

## INFORMACIÓN DESTACADA DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar EUCRISA de forma segura y efectiva. Vea la información completa de prescripción para EUCRISA.

EUCRISA™ (crisaborol) ungüento, al 2%, para uso tópico  
Aprobación inicial en EE. UU.: 2016

### INDICACIONES Y USO

EUCRISA es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 indicado para el tratamiento tópico de la dermatitis atópica de leve a moderada en pacientes de 2 años en adelante. (1)

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Aplicar una capa fina dos veces al día en las zonas afectadas. (2)
- Para uso tópico solamente. (2)
- No es para uso oftálmico, oral ni intravaginal. (2)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Ungüento, al 2%. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al crisaborol o a cualquier componente de la formulación. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

*Reacciones de hipersensibilidad:* De ocurrir signos y síntomas de hipersensibilidad, interrumpa EUCRISA de inmediato e inicie el tratamiento correspondiente. (5.1)

### REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa más frecuente que ocurrió en  $\geq 1\%$  de los sujetos es dolor en la zona de aplicación. (6.1)

Para notificar la SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer, Inc. al 1-800-438-1985 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Vea la sección 17 para INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 12/2018

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones de hipersensibilidad

### 6 REACCIONES ADVERSAS

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### 8.1 Embarazo

#### 8.2 Lactancia

#### 8.4 Uso en pediatría

#### 8.5 Uso en geriatría

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 12.1 Mecanismo de acción

#### 12.2 Farmacodinámica

#### 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

#### 16.1 Presentación

#### 16.2 Almacenamiento y manejo

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

\* No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

### 1 INDICACIONES Y USO

EUCRISA está indicado para el tratamiento tópico de la dermatitis atópica de leve a moderada en pacientes de 2 años en adelante.

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Aplicar una capa fina de EUCRISA dos veces al día en las zonas afectadas.  
EUCRISA es para uso tópico solamente y no para uso oftálmico, oral ni intravaginal.

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Ungüento: 20 mg de crisaborol por gramo (2%) de ungüento blanco a blanquecino.

### 4 CONTRAINDICACIONES

EUCRISA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al crisaborol o a cualquier componente de la formulación [vea Advertencias y precauciones (5.1)]

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad, incluida urticaria de contacto, en pacientes tratados con EUCRISA. Se debe sospechar hipersensibilidad en caso de prurito intenso, hinchazón y eritema en la zona de aplicación o en una zona distante. De ocurrir signos y síntomas de hipersensibilidad, interrumpa EUCRISA de inmediato e inicie el tratamiento correspondiente.

### 6 REACCIONES ADVERSAS

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

En dos ensayos clínicos doble ciegos controlados con vehículo (ensayo 1 y ensayo 2), 1012 sujetos de 2 a 79 años con dermatitis atópica de leve a moderada recibieron tratamiento con EUCRISA dos veces al día por 4 semanas. La reacción adversa comunicada por  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con EUCRISA se menciona en la tabla 1.

Tabla 1: Reacción adversa que ocurrió en  $\geq 1\%$  de los sujetos en ensayos de dermatitis atópica hasta la semana 4

Reacción adversa	EUCRISA N=1012 n (%)	Vehículo N=499 n (%)
Dolor en la zona de aplicación <sup>a</sup>	45 (4)	6 (1)

<sup>a</sup> Se refiere a sensaciones de la piel como quemazón o escozor.

Las reacciones adversas menos frecuentes (<1%) en sujetos tratados con EUCRISA incluyeron urticaria de contacto [vea Advertencias y precauciones (5.1)].

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### 8.1 Embarazo

##### Resumen de riesgo

No hay datos disponibles con EUCRISA en mujeres embarazadas para informar el riesgo relacionado al medicamento de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos. En estudios de reproducción en animales, no hubo efectos adversos en el desarrollo observados con la administración oral del crisaborol en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis de hasta 3 y 2 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en el ser humano (MRHD, por sus siglas en inglés) [vea Datos].

El riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en la población indicada es desconocido. Todo embarazo conlleva algún riesgo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. El riesgo de fondo de defectos congénitos importantes en la población general de los Estados Unidos es de un 2% a un 4% y el de aborto espontáneo es de un 15% a un 20% de los embarazos reconocidos clínicamente.

##### Datos

##### Datos en animales

Se evaluó el desarrollo embrionario de ratas y conejos después de la administración oral de crisaborol. El crisaborol no causó efectos adversos a los fetos con dosis orales de hasta 300 mg/kg/día en ratas preñadas durante el periodo de organogénesis (3 veces la MRHD sobre la base de una comparación del AUC). No se observaron malformaciones fetales relacionadas al tratamiento después del tratamiento oral con crisaborol en ratas preñadas en dosis de hasta 600 mg/kg/día (13 veces la MRHD sobre la base de una comparación del AUC) durante el periodo de organogénesis.

Se produjo toxicidad materna con la dosis alta de 600 mg/kg/día en ratas preñadas y se relacionó con hallazgos de un peso corporal fetal disminuido y retraso en la osificación esquelética. El crisaborol no causó efectos adversos al feto en dosis orales de hasta la dosis más alta probada de 100 mg/kg/día en conejas preñadas durante el período de organogénesis (2 veces la MRHD sobre la base de una comparación del AUC).

En un estudio de desarrollo prenatal/posnatal, las ratas preñadas fueron tratadas con el crisaborol en dosis de 150, 300 y 600 mg/kg/día mediante sonda nasogástrica durante la gestación y lactancia (desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia). El crisaborol no tuvo ningún efecto adverso en el desarrollo fetal con dosis de hasta 600 mg/kg/día (13 veces la MRHD sobre la base de una comparación del AUC). Se produjo toxicidad materna con la dosis alta de 600 mg/kg/día en ratas preñadas y estuvo relacionada con hallazgos de mortinatos, mortalidad de las crías y reducciones en el peso de las crías.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgo

No hay información disponible sobre la presencia de EUCRISA en la leche materna, los efectos del medicamento en el lactante amamantado o los efectos del medicamento sobre la producción de leche después de la aplicación tópica de EUCRISA en mujeres que están lactando. EUCRISA se absorbe sistémicamente. La falta de datos clínicos durante la lactancia no permite una determinación clara del riesgo de EUCRISA en el lactante. Por lo tanto, deben tomarse en consideración los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de usar EUCRISA y los posibles efectos adversos en el lactante a causa de EUCRISA o de la afección materna subyacente.

## 8.4 Uso en pediatría

La seguridad y la eficacia de EUCRISA han sido establecidas en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores para el tratamiento tópico de dermatitis atópica de leve a moderada. El uso de EUCRISA en este grupo etario está sustentado con evidencia de dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciegos, con grupos paralelos y controlados con vehículo, de 28 días de duración que incluyeron a 1313 sujetos pediátricos a partir de los 2 años [vea *Reacciones adversas (6.1)* y *Estudios clínicos (14)*]. La seguridad y eficacia de EUCRISA en pacientes pediátricos menores de 2 años no han sido establecidas.

## 8.5 Uso en geriatría

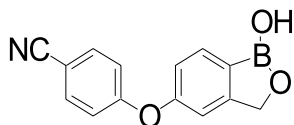
Los estudios clínicos de EUCRISA no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si estos responden de forma distinta de los sujetos más jóvenes.

## 11 DESCRIPCIÓN

EUCRISA contiene un 2% de crisaborol (p/p) en ungüento a base de petrolato de color blanco a blanquecino y es para uso tópico. El ingrediente activo, el crisaborol, es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4).

El crisaborol se describe químicamente como 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-[2,1]-benzoxaborol. La fórmula empírica es  $C_{14}H_{10}BNO_3$  y el peso molecular es 251.1 g/mol.

La fórmula estructural se representa a continuación:



El principio activo crisaborol es libremente soluble en disolventes orgánicos comunes, como el alcohol isopropílico y el propilenglicol, y es insoluble en agua.

Cada gramo de EUCRISA contiene 20 mg de crisaborol en un ungüento que contiene petrolato blanco, propilenglicol, mono y diglicéridos, parafina, hidroxitolueno butilado y edetato cálcico disódico.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El crisaborol es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4). La inhibición de PDE-4 causa un aumento en los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). El mecanismo específico por el cual el crisaborol ejerce su acción terapéutica en el tratamiento de la dermatitis atópica no está bien definido.

### 12.2 Farmacodinámica

En dosis terapéuticas, no se espera que el ungüento EUCRISA prolongue el intervalo QTc a ningún grado clínicamente relevante.

### 12.3 Farmacocinética

#### Absorción

La farmacocinética (FC) de EUCRISA fue investigada en 33 sujetos pediátricos de 2 a 17 años con dermatitis atópica de leve a moderada y una media  $\pm$  SD de afectación de la superficie corporal de  $49 \pm 20\%$  (intervalo de un 27% a un 92%). En este estudio, los sujetos se aplicaron aproximadamente 3 mg/cm<sup>2</sup> del ungüento EUCRISA (el intervalo de dosis fue aproximadamente 6 g a 30 g por aplicación) dos veces al día por 8 días.

Las concentraciones plasmáticas fueron cuantificables en todos los sujetos. La media  $\pm$  SD de concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y el área bajo la curva de concentración en función del tiempo de 0 a 12 horas después de la dosis ( $AUC_{0-12}$ ) para el crisaborol el día 8 fueron  $127 \pm 196$  ng/ml y  $949 \pm 1240$  ng\*h/ml, respectivamente. Las concentraciones sistémicas del crisaborol se encontraron en estado de equilibrio para el día 8. En función de los intervalos del  $AUC_{0-12}$  entre el día 8 y el día 1, la media del factor de acumulación para el crisaborol fue de 1.9.

### Distribución

Basado en un estudio *in vitro*, el crisaborol se une en un 97% a las proteínas plasmáticas humanas.

### Eliminación

#### Metabolismo

El crisaborol se metaboliza primordialmente en metabolitos inactivos. El metabolito principal, 5-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi alcohol bencílico (metabolito 1), se forma mediante hidrólisis; este metabolito se metaboliza aun más en metabolitos posteriores, entre los cuales está el 5-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi ácido benzoico (metabolito 2), que se forma mediante oxidación y también es un metabolito principal.

La farmacocinética de los metabolitos 1 y 2 fue evaluada en el estudio de FC descrito anteriormente y las concentraciones sistémicas estuvieron en o cerca del estado de equilibrio para el día 8. En función de los intervalos del  $AUC_{0-12}$  entre el día 8 y el día 1, la media de los factores de acumulación para los metabolitos 1 y 2 fue de 1.7 y 6.3, respectivamente.

#### Excreción

La excreción renal de los metabolitos es la vía de eliminación principal.

### Estudios de interacciones farmacológicas

Los estudios *in vitro* que usaron microsomas de hígado humano indicaron que en condiciones de uso clínico no se espera que el crisaborol y el metabolito 1 inhiban el citocromo P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4.

Los estudios *in vitro* de microsomas de hígado humano para el metabolito 2 demostraron que este no inhibe las actividades del CYP2C19, 2D6 y 3A4; que fue un inhibidor débil del CYP1A2 y el 2B6 y un inhibidor moderado del CYP2C8 y 2C9. La enzima más sensible, CYP2C9, fue investigada aun más en un ensayo clínico usando warfarina como sustrato del CYP2C9. Los resultados de este estudio no demostraron potencial de interacciones farmacológicas.

Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos demostraron que, en condiciones de uso clínico, no se espera que el crisaborol y los metabolitos 1 y 2 induzcan las enzimas CYP.

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

En un estudio oral de carcinogenicidad en ratas Sprague-Dawley, se administraron dosis orales de 30, 100 y 300 mg/kg/día de crisaborol una vez al día a ratas. Se observó un aumento en la incidencia relacionada al medicamento de tumores benignos de célula granular en el útero con cuello uterino o vagina (combinado) en ratas hembras tratadas con 300 mg/kg/día de crisaborol (2 veces la MRHD sobre la base de una comparación del AUC). Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

En un estudio dérmico de carcinogenicidad en ratones CD-1, se administraron dosis tóxicas del ungüento de crisaborol al 2%, 5% y 7% una vez al día. No se observaron hallazgos de neoplasia relacionados al medicamento con dosis tóxicas de hasta un 7% del ungüento de crisaborol (1 vez la MRHD sobre la base de una comparación del AUC).

No hubo indicios de potencial mutágeno o clastógeno con el crisaborol en función de los resultados de dos pruebas de genotoxicidad *in vitro* (prueba de Ames y prueba de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos) y en una prueba de genotoxicidad *in vivo* (prueba de micronúcleo de rata).

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras que recibieron dosis orales de hasta 600 mg/kg/día de crisaborol (13 veces la MRHD sobre la base de una comparación del AUC) antes y al principio de la gestación.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciegos, con grupos paralelos y controlados con vehículo (ensayos 1 y 2) trataron a un total de 1522 sujetos de 2 a 79 años (el 86.3% de los sujetos tenía de 2 a 17 años) con una superficie corporal tratable de un 5% a un 95%. Al inicio, el 38.5% de los sujetos tuvo una puntuación en la Evaluación Global Estática del Investigador (ISGA, por sus siglas en inglés) de 2 (leve), y el 61.5% tuvo una puntuación en la ISGA de 3 (moderada) en la evaluación general de dermatitis atópica (eritema, induración/pápulas y supuración/costra) en una escala de intensidad de 0 a 4.

En ambos ensayos, los sujetos fueron asignados al azar en una proporción 2:1 para recibir EUCRISA o el vehículo aplicado dos veces al día por 28 días. El criterio de valoración principal de eficacia fue la proporción de sujetos que el día 29 alcanzaron una respuesta satisfactoria, definida como un grado en ISGA de eliminación total (puntuación de 0) o casi total (puntuación de 1), con una mejoría de 2 grados o más en comparación con el inicio, comparando a los sujetos tratados con EUCRISA con los tratados con un vehículo.

Los resultados de eficacia de ambos ensayos se resumen en la tabla 2.

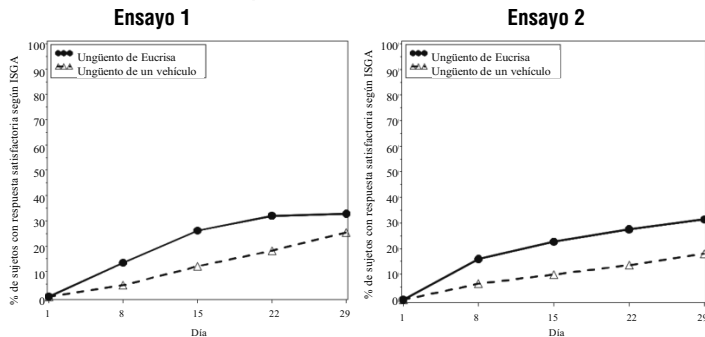
**Tabla 2: Criterios de valoración principales de eficacia en sujetos con dermatitis atópica de leve a moderada el día 29**

	Ensayo 1		Ensayo 2	
	EUCRISA (N=503)	Vehículo (N=256)	EUCRISA (N=503)	Vehículo (N=250)
<b>Respuesta satisfactoria según ISGA<sup>a</sup></b>	32.8%	25.4%	31.4%	18.0%

<sup>a</sup> Se define como una puntuación en ISGA de eliminación total (0) o casi total (1) con una mejoría de 2 grados o más en comparación con el inicio.

Las tasas de respuesta satisfactoria a lo largo del tiempo se presentan en la figura 1.

**Figura 1: Respuesta satisfactoria según ISGA<sup>a</sup> a lo largo del tiempo en sujetos con dermatitis atópica de leve a moderada**



<sup>a</sup> Se define respuesta satisfactoria como una puntuación en ISGA de eliminación total (0) o casi total (1) con una mejoría de 2 grados o más en comparación con el inicio.

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### 16.1 Presentación

EUCRISA es un ungüento de color blanco a blanquecino que contiene un 2% de crisaborol y se presenta en tubos laminados de 60 g y 100 g.

Tubo de 60 g: NDC 55724-211-21

Tubo de 100 g: NDC 55724-211-11

### 16.2 Almacenamiento y manejo

Conservar a 20-25 °C (68-77 °F); se permiten desviaciones a 15-30 °C (59-86 °F). [vea Temperatura ambiente controlada USP].

Mantenga el tubo bien cerrado.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje al paciente o al cuidador que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

### Reacciones de hipersensibilidad:

Indique a los pacientes que interrumpan el uso de EUCRISA y busquen atención médica de inmediato si presentan signos o síntomas de hipersensibilidad [vea Advertencias y precauciones (5.1)].

### Instrucciones para la administración:

Advierta a los pacientes o a los cuidadores que EUCRISA es para uso externo solamente y no es para uso oftálmico, oral ni intravaginal.

El prospecto de este producto puede haberse actualizado. Para consultar la información completa de prescripción actualizada, visite [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com).



LAB-0916-3.0

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**EUCRISA™**  
**(crisaborol) ungüento, 2%**

**Información importante: EUCRISA es para uso en la piel (uso tópico) solamente.** No use EUCRISA en los ojos, boca ni vagina.

**¿Qué es EUCRISA?**

EUCRISA es un medicamento recetado que se usa sobre la piel (tópico) para tratar el eccema (dermatitis atópica) de leve a moderado en adultos y niños de 2 años en adelante.

No se sabe si EUCRISA es seguro y efectivo en niños menores de 2 años.

**¿Quién no debe usar EUCRISA?**

No use EUCRISA si es alérgico al crisaborol o a cualquiera de los ingredientes en EUCRISA. Vea al final de este folleto una lista completa de los ingredientes de EUCRISA.

**Antes de usar EUCRISA, informe al profesional de atención médica acerca de todas sus afecciones y su estado, incluido si:**

- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si EUCRISA hará daño al bebé por nacer.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si EUCRISA pasa a la leche materna.

**Informe al profesional de atención médica acerca de todas las medicinas que usa,** incluidas las recetadas y las que no requieren receta, las vitaminas y suplementos herbarios.

**¿Cómo debo usar EUCRISA?**

- Use EUCRISA exactamente como le indique el profesional de atención médica.
- Aplique una capa fina de EUCRISA a las zonas afectadas 2 veces al día.
- Lávese las manos después de aplicar EUCRISA, a menos que se esté tratando las manos. Si otra persona le aplica EUCRISA a usted, debe lavarse las manos después de aplicar EUCRISA.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EUCRISA?**

**EUCRISA puede causar efectos secundarios.**

- **Reacciones alérgicas.** EUCRISA puede causar reacciones alérgicas en o cerca de la zona de aplicación. Estas pueden ser graves y pueden causar ronchas, picor, hinchazón y enrojecimiento. Si tiene alguno de estos síntomas, deje de usar EUCRISA y busque ayuda médica de inmediato.

El efecto secundario más frecuente de EUCRISA es dolor en la zona de aplicación, como quemazón o escozor.

Este no es el único efecto secundario posible de EUCRISA.

Llame a su médico para que lo asesore acerca de los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

**¿Cómo debo guardar EUCRISA?**

- Guarde EUCRISA a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).
- Mantenga el tubo bien cerrado.

**Información general acerca del uso seguro y efectivo de EUCRISA**

En ocasiones, las medicinas se recetan para propósitos distintos de los mencionados en la hoja de Información para el paciente. No use EUCRISA para una afección para la cual no fue recetado. No dé EUCRISA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede pedirle al farmacéutico o al profesional de atención médica información acerca de EUCRISA dirigida a profesionales de atención médica.

**¿Cuáles son los ingredientes de EUCRISA?**

**Ingrediente activo:** crisaborol

**Excipientes:** petrolato blanco, propilenglicol, mono y diglicéridos, parafina, hidroxitolueno butilado y edetato cálcico disódico.

Para más información, llame al 1-866-EUCRISA [1-866-382-7472] o visite [www.EUCRISA.com](http://www.EUCRISA.com)



LAB-0917-2.0