

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Staquis 20 mg/g pommade

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gramme de pommade contient 20 mg de crisaborole.

Excipients à effet notoire

Propylène glycol, 90 mg/g de pommade

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade.

Pommade de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Sujets âgés

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

Mode d'administration

La pommade est à usage cutané uniquement.

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Hypersensibilité

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

Excipients à effet notoire

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

Tableau 1 : Effets indésirables

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

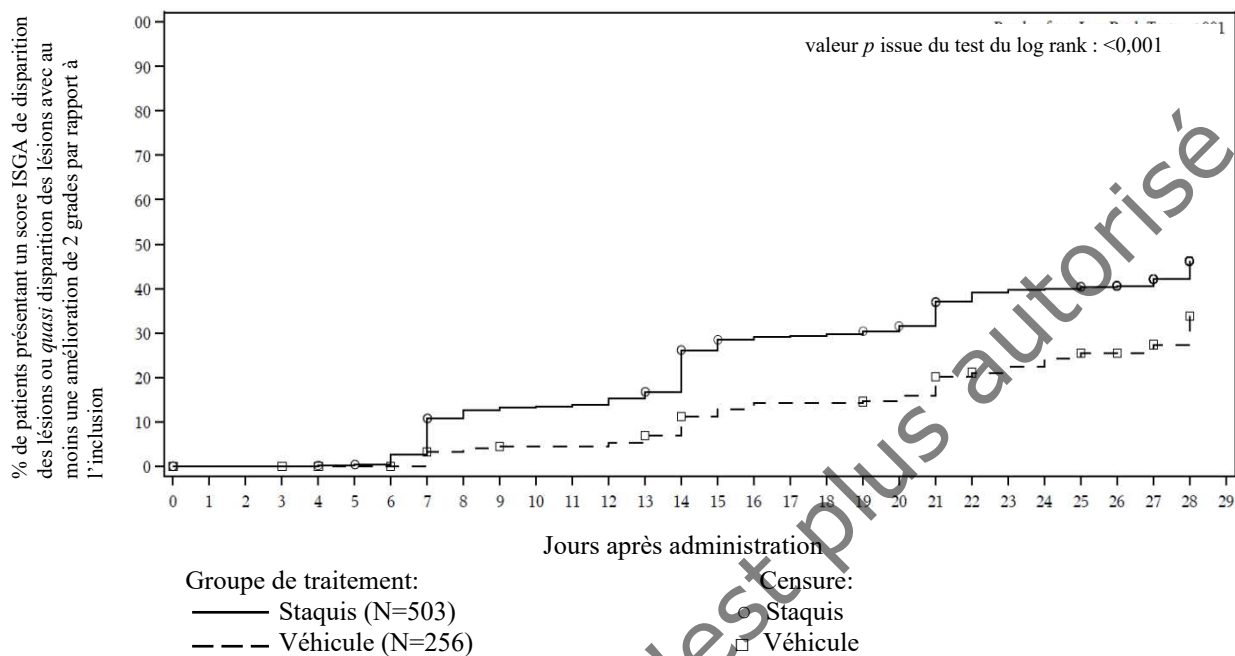
	Essai 1		Essai 2	
	Staquis (N = 446)	Véhicule (N = 231)	Staquis (N = 465)	Véhicule (N = 234)
Score ISGA de disparition des lésions ou quasi disparition des lésions avec au moins une amélioration de 2 grades au Jour 29 par rapport à l'inclusion	34,1%	25,5%	32,6%	18,8%
IC 95%^a	(29,7; 38,6)	(19,7; 31,3)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

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

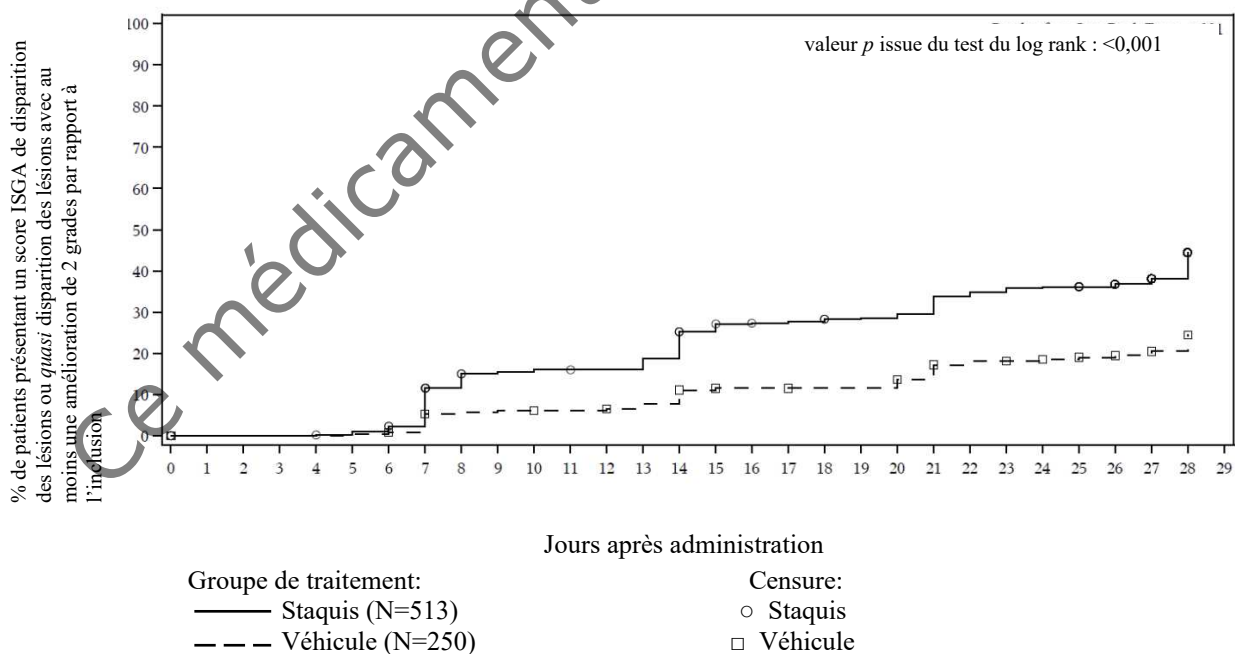
^b Valeur de p d'un test de régression logistique (avec l'option de Firth) avec les facteurs du groupe de traitement et du centre d'analyse après ajustement pour l'imputation multiple.

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

Essai 1

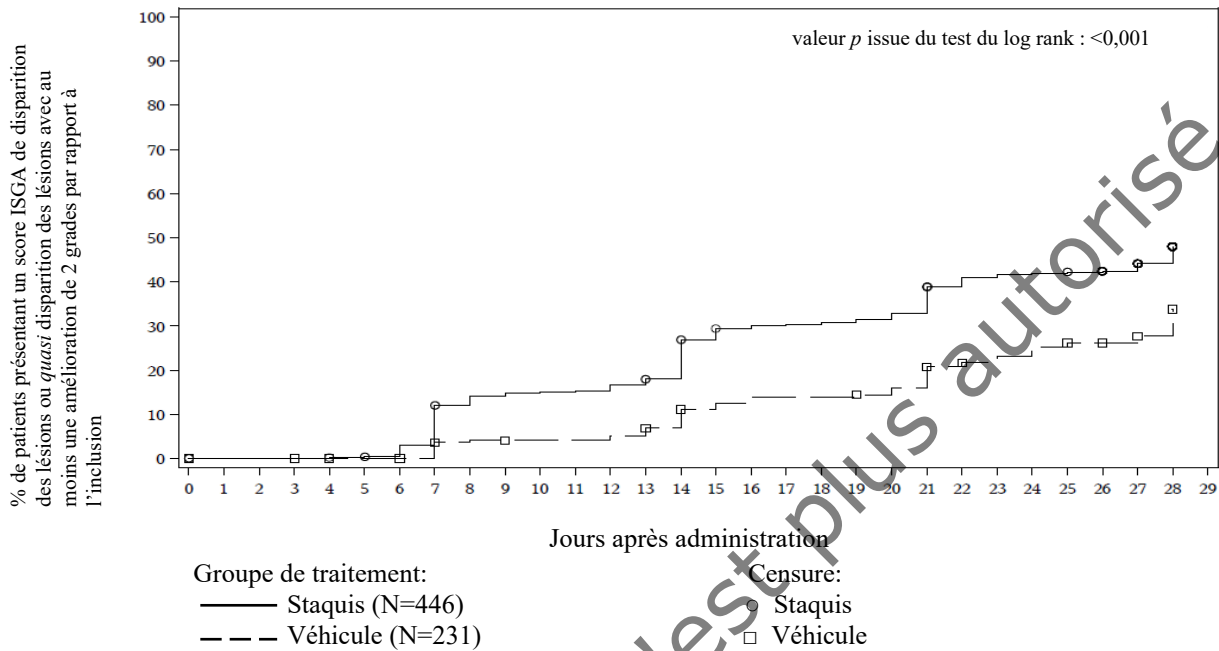


Essai 2

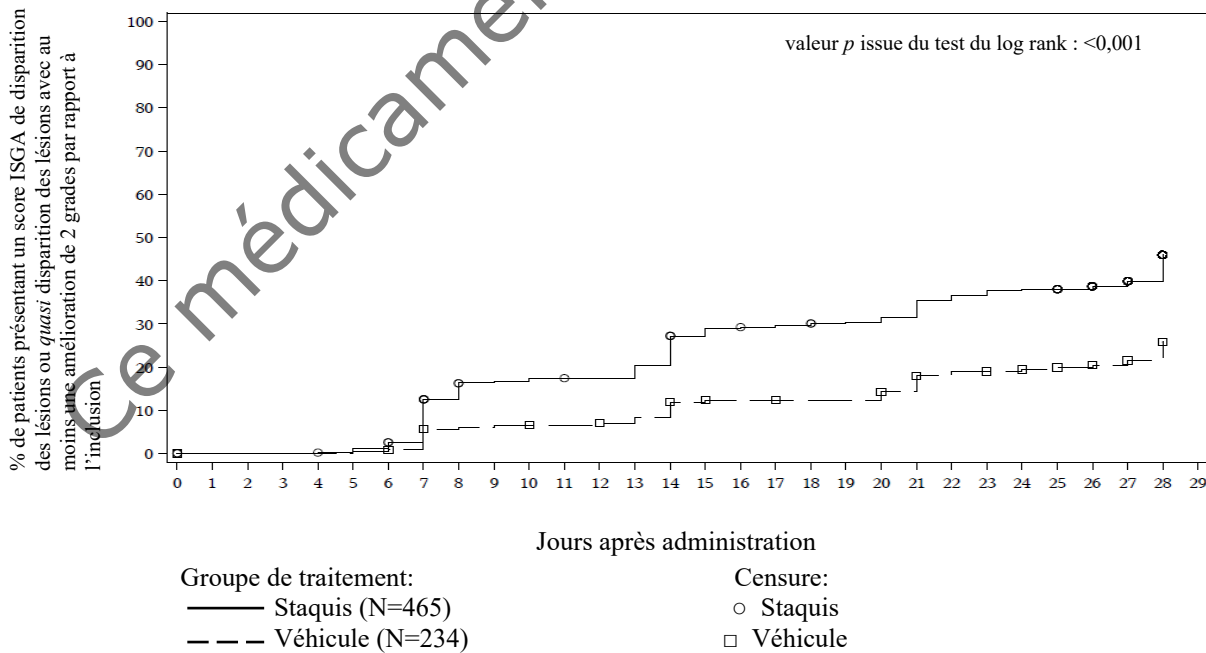


Graphique 2: Courbes post-hoc de Kaplan-Meier relatives au temps nécessaire pour obtenir un score ISGA de disparition des lésions ou *quasi* disparition des lésions avec au moins une amélioration de 2 grades par rapport à l'inclusion chez les patients atteints de dermatite atopique légère à modérée avec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

Essai 1



Essai 2



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

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

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

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement

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

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

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

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

Résultats de l'étude QT

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

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Biotransformation et élimination

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

Interactions médicamenteuses

Influence potentielle du crisaborole sur la PK d'autres médicaments

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

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

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Vaseline blanche
Propylène glycol (E 1520)

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après première ouverture du tube : 1 an.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Garder le tube bien fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

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

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

Date de première autorisation : 27 mars 2020.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé