirables les plus souvent signalés étaient la dermatite atopique, la douleur au point d’application et l’infection au point d’application.

8.4 Résultats anormaux des analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Les résultats des analyses de laboratoire n’ont pas mis en évidence de variation d’importance clinique des valeurs moyennes ou médianes des paramètres hématologiques ou biochimiques entre le début et la fin des études cliniques menées chez des patients atteints de dermatite atopique.

8.5 Effets indésirables observés au cours des études cliniques chez les enfants

Au cours d’une étude multicentrique sans insu et non comparative, 137 enfants âgés de 3 mois à moins de 2 ans ont été traités par EUCRISA 2 fois par jour pendant 4 semaines. Dans l’ensemble, la marge d’innocuité d’EUCRISA dans ce groupe d’âge correspondait à celle observée lors des études AN2728-AD-301 et AN2728-AD-302, menées chez des sujets de 2 ans ou plus.

8.6 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été recensés après l’autorisation de mise en marché d’EUCRISA. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille

incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Réactions au point d'application

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré sur les interactions médicamenteuses graves

Sans objet

9.2 Aperçu

Des études in vitro sur des microsomes de foie humain ont indiqué que dans les conditions d'utilisation clinique, le crisaborole et le métabolite 1 ne devraient pas inhiber les isoenzymes du cytochrome P450 suivantes : CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4.

Les études in vitro réalisées sur des microsomes de foie humain pour le métabolite 2 ont démontré que celui-ci n'inhibe pas l'activité de la CYP2C19, de la CYP2D6 ou de la CYP3A4, qu'il est un faible inhibiteur de la CYP1A2 et de la CYP2B6 et un inhibiteur modéré de la CYP2C8 et de la CYP2C9.

En somme, les études in vitro sur les hépatocytes humains ont démontré que ni le crisaborole ni les métabolites 1 et 2 ne devraient induire l'activité des isoenzymes du CYP dans les conditions d'utilisation clinique.

Des études in vitro ont révélé que ni le crisaborole ni son métabolite 1 n'inhibaient les activités des isoenzymes 1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 et 2B15 du système UGT (uridine diphosphate-glucuronosyltransférase). Le métabolite 2 n'inhibait pas les isoenzymes 1A4, 1A6, 2B7 et 2B15. Le métabolite 2 inhibait faiblement l'UGT1A1; aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique ne devrait toutefois avoir lieu entre le crisaborole (y compris ses métabolites) et les substrats de l'UGT1A1 à des concentrations thérapeutiques. Le métabolite 2 a de plus causé une inhibition modérée de l'UGT1A9, ce qui pourrait entraîner une élévation modérée de la concentration des substrats sensibles de l'UGT1A9.

Selon des études in vitro, ni le crisaborole ni ses métabolites 1 et 2 ne devraient être à l'origine d'interactions d'importance clinique avec des substrats de la glycoprotéine P ou des transporteurs d'anions ou de cations organiques dans les conditions d'utilisation clinique. Ni le crisaborole ni son métabolite 1 ne devraient inhiber la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP); toutefois, le métabolite 2 devrait inhiber la BCRP aux concentrations thérapeutiques.

9.3 Interactions médicament-médicament

La CYP2C9, l'isoenzyme la plus sensible, a fait l'objet d'une évaluation approfondie dans le cadre d'une étude clinique dans laquelle la warfarine, un substrat pour cette isoenzyme, était administrée avec EUCRISA. Les résultats de cette étude n'ont mis en évidence aucun risque d'interactions médicamenteuses.

9.4 Interactions médicament-aliment

Les interactions entre le crisaborole et les aliments n'ont pas été évaluées, puisqu'elles ne sont pas pertinentes pour l'application topique.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le crisaborole et les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été évaluées.

9.6 Interactions du médicament sur les analyses de laboratoire

Les effets du crisaborole sur les analyses de laboratoire n'ont pas été évalués.

9.7 Interactions du médicament sur le mode de vie

Les effets du crisaborole sur le mode de vie n'ont pas été évalués.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le crisaborole est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4). L'inhibition de la PDE4 entraîne une hausse de la concentration intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Le crisaborole réduit la production de certaines cytokines proinflammatoires impliquées dans la physiopathologie de la dermatite atopique; cela dit, on n'a pas encore tout à fait élucidé les mécanismes spécifiques suivant lesquels cet agent exerce ses effets thérapeutiques.

10.2 Pharmacodynamie

En principe, lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques, l'onguent EUCRISA ne devrait pas entraîner d'allongement cliniquement important de l'intervalle QTc. Au cours d'une étude approfondie ayant porté sur les effets du crisaborole sur l'intervalle QT/QTc chez des volontaires sains, ni le crisaborole ni ses métabolites n'ont induit d'allongement cliniquement important de cet intervalle, et ils n'ont pas non plus exercé d'effets cliniquement importants sur la fréquence cardiaque, l'intervalle PR ou le complexe QRS.

Une étude clinique à répartition aléatoire a été réalisée pour déterminer si l'application topique répétée de l'onguent EUCRISA à 2 % sur la peau normale de volontaires sains (âgés de 18 ans ou plus), dans des conditions contrôlées, risquait d'induire une sensibilisation et de causer une irritation. Dans cette étude, EUCRISA n'a été associé à aucun signe évocateur d'un risque de sensibilisation de la peau. Certaines irritations de la peau (érythème, œdème, papules, etc.) ont été signalées.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'EUCRISA chez des patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'une dermatite atopique légère ou modérée pour lesquels le pourcentage de surface corporelle traitée variait de 27 à 92 %

	C_{\max} , ng/mL	T_{\max} , h (médiane [min.-max.])	$ASC_{0-12\text{ h}}$, ng•h/mL
Moyenne à l'état d'équilibre (écart-type)	127 (196)	3,00 (3,00-24,0)	949 (1240)

Absorption

Les paramètres pharmacocinétiques d'EUCRISA ont été évalués chez 33 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans atteints d'une dermatite atopique légère ou modérée pour lesquels le pourcentage moyen de surface corporelle touchée par la maladie \pm écart-type était de 49 ± 20 % (min.-max. : 27-92 %). Dans cette étude, les patients ont appliqué à peu près 3 mg/cm^2 d'onguent EUCRISA (min.-max. : 6-30 g approximativement par application) sur les zones à traiter deux fois par jour pendant 8 jours. Le seuil de détection du dosage pharmacocinétique utilisé pour déceler la présence du crisaborole dans le plasma était de $0,2 \text{ ng/mL}$.

La concentration plasmatique du crisaborole était mesurable chez tous les patients. Le 8^e jour, la concentration plasmatique maximale (C_{\max} ; moyenne \pm écart-type) du crisaborole était de $127 \pm 196 \text{ ng/mL}$, et l'aire sous la courbe de la concentration de cet agent en fonction du temps de 0 à 12 heures après administration ($ASC_{0-12\text{ h}}$; moyenne \pm écart-type), de $949 \pm 1240 \text{ ng}\bullet\text{h/mL}$ (tableau 3). La concentration du crisaborole dans la circulation générale a atteint l'état d'équilibre au bout de 8 jours. D'après le rapport des $ASC_{0-12\text{ h}}$ observées le 8^e et le 1^{er} jour, le facteur d'accumulation moyen du crisaborole se chiffrait à 1,9.

Les paramètres pharmacocinétiques d'EUCRISA ont été évalués chez 18 sujets âgés de 3 à moins de 24 mois. Excluant les valeurs aberrantes provenant de 5 des sujets, la C_{\max} (moyenne \pm écart-type) du crisaborole était de $188 \pm 100 \text{ ng/mL}$, et l' $ASC_{0-12\text{ h}}$ (moyenne \pm écart-type), de $1164 \pm 550 \text{ ng}\bullet\text{h/mL}$.

Distribution

D'après une étude *in vitro*, le taux de liaison du crisaborole aux protéines plasmatiques s'élève à 97 % chez l'humain.

Métabolisme

Le crisaborole subit une biotransformation importante en métabolites inactifs. Le principal métabolite de cet agent, l'alcool 5-(4-cyanophénoxy)-2-hydroxybenzylique (métabolite 1), est formé 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 est formé par oxydation.

Les paramètres pharmacocinétiques des métabolites 1 et 2 ont été évalués dans le cadre de

l'étude pharmacocinétique décrite ci-dessus : au bout de 8 jours, les concentrations de ces deux métabolites avaient atteint l'état d'équilibre dans l'organisme ou elles s'en étaient rapproché. D'après le rapport des $ASC_{0-12\text{ h}}$ observées le 8^e et le 1^{er} jour, les facteurs d'accumulation moyens des métabolites 1 et 2 s'établissaient respectivement à 1,7 et à 6,3.

Élimination

L'excrétion rénale des métabolites est la principale voie d'élimination.

Populations particulières et états pathologiques

Population pédiatrique

Une étude sans insu et multicentrique de type MUSE (*Maximal Use, Systemic Exposure*; risque d'exposition générale dans des conditions d'utilisation maximales) comportant une phase d'analyse pharmacocinétique et une phase d'évaluation de l'innocuité sans analyse pharmacocinétique a été menée auprès d'enfants et d'adolescents atteints d'une dermatite atopique légère ou modérée. D'après les paramètres pharmacocinétiques d'exposition, il n'y avait aucune différence entre les divers groupes d'âge (de 2 à < 18 ans) quant à l'exposition (pharmacocinétique) au crisaborole.

Une étude de pharmacocinétique distincte a été menée auprès de 18 sujets âgés de 3 mois à moins de 2 ans. Suivant l'administration d'EUCRISA deux fois par jour, on a observé de fortes variations des concentrations plasmatiques du crisaborole; chez 5 des nourrissons, l'ASC était plus du double de celle qu'on obtient chez l'adulte. Des erreurs dans la méthode d'échantillonnage pourraient avoir contribué à ce résultat. Lorsque les valeurs associées à d'éventuelles erreurs d'échantillonnage sont exclues, les résultats indiquent que l'exposition générale au crisaborole notée chez le nourrisson et le jeune enfant se compare à celle qu'on obtient chez des patients plus âgés pour des surfaces corporelles traitées similaires. Cependant, la possibilité d'une réelle augmentation de l'exposition chez le nourrisson et le jeune enfant ne peut être écartée.

Personnes âgées

Les paramètres pharmacocinétiques du crisaborole et de ses deux métabolites n'ont pas été évalués chez des sujets âgés.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du crisaborole et de ses deux métabolites n'ont pas été évalués en présence d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques du crisaborole et de ses deux métabolites n'ont pas été évalués en présence d'insuffisance hépatique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à moins de 25 °C.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Conseiller aux patients ou à leurs aidants de lire les Renseignements destinés aux patients.

Hypersensibilité

Recommander aux patients de cesser l'application d'EUCRISA et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'hypersensibilité (*voir MISES EN GARGE ET PRÉCAUTIONS*).

Directives d'administration

Préciser aux patients ou à leurs aidants qu'EUCRISA est réservé à l'usage externe et qu'il ne doit pas être administré par voie ophtalmique, orale ou intravaginale.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : crisaborole

Nom chimique :

4(1-hydroxy-1,3-dihydrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-5-yloxy)benzotrile

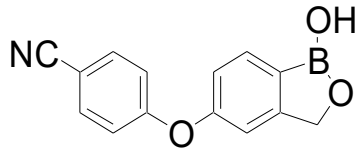
4-[(1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborol-5-yl)oxy]benzotrile

5-(4-cyanophénoxy)-1,3-dihydro-1-hydroxy-[2,1]benzoxaborole

Formule moléculaire : C₁₄ H₁₀ BNO₃

Masse moléculaire : 251,1 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : EUCRISA contient 2 % de crisaborole (p/p) dans un onguent blanc ou blanc cassé à base de gelée de pétrole et il est destiné à un usage topique. Son ingrédient actif, le crisaborole, est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4). Le crisaborole est une substance médicamenteuse qui est entièrement soluble dans les solvants organiques courants, tels que l'alcool isopropylique et le propylène glycol, et insoluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Méthodologie et données démographiques

L'innocuité et l'efficacité d'EUCRISA (onguent de crisaborole à 2 %) ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques déterminantes de phase III, comparatives avec excipient, à double insu, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles (études AN2728-AD-301 et AN2728-AD-302) dont les plans étaient identiques (tableau 4). Les patients atteints de dermatite atopique légère ou modérée qui y ont participé ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 entre les groupes EUCRISA et excipient, et ont appliqué le produit qui leur avait été attribué sur les zones à traiter deux fois par jour pendant 28 jours. Compte tenu de la

quantité de médicament utilisée pendant 28 jours dans le cadre de ces études cliniques, la quantité moyenne de médicament (onguent EUCRISA à 2 %) utilisée par chaque patient était d'environ 3 grammes.

Au total, 1522 patients âgés de 2 à 79 ans ont participé à ces études cliniques. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques pathologiques initiales qui ont été relevées dans les deux groupes de traitement étaient similaires dans l'ensemble. L'âge moyen des patients était de 12,3 ans dans le groupe EUCRISA et de 12,1 ans dans le groupe excipient. Environ 62 % des patients des deux groupes de traitement étaient âgés de 2 à 11 ans, et de 31 à 37 % des patients étaient âgés de 2 à 6 ans. Au départ, 38,5 % des patients ont obtenu un score de 2 (dermatite atopique légère), et 61,5 %, un score de 3 (dermatite atopique modérée) à l'échelle ISGA (*Investigator's Static Global Assessment*; échelle d'évaluation globale statique par l'investigateur), dans le cadre d'une évaluation globale de la gravité de la dermatite atopique (érythème, indurations/papules et suintement/encroûtement) à cette échelle qui va de 0 à 4. Au départ, le pourcentage moyen de surface corporelle traitable était de 18 % (min.-max. : 5-95 %). Un prurit modéré ou sévère a été signalé chez à peu près 70 % des patients au départ.

Lors d'un essai multicentrique non comparatif mené sans insu (étude C3291002), 137 enfants âgés de 3 mois à moins de 2 ans ont été traités par EUCRISA à raison de 2 fois par jour pendant 4 semaines. Le principal paramètre d'innocuité a été évalué tout au long des 4 semaines, en tenant compte du fait que les analyses pharmacocinétiques indiquaient une exposition au médicament similaire à celle notée chez des sujets plus âgés.

Tableau 4 – Résumé des méthodes et des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques déterminantes de phase III sur la dermatite atopique

N° de l'étude	Méthode	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.) (ans) et sexe	Paramètres d'évaluation de l'efficacité
Étude AN2728-AD-301	Étude multicentrique, comparative avec excipient, à double insu et à répartition aléatoire	Onguent de crisaborole à 2 %, application topique 2 fois par jour pendant 28 jours	503	12,0 (2-65) Hommes : 43,5 % Femmes : 56,5 %	Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de cas de réussite du traitement après 29 jours, la réussite du traitement étant définie par l'atteinte du grade « disparition complète » (score de 0) ou du grade « disparition quasi complète » (score de 1) à
		Onguent à base d'excipient, application topique 2 fois par jour pendant 28 jours	256	12,4 (2-63) Hommes : 44,1 % Femmes : 55,9 %	

N° de l'étude	Méthode	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.) (ans) et sexe	Paramètres d'évaluation de l'efficacité
Étude AN2728-AD-302	Étude multicentrique, comparative avec excipient, à double insu et à répartition aléatoire	Onguent de crisaborole à 2 %, application topique 2 fois par jour pendant 28 jours	513	12,6 (2-79) Hommes : 45,0 % Femmes : 55,0 %	l'échelle ISGA et par une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au départ. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient la proportion de patients ayant atteint le grade « disparition complète » (score de 0) ou le grade « disparition quasi complète » (score de 1) à l'échelle ISGA après 29 jours et le temps écoulé avant la réussite du traitement selon l'échelle ISGA.
		Onguent à base d'excipient, application topique 2 fois par jour pendant 28 jours	250	11,8 (2-79) Hommes : 44,8 % Femmes : 55,2 %	
Étude C3291002	Étude multicentrique sans insu auprès d'un seul groupe	Onguent de crisaborole à 2 %, application topique 2 fois par jour pendant 28 jours	137	1,1 (0,25-1,9) Garçons : 64,2 % Filles : 35,8 %	Analyse exploratoire fondée sur des paramètres clés, comme lors des études AN2728-AD-301 et AN2728-AD-302 décrites ci-dessus.

14.2 Résultats

Dans ces études de phase III, le paramètre d'efficacité principal était la proportion de cas de réussite du traitement après 29 jours, la réussite du traitement étant définie par l'atteinte du grade « disparition complète » (score de 0) ou du grade « disparition quasi complète » (score de 1) à l'échelle ISGA et par une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au départ, chez les patients traités par EUCRISA, comparativement aux patients ayant reçu l'excipient. Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient la proportion de patients ayant atteint le grade « disparition complète » (score de 0) ou le grade « disparition quasi complète » (score de 1) à l'échelle ISGA après 29 jours et le temps écoulé avant la réussite du traitement selon l'échelle ISGA.

Les résultats relatifs au paramètre d'efficacité principal obtenus dans les deux études déterminantes sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 – Résultats relatifs aux paramètres d'efficacité principal et secondaire obtenus par des patients atteints d'une dermatite atopique légère ou modérée après 29 jours

	Étude AN2728-AD-301		Étude AN2728-AD-302	
	EUCRISA (N = 503)	Excipient (N = 256)	EUCRISA (N = 513)	Excipient (N = 250)
Paramètre d'efficacité principal : réussite du traitement selon l'échelle ISGA ^a	32,8 %	25,4 %	31,4 %	18,0 %
Valeur de <i>p</i>	0,038		< 0,001	
Paramètre d'efficacité secondaire : score de 0 (disparition complète) ou de 1 (disparition quasi complète) sur l'échelle ISGA ^b	51,7 %	40,6 %	48,5 %	29,7 %
Valeur de <i>p</i>	0,005		< 0,001	

^a Définie par l'atteinte du grade « disparition complète » (score de 0) ou du grade « disparition quasi complète » (score de 1) à l'échelle ISGA et une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au départ.

^b Il n'était pas nécessaire que l'atteinte de ces grades soit associée à une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au départ.

Les résultats relatifs au paramètre d'efficacité principal montrent que, dans les deux études déterminantes, le taux de réussite du traitement après 29 jours selon l'échelle ISGA était significativement supérieur sur le plan statistique chez les patients traités par EUCRISA (onguent de crisaborole à 2 %) (32,8 % et 31,4 %, respectivement), par rapport aux patients ayant reçu l'excipient (25,4 % et 18,0 %, respectivement).

De même, les résultats relatifs au paramètre d'efficacité secondaire montrent que, dans les deux études déterminantes, le taux d'obtention de scores correspondant à une disparition complète ou quasi complète après 29 jours selon l'échelle ISGA était significativement supérieur sur le plan statistique chez les patients traités par EUCRISA (onguent de crisaborole à 2 %) (51,7 % et 48,5 %, respectivement), par rapport aux patients ayant reçu l'excipient (40,6 % et 29,7 %, respectivement). En outre, le temps écoulé avant la réussite du traitement selon l'échelle ISGA était significativement plus court sur le plan statistique dans le groupe EUCRISA que dans le groupe excipient, dans les deux études déterminantes.

Étude C3291002

L'efficacité d'EUCRISA chez les enfants de 3 mois à moins de 2 ans est extrapolée de l'efficacité observée chez les enfants de 2 ans et plus. Le paramètre exploratoire clé de l'efficacité dans l'étude C3291002 était la proportion de patients chez qui le traitement avait

réussi, c'est-à-dire ceux qui avaient atteint le grade « disparition complète » ou le grade « disparition quasi complète » à l'échelle ISGA et présenté une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au départ. Les scores obtenus à l'échelle ISGA se sont révélés comparables à ceux observés chez les sujets traités par EUCRISA lors des études AN2728-AD-301 et AN2728-AD-302.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité

Dans une étude sur la cancérogénicité de doses administrées par voie orale menée chez des rats Sprague-Dawley, les rats ont reçu des doses de 30, 100 et 300 mg/kg/jour de crisaborole une fois par jour pendant 104 semaines. La fréquence des cas de tumeurs bénignes à cellules granuleuses dans l'utérus et dans le col de l'utérus et le vagin (pris ensemble) liée au traitement était plus élevée chez les rates ayant reçu 300 mg/kg/jour de crisaborole (1,5 fois la DMRH d'après la comparaison des ASC). La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Lors d'une étude de cancérogénicité dermique menée chez des souris CD-1, des onguents de crisaborole à 2 %, à 5 % et à 7 % ont été administrés une fois par jour à ces animaux par voie topique (pendant au moins 99 semaines chez les femelles et 104 semaines chez les mâles). Aucune anomalie néoplasique liée au médicament n'a été observée lors de l'administration topique d'onguents pouvant contenir jusqu'à 7 % de crisaborole (1 fois la DMRH d'après la comparaison des ASC).

Génotoxicité

D'après les résultats de deux tests de génotoxicité in vitro (test d'Ames et test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains) et d'un test de génotoxicité in vivo (test du micronoyau chez le rat), le crisaborole n'a montré aucun signe de pouvoir mutagène ou clastogène.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Le développement embryofœtal chez le rat et le lapin a été évalué après l'administration du crisaborole par voie orale. Le crisaborole n'a pas exercé d'effets indésirables sur les fœtus lorsqu'il a été administré à des rates gravides par voie orale durant l'organogenèse, à des doses pouvant atteindre 300 mg/kg/jour (3 fois la DMRH d'après la comparaison des aires sous la courbe [ASC]). Aucun cas de malformation fœtale liée au crisaborole n'a été noté après l'administration orale de doses de crisaborole pouvant atteindre 600 mg/kg/jour (13 fois la DMRH d'après la comparaison des ASC) à des rates gravides durant l'organogenèse. Des signes de toxicité maternelle sont apparus chez les rates gravides qui avaient reçu la plus forte dose de crisaborole (600 mg/kg/jour); ils ont été associés à une diminution du poids corporel du fœtus et à un retard de l'ossification squelettique. Le crisaborole n'a pas non plus exercé d'effets indésirables sur les fœtus lorsqu'il a été administré à des lapines gravides par voie orale,

durant l'organogenèse, à la plus forte dose évaluée, soit 100 mg/kg/jour (2 fois la DMRH d'après la comparaison des ASC).

Dans le cadre d'une étude sur le développement prénatal et postnatal, des rates gravides ont reçu des doses de 150, de 300 ou de 600 mg/kg/jour de crisaborole par voie orale (gavage) durant la gestation et la lactation (plus précisément, du 7^e jour de gestation au 20^e jour de lactation). Le crisaborole n'a eu aucun effet indésirable sur le développement fœtal lorsqu'il a été administré à des doses pouvant atteindre 300 mg/kg/jour (3 fois la DMRH d'après la comparaison des ASC). Des signes de toxicité maternelle se sont manifestés chez les rates gravides qui avaient reçu la plus forte dose (600 mg/kg/jour); ils ont été associés aux observations suivantes : ratons mort-nés, décès des ratons et diminution du poids des ratons.

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats et de rates qui ont reçu par voie orale des doses de crisaborole pouvant atteindre 600 mg/kg/jour (13 fois la DMRH d'après la comparaison des ASC) avant la gestation et au début de celle-ci.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrEUCRISA^{MC}
Onguent de crisaborole**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **EUCRISA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **EUCRISA**.

Pourquoi utilise-t-on EUCRISA?

- EUCRISA est un médicament d'ordonnance ne contenant pas de stéroïde destiné au traitement de l'eczéma (dermatite atopique) léger ou modéré que l'on applique sur la peau.
- EUCRISA est destiné exclusivement à un usage topique (sur la peau). Il ne faut pas appliquer EUCRISA dans les yeux, la bouche ou le vagin.
- EUCRISA convient aux adultes et aux enfants âgés de 3 mois ou plus.
- On ignore si EUCRISA est sûr et efficace chez les enfants de moins de 3 mois.

Comment EUCRISA agit-il?

On ne sait pas comment EUCRISA agit exactement. On croit qu'il entraîne une diminution de la quantité de substances présentes dans le corps qui déclenchent les éruptions cutanées et les démangeaisons causées par l'eczéma.

Quels sont les ingrédients d'EUCRISA?

Ingrédient médicamenteux : crisaborole

Ingrédients non médicamenteux : hydroxytoluène butylé, édétate de calcium disodique, monoglycérides et diglycérides, paraffine, propylène glycol et gelée de pétrole blanche

Sous quelles formes se présente EUCRISA?

Onguent blanc ou blanc cassé qui contient 20 mg de crisaborole par gramme (2 % p/p).

EUCRISA ne doit pas être utilisé si :

- vous ou votre enfant êtes allergique au crisaborole ou à n'importe lequel des autres ingrédients d'EUCRISA.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser EUCRISA. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. On ne sait pas si EUCRISA peut être nocif pour un bébé à naître.
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si EUCRISA passe dans le lait maternel humain. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle serait la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous utilisez EUCRISA.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Comment utiliser EUCRISA?

- En général, EUCRISA s'applique deux fois par jour sur la peau. Utilisez EUCRISA exactement comme vous l'a recommandé votre professionnel de la santé.
- Ne le mettez pas dans les yeux ni dans la bouche ou le vagin. Les médicaments topiques ne doivent être appliqués que sur la peau.
- Si ce médicament se retrouve dans vos yeux, votre bouche ou votre vagin, ou dans ceux de votre enfant, rincez-les avec de l'eau.
- Lavez-vous les mains après l'application d'EUCRISA, à moins que vous ne l'utilisiez pour traiter un eczéma sur vos mains. Les personnes qui appliquent EUCRISA à quelqu'un d'autre doivent se laver les mains après l'application.

Dose habituelle

- Appliquez EUCRISA en couche mince deux fois par jour sur les zones à traiter.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera comment utiliser EUCRISA en fonction de votre maladie ou de celle de votre enfant et de la réaction du corps à ce médicament.

Surdose

Comme EUCRISA est réservé à un usage topique (sur la peau), il est peu probable que vous ou votre enfant subissiez un surdosage de ce médicament. Si vous ou votre enfant appliquez une trop grande quantité d'EUCRISA, essuyez-la soigneusement.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez utilisé une trop grande quantité d'EUCRISA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous ou votre enfant oubliez d'utiliser EUCRISA conformément aux directives que vous avez reçues, appliquez-le sur les zones à traiter dès que vous vous rendez compte de cet oubli. Puis, revenez à votre horaire d'application habituel. N'en mettez pas deux fois plus sur les

zones à traiter la prochaine fois que vous l'utiliserez.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EUCRISA?

Lorsque vous utilisez EUCRISA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

L'effet secondaire le plus fréquent d'EUCRISA est une douleur, telle qu'une sensation de brûlure ou des picotements, à l'endroit où ce médicament a été appliqué.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Douleur au point d'application , telle qu'une sensation de brûlure ou des picotements	X		
RARE Réactions allergiques : EUCRISA peut déclencher des réactions allergiques au point d'application ou près de celui-ci. Ces réactions, qui peuvent être graves, comprennent l'urticaire, les démangeaisons, l'enflure et la rougeur.			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver à moins de 25 °C.

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

Pour en savoir plus sur EUCRISA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site du fabricant (<http://www.Pfizer.ca>) ou en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 18 mai 2021