

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enstilum 50 micrograme/0,5 mg/g spumă cutanată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram de spumă cutanată conține 50 micrograme calcipotriol (sub formă de monohidrat) și 0,5 mg betametazonă (sub formă de dipropionat).

Excipient cu efect cunoscut:

Butilhidroxitoluen (E 321) 50 micrograme/g spumă cutanată.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spumă cutanată.

După pulverizare, se formează o spumă de culoare albă până la aproape albă. Spuma cutanată are aspectul unei spume non-expandabile, care colapsează treptat după pulverizare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul topic al psoriazisului vulgar la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratament de atac

Enstilum spumă trebuie aplicat la nivelul zonei afectate, o dată pe zi. Durata recomandată de tratament este de 4 săptămâni. Dacă este necesar să se continue sau să se reînceapă tratamentul după această perioadă, tratamentul trebuie continuat după reevaluarea medicală și sub supraveghere regulată.

Tratament de întreținere de lungă durată

Pacienții care au răspuns la tratamentul de patru săptămâni folosind Enstilum spumă o dată pe zi, au indicație pentru tratamentul de întreținere de lungă durată.

Enstilum trebuie aplicat de două ori pe săptămână, în două zile neconsecutive, pe zonele care au fost afectate de psoriazis vulgar. Între aplicări trebuie să existe 2-3 zile fără tratament cu Enstilum.

Dacă apar semne de recidivă, trebuie reînceput tratamentul de atac, așa cum este descris mai sus.

Doza maximă

Doza maximă zilnică de Enstilum nu trebuie să depășească 15 g, adică un recipient de 60 g trebuie să țină cel puțin 4 zile de tratament. 15 g corespund cantității de spumă administrată din recipient în cazul în care dispozitivul de acționare este apăsat complet timp de aproximativ un minut. O acționare a dispozitivului timp de două secunde eliberează aproximativ 0,5 g. Ca și orientare, 0,5 g de spumă trebuie să acopere o suprafață de piele care corespunde aproximativ cu suprafața unei palme de adult.

Dacă se utilizează și alte produse topice care conțin calcipotriol, în plus față de Enstilum, doza totală a tuturor medicamentelor care conțin calcipotriol nu trebuie să depășească 15 g pe zi.

Suprafața corporală totală tratată nu trebuie să depășească 30%.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Siguranța și eficacitatea utilizării Enstilum spumă la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții cu tulburări hepatice severe nu au fost evaluate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Enstilum spumă la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent la copiii între 12 și 17 ani sunt descrise la Pct. 4.8 și 5.1, dar nu se poate face o recomandare de dozaj.

Mod de administrare

Pentru utilizare cutanată.

Recipientul trebuie agitat timp de câteva secunde înainte de utilizare. Enstilum trebuie aplicat prin pulverizare, ținând recipientul la o distanță de cel puțin 3 cm de piele. Spuma poate fi pulverizată ținând recipientul orientat în orice poziție, cu excepția celei orizontale.

Enstilum se pulverizează direct pe fiecare zonă afectată a pielii și se masează ușor.

Dacă este utilizat pe scalp, Enstilum trebuie pulverizat în palmă și apoi aplicat cu vârful degetelor pe zonele afectate de pe scalp. Instrucțiunile pentru spălarea părului sunt furnizate în prospect.

Mâinile trebuie spălate după utilizarea Enstilum (cu excepția cazului în care Enstilum este utilizat pentru tratamentul mâinilor) pentru a evita răspândirea accidentală în alte părți ale corpului cât și absorbția neintenționată a medicamentului la nivelul mâinilor. Trebuie evitată aplicarea sub pansamente ocluzive, deoarece acest lucru determină creșterea absorbției sistemice a corticosteroizilor. Se recomandă să nu faceți baie sau duș imediat după aplicarea Enstilum.

Lăsați spuma să rămână pe corp și/sau pe scalp pe parcursul zilei sau pe parcursul nopții.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Enstilum este contraindicat în psoriazisului eritrodermic și pustular.

Din cauza conținutului de calcipotriol, Enstilum este contraindicat la pacienții cu tulburări diagnosticate ale metabolismului calciului (vezi pct. 4.4).

Din cauza conținutului de corticosteroizi, Enstilum este contraindicat în următoarele afecțiuni, dacă acestea sunt prezente în zona de tratament: leziuni cutanate de etiologie virală (de exemplu, herpes sau varicelă), infecții cutanate fungice sau bacteriene, infecții determinate de paraziți, manifestări cutanate ale tuberculozei, dermatită periorală, atrofie cutanată, vergeturi atrofice, fragilitate venoasă cutanată, ihtioză, acnee vulgară, acnee rozacee, rozacee, ulcerații și plăgi (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte asupra sistemului endocrin:

Din cauza absorbției sistemice, care poate să apară și în cazul tratamentului topic cu corticosteroizi, pot să apară reacții adverse legate de tratamentul cu corticosteroizi sistemici, cum sunt supresia funcției corticosuprarenale sau impactul asupra controlului metabolic al diabetului zaharat.

Trebuie evitată aplicarea sub pansamente ocluzive, deoarece acest lucru determină creșterea absorbției sistemice a corticosteroizilor. Trebuie evitată aplicarea pe suprafețe extinse de piele afectată, la nivelul membranelor mucoase sau pliurilor cutanate, deoarece acest lucru determină creșterea absorbției sistemice a corticosteroizilor (vezi pct. 4.8).

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Efecte asupra metabolismului calciului:

Din cauza conținutului de calcipotriol din Enstilum, poate să apară hipercalcemie. La întreruperea tratamentului, concentrația plasmatică a calciului revine la normal. Riscul de apariție a hipercalcemiei este minim atunci când nu este depășită doza maximă zilnică de Enstilum (15 g) (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse locale:

Enstilum conține un steroid potent de clasă III și trebuie evitat tratamentul concomitent cu alți steroizi pe aceeași zonă de tratament.

Tegumentele feței și de la nivelul zonei genitale sunt foarte sensibile la corticosteroizi. Medicamentul nu trebuie utilizat la nivelul acestor zone.

Pacientul trebuie instruit să utilizeze corect medicamentul, pentru a evita aplicarea și transferul accidental la nivelul feței, gurii și ochilor. Pentru a evita transferul accidental la nivelul acestor zone și absorbția neintenționată la nivelul mâinilor, mâinile trebuie să fie spălate după fiecare aplicare.

Infecții cutanate concomitente:

Dacă leziunile sunt infectate secundar, trebuie să se administreze tratament antimicrobian. Cu toate acestea, dacă infecția se agravează, tratamentul cu corticosteroizi trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Întreruperea tratamentului:

În tratamentul psoriazisului cu corticosteroizi topici poate exista riscul de apariție a efectelor de rebound la întreruperea tratamentului. Prin urmare, în perioada de după tratament trebuie continuată supravegherea medicală.

Utilizarea pe termen lung:

Utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor poate duce la creșterea riscului de reacții adverse locale și sistemice. Dacă apar reacții adverse determinate de utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8).

Utilizări neevaluate:

Nu există nicio experiență privind utilizarea Enstilum la pacienții cu psoriazis gutat.

Reacții adverse la excipienți:

Enstilum conține excipientul butilhidroxitoluen (E321), care poate provoca reacții adverse cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact) sau iritație a ochilor sau a mucoaselor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Enstilum.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Nu există date adecvate privind utilizarea Enstilum la femeile gravide. Studiile asupra calcipotriolului nu au evidențiat efecte teratogene în cazul administrării pe cale orală la animale, deși au fost demonstrate efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Studiile cu glucocorticoizi efectuate la animale au arătat prezența unor efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3), însă un număr de studii epidemiologice (mai puțin de 300 rezultate din sarcini) nu au evidențiat

malformații congenitale la copiii născuți de mamele tratate cu corticosteroizi în timpul sarcinii. Riscul potențial pentru om nu este pe deplin cunoscut. Prin urmare, Enstilum trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial.

Alăptarea:

Betametazona se elimină în laptele matern, dar riscul apariției reacțiilor adverse la sugari este foarte scăzut la administrarea de doze terapeutice. Nu există date referitoare la eliminarea de calcipotriol în laptele matern. În cazul în care se recomandă Enstilum la femeile care alăptează, trebuie luate măsuri de precauție. Pacienta trebuie informată să nu utilizeze Enstilum la nivelul sânilor atunci când alăptează.

Fertilitatea:

Studiile efectuate la șobolani cu administrare orală de doze de calcipotriol și dipropionat de betametazonă nu au demonstrat niciun efect negativ asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3). Nu există informații referitoare la fertilitatea la oameni.

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

Enstilum nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse se bazează pe o analiză globală a datelor din studiile clinice.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului sunt reacțiile la locul aplicării. Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, iar reacțiile adverse individuale sunt prezentate începând cu reacția raportată cel mai frecvent. În cadrul fiecărei grupe în funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Foliculită
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Hipercalcemie*
Tulburări oculare	
Frecvență necunoscută	Vedere încețoșată**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Hipopigmentare cutanată
Frecvență necunoscută	Schimbări ale culorii părului***
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Efect de rebound Prurit la locul aplicării Iritație la locul aplicării Durere la locul aplicării****

*S-a observat hipercalcemie ușoară.

** Vezi, de asemenea, pct. 4.4

***A fost raportată modificarea trecătoare spre o culoare gălbuie, a culorii părului alb sau gri la locul de aplicare pe scalp a medicamentelor care conțin calcipotriol și betametazonă

**** Arsura la locul de aplicare este inclusă în durerea la locul de aplicare

Copii și adolescenți

Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic între profilurile de siguranță la adulți și adolescenți.

Un total de 106 adolescenți au fost tratați într-un studiu clinic deschis.

Consultați secțiunea 5.1 pentru detalii suplimentare privind studiile clinice.

Următoarele reacții adverse sunt considerate a fi asociate claselor farmacologice ale calcipotriolului și betametazonei, după cum urmează:

Calcipotriolul:

Reacțiile adverse includ reacții la nivelul locului aplicării, prurit, iritație cutanată, senzație de arsură și înțepătură, xerodermie, eritem, erupție cutanată tranzitorie, dermatită, agravare a psoriazisului, reacții de fotosensibilitate și hipersensibilitate, inclusiv cazuri foarte rare de angioedem și edem facial. Foarte rar, în urma utilizării topice, pot apărea efecte sistemice care cauzează hipercalcemie sau hipercalcemie (vezi pct. 4.4).

Betametazona (sub formă de dipropionat):

Pot apărea reacții locale după utilizarea topică, mai ales în timpul utilizării prelungite, inclusiv atrofie cutanată, telangiectazii, vergeturi, foliculită, hipertricoză, dermatită periorală, dermatită alergică de contact, depigmentare și milium coloid.

În timpul tratamentului psoriazisului cu corticosteroizi topici, poate exista riscul apariției psoriazisului pustular generalizat.

Reacțiile sistemice determinate de utilizarea topică a corticosteroizilor sunt rare la adulți, însă pot fi severe. Pot apărea suprimarea funcției adrenocorticale, cataracta, infecțiile, impactul asupra controlului metabolic al diabetului zaharat și creșterea presiunii intraoculare, mai ales după tratamentul pe perioadă îndelungată. Reacțiile sistemice apar mai frecvent în cazul aplicării sub

pansament ocluziv (plastic, la nivelul pliurilor cutanate), aplicării pe zone mari și în timpul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Depășirea dozei recomandate poate determina creșteri ale calcemiei, care revine la normal la întreruperea tratamentului. Simptomele hipercalcemiei includ poliurie, constipație, slăbiciune musculară, confuzie și comă.

Utilizarea excesivă, de lungă durată de corticosteroizi topici poate determina supresie a funcției corticosuprarenale, care este, în general, reversibilă. În aceste cazuri, este indicat tratamentul simptomatic.

În caz de toxicitate cronică, tratamentul cu corticosteroizi trebuie întrerupt treptat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsoriazice. Alte antipsoriazice de uz topic, calcipotriol, combinații.
Codul ATC: D05AX52.

Mecanism de acțiune:

Enstilum spumă combină efectele farmacologice ale calcipotriolului hidrat ca analog sintetic al vitaminei D3 și ale betametazonei dipropionat ca și corticosteroid sintetic.

În psoriazis, vitamina D și analogii săi acționează, în principal, pentru a inhiba proliferarea keratinocitelor și a induce diferențierea keratinocitelor. Mecanismul antiproliferativ de bază al vitaminei D în keratinocite presupune inducerea factorului de inhibare a proliferării, care transformă factorul de creștere-β și a inhibitorilor de kinaze dependenți de ciclină, cu oprirea ulterioară a creșterii în faza G1 a ciclului celular și diminuarea celor doi factori de proliferare, și anume factorul de creștere timpurie-1 și kinaza „polo-like”-2.

În plus, vitamina D are un efect imunomodulator, suprimând activarea și diferențierea celulelor Th17/Th1 în timp ce induce un răspuns Th2/Treg.

În psoriazis, corticosteroizii suprimă sistemul imunitar, în special citokinele pro-inflamatorii și chemokinele, inhibând astfel activarea celulelor T. La nivel molecular, corticosteroizii acționează prin intermediul receptorilor glucocorticoizi intracelulari iar funcția antiinflamatoare se datorează transrepresei factorilor de transcripție pro-inflamatori, cum sunt factorul nuclear κB, factorul activator al proteinei-1 și factorul reglator al interferonului-3.

În combinație, calcipotriolul monohidrat și betametazona dipropionat determină efecte antiinflamatoare și antiproliferative mai mari comparativ cu fiecare component utilizat în monoterapie.

Efecte farmacodinamice:

Date pe termen scurt

În condițiile unei utilizări maxime, la pacienți cu psoriazis extins pe corp și scalp tratați până la 4 săptămâni, a fost determinat răspunsul glandei suprarenale la ACTH prin măsurarea concentrațiilor plasmatice de cortizol. Niciunul din cei 35 de subiecți nu a prezentat concentrații plasmatice supresate de cortizol la 30 sau 60 de minute după stimularea cu ACTH. Astfel, se constată faptul că, în cazul utilizării Enstilum, riscul de supresie suprarenală este scăzut atunci când este utilizat pentru tratarea psoriazisului vulgar extins, timp de 4 săptămâni. În mod asemănător, nu a existat niciun indiciu de metabolism anormal al calciului în urma aplicării Enstilum în tratamentul psoriazisului vulgar extins, timp de 4 săptămâni.

Date pe termen lung

Răspunsul glandei suprarenale la modificările ACTH a fost evaluat la pacienți adulți cu psoriazis vulgar moderat până la sever care interesează cel puțin 10% din suprafața corpului. Subiecții au fost randomizați pentru a primi Enstilum sau spumă de două ori pe săptămână timp de până la 52 de săptămâni (tratament de întreținere de lungă durată). Pacienții care au prezentat o recădere au fost tratați cu Enstilum o dată pe zi timp de 4 săptămâni și apoi au continuat tratamentul randomizat.

Rezultatele studiului au fost în concordanță cu un risc scăzut de supresie corticală la pacienții cu psoriazis extins (BSA 10-30%) care utilizează Enstilum de două ori pe săptămână și, așa cum este menționat, până la 52 de săptămâni. Nu a existat niciun efect clinic relevant asupra metabolismului calciului în acest studiu.

Eficacitate clinică:

Date pe termen scurt

Eficacitatea utilizării Enstilum o dată pe zi a fost investigată în trei studii clinice randomizate, dublu-orb sau orb pentru investigator, cu o durată de 4 săptămâni, care au inclus peste 1100 subiecți cu psoriazis pe suprafața corpului (și a scalpului în Studiul Doi) cu o formă cel puțin ușoară conform Raportului global de evaluare al medicului cu privire la intensitatea bolii (PGA), care afectează cel puțin 2% din suprafața corporală (BSA) și cu un Indice al Severității și Ariei Psoriazice modificat (m-PASI) de cel puțin 2. Evaluarea globală a medicului se realizează cu ajutorul unei scale în 5 trepte (fără leziuni aparente, aproape fără leziuni, leziuni ușoare, leziuni moderate și leziuni severe) pe baza mediei leziunilor psoriazice.

Obiectivul principal a fost reprezentat de subiecții care au atins „rata de succes a tratamentului” („fără leziuni aparente” sau „aproape fără leziuni” pentru subiecții cu boală cel puțin moderată la momentul inițial, „fără leziuni aparente” pentru subiecții cu boală ușoară la momentul inițial) conform scorului PGA în săptămâna 4.

Caracteristici inițiale legate de boală

	Studiul Unu (N=426)	Studiul Doi (N=302)	Studiul Trei (N=376)
Severitatea bolii la momentul inițial (PGA):			
Ușoară	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Moderată	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Severă	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
Media BSA (interval)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
Media m-PASI (interval)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Procentul de subiecți care au atins „rata de succes a tratamentului” conform PGA la nivelul corpului în săptămâna 4

	Enstilum	Vehicul spumă	Betametazonă dipropionat în vehicul spumă	Calcipotriol în vehicul spumă	Daivobet unguent	Vehicul unguent
Studiul Unu	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
Studiul Doi	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
Studiul Trei	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Rezultatele în ceea ce privește obiectivul principal „rata de succes a tratamentului” (PGA) la nivelul corpului în săptămâna 4 au arătat că Enstilum este mai eficient din punct de vedere statistic față de toate medicamentele comparatoare incluse și s-au observat rezultate la toate categoriile de severitate a bolii de la momentul inițial.

În Studiul Doi, efectul Enstilum asupra psoriazisului de la nivelul scalpului a fost investigat ca procent de subiecți cu „rata de succes a tratamentului” conform PGA la nivelul scalpului în săptămâna 4.

Procentul de subiecți care au atins „rata de succes a tratamentului” conform PGA la nivelul scalpului în săptămâna 4

	Enstilum	Betametazonă dipropionat în vehicul spumă	Calcipotriol în vehicul spumă
Studiul Doi	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilum a fost semnificativ mai eficient din punct de vedere statistic comparativ cu calcipotriolul și, de asemenea, a fost asociat cu o rată mai ridicată de succes a tratamentului față de betametazona dipropionat, dar această comparație nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Efectul Enstilum asupra pruritului și insomniei din cauza pruritului a fost investigat în Studiul Unu utilizând o scală analog vizuală (SAV) cu un interval de la 0 mm (fără prurit/fără pierderea somnului) până la 100 mm (cel mai sever prurit pe care vi-l puteți imagina/cea mai severă pierdere a somnului). Un număr semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de subiecți din grupul Enstilum au obținut o reducere cu 70% a pruritului și a pierderii somnului din cauza pruritului începând cu ziua 3 și pe tot parcursul perioadei de tratament, comparativ cu subiecții din grupul cu vehicul.

Efectul Enstilum asupra calității vieții a fost investigat în Studiul Unu utilizând chestionarul general EQ-5D-5L și chestionarul DLQI specific dermatologic. A fost demonstrată o îmbunătățire a calității vieții semnificativ statistic mai mare în favoarea Enstilum în cazul DLQI din săptămâna 1 și pe tot parcursul perioadei de tratament, iar în cazul EQ-5D-5L în săptămâna 4.

Date pe termen lung

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu Enstilum au fost investigate într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat cu vehicul (Studiul Patru). Subiecții au fost tratați o dată pe zi în mod deschis cu Enstilum timp de 4 săptămâni iar cei care au răspuns la tratament au fost randomizați pentru a primi fie Enstilum (tratament de întreținere de lungă durată) fie vehicul spumă, de două ori pe săptămână, până la 52 de săptămâni. Subiecții din ambele brațe de tratament care au experimentat o recidivă au fost tratați cu Enstilum o dată pe zi timp de 4 săptămâni, iar cei care au răspuns au continuat tratamentul randomizat.

Caracteristici inițiale legate de boală (toți subiecții randomizați)

	Studiul Patru (N=545)
Severitatea bolii la momentul inițial (PGA)	
Ușoară	58 (10.6%)
Moderată	447 (82.0%)
Severă	40 (7.3%)
Media BSA (interval)	8.3 (1.0-38.0)
Media m-PASI (interval)	7.8 (2.0-28.0)

Subiecții care urmează tratament de întreținere de lungă durată cu Enstilum au avut mai mult timp până la prima recidivă, o proporție mai mare de zile de remisie în timpul studiului și mai puține recidive decât subiecții care utilizează vehicul spumă. Tabelul de mai jos prezintă o imagine de ansamblu a efectului asupra recăderii în acest studiu.

Rezumatul eficacității până la 52 de săptămâni de tratament de întreținere pe termen lung (Studiul Patru)

Obiectiv	Datele observate în studiu		Rezultatele analizei statistice (N=521)*	
	Tratament de întreținere de lungă durată + tratamentul recidivei (N=256)	Vehicul + tratamentul recidivei (N=265)	Estimări [95% CI]	valoarea p
Primar: Timpul până la prima recidivă	Timpul median până la prima recidivă=56 zile	Timpul median până la prima recidivă=30 zile	HR=0.57 [0.47; 0.69] (Reducere 43% [31%; 53%])	p<0.001
Secundar: Proporția de zile în remisie	Proporția mediană de zile=69.3%	Proporția mediană de zile=56.6%	DP=11% [8%;14%] (Creștere 41 [29; 53] zile)	p<0.001
Secundar: Număr de recidive	Numărul median de recidive=2.0	Numărul median de recidive=3.0	RR=0.54 [0.46;0.63] (Reducere 46% [37%; 54%])	p<0.001

*Analiza statistică a comparat tratamentul de întreținere de lungă durată + tratamentul recidivelor cu Vehicul+tratamentul recidivelor

CI: Intervalul de încredere; DP: Diferența în proporție a zilelor pe an; HR: Risc relativ; N: numărul de subiecți din setul complet de analiză; RR: Rate-ratio

Copii și adolescenți

Au fost investigate efectele asupra metabolismului calciului într-un studiu deschis necontrolat, de 4 săptămâni, care a inclus 106 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani cu psoriazis al scalpului și corpului. Subiecții au utilizat până la 105 grame de Enstilum pe săptămână.

Nu au fost raportate cazuri de hipercalcemie și nici modificări relevante clinic ale calciului urinar.

Răspunsul glandei suprarenale la ACTH a fost măsurat la o subgrupă de 33 de pacienți cu psoriazis în plăci extensiv care interesa cel puțin 20% din scalp și 10% din suprafața corpului. După 4 săptămâni de tratament cu Enstilum, doi subiecți au avut un nivel al cortizolului ≤ 18 mcg/dL la 30 de minute după provocarea cu ACTH, dar au avut un răspuns normal la 60 de minute. Un al treilea pacient a avut un răspuns cortizolic minimal la testul provocării cu ACTH la momentul initial, ceea ce a dus la rezultate neconcludente după tratament. Nici unul dintre aceste cazuri nu a avut manifestări clinice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma expunerii sistemice, ambele substanțe active – calcipotriol și dipropionatul de betametazonă – sunt metabolizate rapid și în proporție mare.

Calea principală de excreție a calcipotriolului este prin intermediul materiilor fecale (șobolani și porci pitici), iar pentru dipropionatul de betametazonă este prin urină (șobolani și șoareci). La șobolani, studiile privind distribuția tisulară a calcipotriolului și a dipropionatului de betametazonă, marcate radioactiv, au arătat faptul că rinichii și ficatul au prezentat cea mai mare valoare de radioactivitate.

Gradul de absorbție percutanată a celor două substanțe active după aplicarea topică de Enstilum a fost determinată într-un studiu clinic asupra axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale care a inclus subiecți cu psoriazis vulgar extins (vezi pct. 5.1). Calcipotriolul și dipropionatul de betametazonă s-au aflat sub limita inferioară de cuantificare în majoritatea mostrelor de sânge prelevate de la 35 de pacienți tratați o dată pe zi, timp de 4 săptămâni pentru psoriazis extins la nivelul corpului și scalpului. Calcipotriolul a fost cuantificat la un anumit moment în cazul unui subiect, betametazona dipropionat la 5 subiecți și metabolizii calcipotriolului și ai betametazonei dipropionat au putut fi identificați la 3, respectiv 27 de subiecți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu corticosteroizi efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (palatoschizis, malformații ale scheletului). La șobolani, în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, în cadrul cărora s-au administrat oral corticosteroizi pe termen lung, au fost observate gestație prelungită și travaliu prelungit și dificil. Mai mult, au fost observate reducerea supraviețuirii puilor, scăderea greutateii și a câștigului ponderal ale acestora. Nu a existat nicio influență asupra fertilității. Nu este cunoscută relevanța studiilor la om.

Calcipotriolul a arătat toxicitate maternă și fetală la șobolani și iepuri atunci când a fost administrat pe cale orală în doze de 54 ug/kg/zi, respectiv 12 μg/kg/zi. Anomaliile fetale observate concomitent cu toxicitatea maternă au inclus semne care indică imaturitate a scheletului (osificare incompletă a oaselor pubiene și falangelor membrelor anterioare și fontanele mărite) și o incidență crescută a coastelor supranumerare.

Datele non-clinice bazate pe studii convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate și genotoxicitate nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

Studiile cu calcipotriol și cu dipropionat de betametazonă cu privire la carcinogenitatea dermică, efectuat la șoareci și studiile de carcinogenitate orală, efectuate la șobolan, nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

Într-un studiu cu privire la tolerabilitatea locală la porci pitici, Enstilum a determinat iritație cutanată ușoară până la moderată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parafină moale albă
Eter stearilic de polioxipropilenă
alfa-tocoferol racemic total
Parafină lichidă
Butilhidroxitoluen (E 321)
Butan
Dimetil eter

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere: 6 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Atenție:

Aerosol extrem de inflamabil.

Recipient sub presiune: Poate exploda dacă este încălzit.

A se proteja de razele solare.

A nu se expune la temperaturi care depășesc 50°C.

A nu se găuri sau arde, nici după utilizare.

A nu se pulveriza spre flacără deschisă sau alte surse de aprindere.

A se păstra departe de scântei, flăcări deschise și alte surse de aprindere.

Fumatul interzis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipient presurizat din aluminiu cu un strat interior din lac poliamid-imidic prevăzut cu valvă dozatoare și sistem de acționare.

Un recipient conține 60 g de spumă, fără a include valoarea excipienților de propulsie.

Mărimi de ambalaj: 60 g și 2 x 60 g

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LEO Pharma A/S

Industriparken 55, DK-2750 Ballerup

Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14258/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizării - Iunie 2016

Data reînnoirii autorizației – Ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România www.anm.ro