

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enstilar 50 mikrogram/g / 0,5 mg/g skum

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram skum inneholder 50 mikrogram kalsipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betametason (som dipropionat).

Hjelpestoff med kjent effekt
Butylhydroksytoluen (E321)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Skum.

Etter påføring dannes et hvitt til off-white skumlag.

Skummet ser ut som et ikke-utvidende skum som gradvis faller sammen etter påføring.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lokal behandling av psoriasis vulgaris hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling ved utbrudd

Enstilar påføres det affiserte området én gang daglig. Anbefalt behandlingsperiode er 4 uker. Hvis det er nødvendig å fortsette med eller starte behandling på nytt etter denne perioden, skal det skje etter medisinsk vurdering og under jevnlig tilsyn.

Langsiktig vedlikeholdsbehandling

Pasienter som har respondert etter 4-ukers behandling med Enstilar én gang daglig, er egnede kandidater for langsiktig vedlikeholdsbehandling. Enstilar skal påføres to ganger ukentlig på to ikke-påfølgende dager på områder som tidligere har vært affisert av psoriasis vulgaris. Mellom påføringene bør det gå 2–3 dager uten behandling med Enstilar.

Ved tegn til tilbakefall skal behandling ved utbrudd, som beskrevet ovenfor, startes på nytt.

Maksimal dose

Maksimal daglig dose Enstilar bør ikke overstige 15 g, det betyr at en beholder på 60 g skal vare i minst 4 dagers behandling. 15 g tilsvarer den mengden medikament som dispensereren avgir dersom den trykkes helt ned i ca. ett minutt. En to-sekunders påføring avgir ca. 0,5 g. Dette er nok til å dekke et område tilsvarende en håndflate hos voksne.

Samtidig bruk av andre lokalt virkende produkter som inneholder kalsipotriol, inkludert Enstilar, skal ikke overskride 15 g per dag.

Behandlet område skal ikke samtidig utgjøre mer enn 30 % av kroppens overflate.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre og leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Enstilar skum hos pasienter med alvorlig nyresvikt eller alvorlig leversykdom har ikke blitt fastslått.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Enstilar skum hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data hos barn i alderen 12-17 år er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen anbefaling vedrørende dosering kan gis.

Administrasjonsmåte

Til bruk på huden.

Beholderen skal ristes i noen sekunder før bruk. Enstilar påføres ved å spraye, mens beholderen holdes minst 3 cm fra huden. Ved påføring kan beholderen holdes i hvilken som helst vinkel, unntatt horisontalt.

Enstilar skal påføres direkte på affisert område og smøres forsiktig inn.

Når Enstilar brukes på hodebunnen, bør den sprayes på håndflaten og deretter påføres de berørte områdene av hodebunnen med fingertuppene. Instruksjoner for hårvask er gitt i pakningsvedlegget. Hendene skal vaskes etter bruk (unntatt dersom Enstilar brukes til behandling av hender) for å unngå utilsiktet overføring på andre kroppsdeler samt utilsiktet absorbering av legemiddel på hendene. Påføring under okklusjon bør unngås, da det øker systemisk opptak av kortikosteroider. Det anbefales å ikke dusje eller bade umiddelbart etter påføring av Enstilar. La skummet være på hodebunnen og/eller huden om natten eller om dagen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Enstilar er kontraindisert ved erythrodermisk- og pustuløs psoriasis.

På grunn av innholdet av kalsipotriol, er Enstilar kontraindisert hos pasienter med forstyrrelser i kalsiumstoffsiftet (se pkt. 4.4).

På grunn av innholdet av kortikosteroid, er Enstilar kontraindisert ved følgende tilstander i behandlingsområdet: Viruslesjoner i huden (f.eks. herpes eller varicella), sopp- eller bakterieinfeksjoner i huden, infeksjoner forårsaket av parasitter, hudmanifestasjoner i forbindelse med tuberkulose, perioral dermatitt, atrofisk hud, atrofisk stria, skjøre hudvener, iktyose, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, hudsår og skader (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på det endokrine system:

Bivirkninger som sees i forbindelse med systemisk kortikosteroidbehandling, som f.eks. binyrebarksuppresjon eller nedsatt av den glykemisk kontroll av diabetes mellitus, kan også forekomme ved lokalbehandling med kortikosteroider på grunn av systemisk absorpsjon.

Påføring under okklusjon bør unngås, da det øker det systemiske opptak av kortikosteroider. Påføring på store områder skadet hud, på slimhinner eller i hudfolder bør unngås, da det øker systemisk absorpsjon av kortikosteroider (se pkt. 4.8).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Effekt på kalsiummetabolismen:

På grunn av innholdet av kalsipotriol i Enstilar, kan hyperkalsemi forekomme. Serumkalsium normaliseres når behandlingen seponeres. Risiko for hyperkalsemi er minimal dersom maksimal dose av Enstilar (15 g) ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Lokale bivirkninger:

Enstilar inneholder en potent gruppe III-steroid og samtidig behandling med andre steroider på samme behandlingsområde må unngås.

Huden i ansiktet og på genitalier er svært følsom for kortikosteroider. Legemidlet bør ikke brukes på disse områdene.

Pasienten må instrueres i korrekt bruk av legemidlet for å unngå påføring og utilsiktet overføring til ansikt, munn og øyne. Hendene må vaskes etter hver påføring for å unngå utilsiktet overføring til disse områdene samt utilsiktet absorbering av legemiddel på hendene.

Samtidige hudinfeksjoner:

Hvis lesjonene blir sekundærinfisert, bør antimikrobiell behandling gis. Behandlingen med kortikosteroider bør imidlertid stoppes dersom infeksjonen forverres (se pkt. 4.3).

Seponering av behandling:

Når man behandler psoriasis med lokale kortikosteroider kan det være en risiko for utvikling av «rebound» effekt ved seponering. Det er derfor viktig å følge opp pasienten etter avsluttet behandling.

Langtidsbehandling:

Det er en økt risiko for lokale og systemiske bivirkninger ved langtidsbehandling med kortikosteroider. Behandlingen bør seponeres hvis bivirkninger oppstår som følge av langtidsbruk med kortikosteroider (se punkt 4.8).

Ikke fastslått effekt:

Det er ingen erfaring med bruk av Enstilar ved guttat psoriasis.

Bivirkninger av hjelpestoffer:

Enstilar inneholder hjelpestoffet butylhydroksytoluen (E321) som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem) eller irritasjon i øyne og slimhinner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Enstilar.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Enstilar hos gravide kvinner. Dyrestudier med oralt administrert kalsipotriol har ikke vist teratogene effekter, men reproduksjonstoksiske effekter er vist (se pkt. 5.3). Dyrestudier med kortikosteroider har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3), men et antall epidemiologiske studier (utfallet av færre enn 300 graviditeter) har ikke påvist fosterskader hos barn av mødre behandlet med kortikosteroider under graviditeten. Den potensielle risiko for mennesker er usikker. Enstilar bør derfor kun brukes under graviditet når fordelene oppveier risikoen.

Amming

Betametason passerer over i morsmelk, men risikoen for bivirkninger hos barnet er liten ved terapeutiske doser. Det foreligger ingen data på overgang av kalsipotriol til brystmelk. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Enstilar til ammende kvinner. Pasienten bør instrueres om at Enstilar ikke skal smøres på brystene når man ammer.

Fertilitet

Studier utført på rotter med perorale doser av kalsipotriol eller betametasondipropionat viste ingen nedsatt fertilitet verken hos menn eller kvinner (se pkt. 5.3). Det er ingen data på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enstilar har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Estimering av bivirkningsfrekvens er basert på en samleanalyse av data fra kliniske studier.

De vanligste bivirkningene under behandling er reaksjoner på administrasjonsstedet.

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA SOC, og de enkelte bivirkningene er listet opp etter frekvens med bivirkninger av høyeste frekvens først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Follikulitt
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Hyperkalsemi*
Øyesykdommer	
Ikke kjent	Tåkesyn**
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Depigmentering i huden
Ikke kjent	Endringer i hårfarge***
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	«Rebound» effekt Pruritus på administrasjonsstedet Irritasjon på administrasjonsstedet Smerte på administrasjonsstedet****
Ikke kjent	Erytem på administrasjonsstedet*****

* Mild hyperkalsemi er blitt observert.

** Se pkt. 4.4.

*** Forbigående gul misfargning av hårfargen rundt administrasjonsstedet i hodebunnen er blitt rapportert hos personer med hvitt eller grått hår, etter behandling med kombinasjonsprodukter (kalsipotriol og betametason).

**** Svie på administrasjonsstedet er inkludert i smerte på administrasjonsstedet.

***** Basert på erfaring etter markedsføring.

Pediatrisk populasjon

Ingen klinisk relevante forskjeller mellom sikkerhetsprofilene hos voksne og ungdomspopulasjoner har vært observert. Totalt 106 ungdommer ble behandlet i et åpent klinisk forsøk. Se pkt. 5.1 for ytterligere detaljer om forsøkene.

Følgende bivirkninger anses relatert til de farmakologiske grupper for henholdsvis kalsipotriol og betametason:

Kalsipotriol:

Bivirkninger omfatter reaksjoner på administrasjonsstedet, pruritus, hudirritasjon, en sviende og stikkende følelse, tørr hud, erytem, utslett, dermatitt, eksem, forverring av psoriasis, fotosensitivitet og overfølsomhetsreaksjoner inkludert meget sjeldne tilfeller av angioødem og ansiktsødem.

Systemiske effekter ved lokalbehandling kan i svært sjeldne tilfelle forårsake hyperkalsemi eller hyperkalsiuri (se pkt. 4.4).

Betametason (som dipropionat):

Lokale reaksjoner kan oppstå etter lokalbehandling, særlig ved langvarig bruk, inkludert hudatrofi, telangiektasi, stria, follikulitt, hypertrikose, perioral dermatitt, allergisk kontaktdermatitt, depigmentering og kolloid milia.

Ved lokalbehandling med kortikosteroider er det en risiko for utvikling av pustuløs psoriasis.

Systemiske reaksjoner ved lokalbehandling med kortikosteroider er sjelden hos voksne, men de kan være alvorlige. Binyrebarksuppresjon, katarakt, infeksjoner, nedsatt glykemisk kontroll av diabetes mellitus og økt intraokulært trykk kan forekomme, særlig ved langtidsbehandling. Systemiske reaksjoner ses oftere ved okklusjonsbehandling (plast, hudfolder), ved påføring på store hudområder og ved langtidsbruk (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Bruk av mer enn anbefalt dose kan føre til forhøyet serumkalsium, som faller når behandlingen seponeres. Symptomer på hyperkalsemi inkluderer polyuri, forstoppelse, muskelsvakhet, forvirring og koma.

Svært langvarig bruk av lokale kortikosteroider kan føre til binyrebarksuppresjon, som normalt er reversibelt. I slike tilfeller kan symptomene behandles.

Ved kronisk toksisitet skal behandling med kortikosteroid seponeres gradvis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsoriasismidler. Antipsoriasismidler til lokal bruk. Kalsipotriol, kombinasjoner. ATC-kode: D05A X52

Virkningsmekanisme:

Enstilar skum kombinerer de farmakologiske effektene til kalsipotriolhydrat som en syntetisk vitamin D3 analog og betametasondipropionat som et syntetisk kortikosteroid.

Ved psoriasis virker vitamin D og dens analoger hovedsakelig ved å hemme keratinocyttoproliferasjon og indusere keratinocyttdifferensiering. Den underliggende antiproliferative mekanismen til vitamin D i keratinocytter involverer induksjon av veksthemmende faktor som transformerer vekstfaktor- β , og av syklinavhengig kinasehemmere, med tilsvarende stans av vekst i G1-fasen i cellyklusen i tillegg til nedregulering av de to proliferasjonsfaktorene tidlig vekstfase-respons-1 og polo-liknende kinase-2.

I tillegg har vitamin D en immunmodulerende effekt, ved å undertrykke aktivering og differensiering av Th17/Th1 celler og å indusere en Th2/Treg respons.

Ved psoriasis undertrykker kortikosteroider immunsystemet, spesielt pro-inflammatoriske cytokiner og kjemokiner, og hemmer dermed T-celle aktivering. På molekylært nivå virker kortikosteroider via den intracellulære glukokortikoidreseptoren og den antiinflammatoriske funksjonen kommer av transrepresjon av pro-inflammatoriske transkripsjonsfaktorer som nukleofaktor κB , aktivatorprotein-1 og interferonregulatorisk faktor-3.

I kombinasjon gir kalsipotriolmonohydrat og betametasondipropionat bedre antiinflammatorisk og antiproliferativ effekt enn hver komponent alene.

Farmakodynamiske effekter:

Korttidsdata

Hos pasienter med utbredt psoriasis på kropp og i hodebunn behandlet i opptil 4 uker, ble respons av ACTH på binyrebarken bestemt ved å måle serumkortisolnivåer under maksimalbehandling. Ingen av de 35 pasientene hadde undertrykt serumkortisolnivå 30 eller 60 minutter etter ACTH-stimulering. Det ser dermed ut til at risikoen for binyrebarksuppresjon er lav ved 4-ukers bruk av Enstilar på utbredt psoriasis vulgaris. Tilsvarende var det heller ingen indikasjon på abnorm kalsiummetabolisme ved 4-ukers bruk av Enstilar ved utbredt psoriasis vulgaris.

Langtidsdata

Responsen av ACTH på binyrebarken er vurdert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig psoriasis vulgaris som omfattet minst 10 % av kroppsoverflaten. Pasientene ble randomisert til Enstilar eller skum-vehikkel to ganger ukentlig i opptil 52 uker (langtids vedlikeholdsbehandling). Pasienter som opplevde et utbrudd, ble behandlet med Enstilar én gang daglig i 4 uker, og fortsatte deretter den randomiserte behandlingen. Resultatene av studien viste en lav risiko for binyrebarksuppresjon hos pasienter med utbredt psoriasis (BSA 10–30 %) som bruker Enstilar to ganger ukentlig og som beskrevet i opptil 52 uker. Det var ingen klinisk relevant effekt på kalsiummetabolismen i denne studien.

Klinisk effekt og sikkerhet:

Korttidsdata

Effekten av Enstilar brukt en gang daglig har blitt undersøkt i tre randomiserte, dobbeltblinde eller «investigator»-blinde, 4-ukers kliniske studier. Mer enn 1100 pasienter med psoriasis på kroppen (inkludert hodebunn i Studie 2) var inkludert, med minimum mild alvorlighet i henhold til Physician's Global Assessment of disease severity (PGA), der minst 2 % av kroppsoverflaten (BSA) er affisert, og med en modifisert Psoriasis Area Severity Index (m-PASI) på minst 2. Legenes globale vurdering er gjort ved bruk av en 5-punktsskala (ingen psoriasis, nesten ingen psoriasis, mild, moderat og alvorlig) basert på en gjennomsnittlig psoriasislesjon.

Det primære endepunktet var pasienter med «behandlingssuksess» («ingen psoriasis» eller «nesten ingen psoriasis» for pasienter med minimum moderat sykdom ved baseline, «ingen psoriasis» for pasienter med mild sykdom ved baseline) i henhold til PGA ved Uke 4.

Sykdomsrelatert karakteristika ved baseline

	Studie 1 (N=426)	Studie 2 (N=302)	Studie 3 (N=376)
Alvorlighet av sykdom ved baseline (PGA):			
Mild	65 (15,3 %)	41 (13,6 %)	63 (16,8 %)
Moderat	319 (74,9 %)	230 (76,2 %)	292 (77,7 %)
Alvorlig	42 (9,9 %)	31 (10,3 %)	21 (5,6 %)
Gjennomsnitt BSA (range)	7,5 % (2-30 %)	7,1 % (2-28 %)	7,5% (2-30 %)
Gjennomsnitt m-PASI (range)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

--

Prosent pasienter med “behandlingssuksess” i henhold til PGA for kropp ved uke 4

	Enstilar	Skum vehikkel	BDP i skumvehikkel	Kalsipotriol i skumvehikkel	Daivobet salve	Salvevehikkel
Studie 1	(N=323) 53,3 %	(N=103) 4,8 %	–	–	–	–
Studie 2	(N=100) 45,0 %	–	(N=101) 30,7 %	(N=101) 14,9 %	–	–
Studie 3	(N=141) 54,6 %	(N=49) 6,1 %	–	–	(N=135) 43,0 %	(N=51) 7,8 %

Resultatene for primærendepunktet “behandlingssuksess” (PGA) for kropp ved uke 4, viste at Enstilar var signifikant mer effektiv enn alle inkluderte komparatorer og responsen ble observert i alle kategorier av alvorlighet ved baseline.

I studie 2 ble effekten av Enstilar på hodebunnsporiasis undersøkt som prosent pasienter med “behandlingssuksess” i henhold til PGA for hodebunn ved uke 4.

Prosent pasienter med “behandlingssuksess” i henhold til PGA for hodebunn ved uke 4

	Enstilar	BDP i sprayvehikkel	Kalsipotriol i sprayvehikkel
Studie 2	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilar var statistisk signifikant mer effektiv sammenlignet med kalsipotriol og var også assosiert med en høyere andel behandlingssuksess enn BDP, men denne sammenligningen oppnådde ikke statistisk signifikans.

Effekten av Enstilar på kløe og klø-relatert søvntap ble undersøkt i studie 1, ved bruk av en visuell analogskala (VAS) med rangering fra 0 mm (ingen kløe/ikke noe søvntap) til 100 mm (maksimal kløe/maksimalt søvntap). Et signifikant høyere antall pasienter i Enstilar-gruppen oppnådde en 70 % reduksjon av kløe og klø-relatert søvntap fra dag 3 og gjennom hele behandlingsperioden sammenlignet med vehikkel.

Effekten av Enstilar på livskvalitet ble undersøkt i studie 1 ved bruk av generisk EQ-5D-5L spørreskjema og dermatologisk spesifikk DLQI spørreskjema. Det ble vist statistisk signifikant bedring i livskvalitet for Enstilar for DLQI fra uke 1 og gjennom hele behandlingsperioden og for EQ-5D-5L ved uke 4.

Langtidsdata

Effekten og sikkerheten av behandling med Enstilar er undersøkt i en randomisert, dobbeltblind vehikkelkontrollert studie (studie 4). Pasientene ble behandlet én gang daglig med Enstilar i 4 uker, og respondere ble deretter randomisert til å motta Enstilar (langtids vedlikeholdsbehandling) eller skumvehikkel to ganger i uken i opptil 52 uker. Pasienter i begge behandlingsgrupper som opplevde utbrudd, ble behandlet én gang daglig med Enstilar i 4 uker, og de som responderte, fortsatte deretter den randomiserte behandlingen.

Sykdomsrelatert karakteristika ved baseline (alle randomiserte pasienter)

	Studie 4 (N=545)
Alvorlighet av sykdom ved baseline (PGA)	
Mild	58 (10,6 %)
Moderat	447 (82,0 %)
Alvorlig	40 (7,3 %)
Gjennomsnitt BSA (range)	8,3 (1,0–38,0)
Gjennomsnitt m-PASI (range)	7,8 (2,0–28,0)

Pasienter på langtids vedlikeholdsbehandling med Enstilar hadde lenger tid til første utbrudd, større andel av dager i remisjon i løpet av studien samt færre utbrudd enn pasienter som brukte skumvehikkel. Tabellen nedenfor viser en oversikt over effekten på utbrudd i denne studien.

Sammendrag av effekt opptil 52 uker med langtids vedlikeholdsbehandling (studie 4)

Endepunkt	Observerte data i studien		Statistiske analyseresultater (N=521)*	
	<u>Langtids vedlikeholds- + utbruddsbehandling</u> (N=256)	<u>Vehikkel- + utbruddsbehandling</u> (N=265)	Estimerer [95 % CI]	p-verdi
Primært: Tid til første utbrudd	Median tid til første utbrudd=56 dager	Median tid til første utbrudd =30 dager	HR=0,57 [0,47; 0,69] (Reduksjon på 43 % [31 %; 53 %])	p<0,001
Sekundært: Andel av dager i remisjon	Median andel av dager=69,3 %	Median andel av dager=56,6 %	DP=11 % [8 %; 14 %] (Økning på 41 [29; 53] dager)	p<0,001
Sekundært: Antall utbrudd	Median antall utbrudd =2,0	Median antall utbrudd=3,0	RR=0,54 [0,46; 0,63] (Reduksjon på 46 % [37 %; 54 %])	p<0,001

*Statistisk analyse sammenlignet langtids vedlikeholdsbehandling + utbruddsbehandling med vehikkel- + utbruddsbehandling

KI: Konfidensintervall; DP: Forskjell i antall dager per år; HR: Fare-forhold; N: Antall pasienter i fullt analysesett; RR: Rate-forhold

Pediatrisk populasjon

Effekten på kalsiummetabolismen ble undersøkt i et ukontrollert åpent 4 ukers forsøk med 106 ungdommer i alderen 12-17 år med psoriasis i hodebunnen og på kroppen. Ungdommene brukte opptil 105 g pr. uke med Enstilar. Ingen tilfeller av hyperkalsemi og ingen relevante forandringer i kalsium i urin ble rapportert.

Adrenal respons på ACTH-stimulering ble målt i en undergruppe på 33 pasienter med utbredt plakksoriasis som involverer minst 20% av hodebunnen og 10% av kroppsoverflaten. Etter 4 ukers behandling med Enstilar, hadde to av pasientene en kortisolverdi på ≤ 18 mikrogram/dl 30 minutter etter ACTH-stimulering, men hadde normal respons etter 60 minutter. En tredje pasient hadde minimal kortisolrespons etter ACTH-stimuleringstesten ved baseline, noe som resulterte i ufullstendige resultater etter behandlingen. Ingen av disse tilfellene hadde noen kliniske manifestasjoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ved systemisk eksponering vil både kalsipotriol og betametason raskt metaboliseres.

Kalsipotriol skilles hovedsakelig ut via feces (hos rotter og minigris) og betametasondipropionat via urin (hos rotter og mus). Vevsfordistribusjonsstudier med radiomerket kalsipotriol og betametason hos rotter viste høyest radioaktivitet i nyre og lever.

Perkutan absorpsjonsmengde av de to virkestoffene etter lokalbehandling av Enstilar ble målt i HPA-aksestudien av pasienter med utbredt psoriasis vulgaris (se pkt. 5.1). Ved behandling en gang daglig i 4 uker for utbredt psoriasis på kropp og hodebunn, var kalsipotriol og betametasondipropionat under kvantifikasjonsgrensen i de fleste prøvene fra de 35 pasientene. Ved et tidspunkt var kalsipotriol kvantifiserbart hos 1 pasient og betametason hos 5 pasienter. Metabolitter av kalsipotriol og betametasondipropionat var detekterbare hos henholdsvis 3 og 27 pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av kortikosteroider hos dyr har vist reproduksjonstoksisitet (ganespalte, skjelettdeformasjon). Reproduksjonstoksisitetsstudier med langvarig administrasjon av kortikosteroider hos rotter viste forlenget svangerskap og forlenget og kompliserende fødselsforløp. I tillegg ble det observert redusert avkomoverlevelse, kroppsvekt og kroppsvektøkting. Fertilitet ble ikke redusert. Relevans hos mennesker er ukjent.

Kalsipotriol har vist maternal og føtal toksisitet hos rotter og kaniner ved oral behandling med doser på henholdsvis 54 mikrogram/kg/dag og 12 mikrogram/kg/dag. Føtale abnormiteter ble observert tilsvarende likt maternal toksisitet, inkludert indikativ redusert skjelettmodning (ufullstendig ossifikasjon av kjønnsbein og forbeinsfalanger, og forstørrede fontaneller) og et økt antall tilfeller av overflødige ribbein.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Dermale karsinogenitetsstudier med kalsipotriol og betametasondipropionat hos mus og orale karsinogenitetsstudier hos rotter viste ingen spesiell risiko for mennesker.

I en lokal tolerabilitetsstudie hos minigris forårsaket Enstilar mild til moderat hudirritasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Parafin, flytende
Polyoksypropylenstearyleter
Tokoferol, helracemisk, α -
Vaselin, hvit
Butylhydroksytoluen (E321)
Butan
Dimetyleter

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter åpning: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C

Advarsel:

Ekstremt brannfarlig aerosol.

Trykkbeholder: Kan eksplodere ved oppvarming.

Beskyttes mot sollys.

Må ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.

Må ikke punkteres eller brennes, selv ikke når den er tom.

Skal ikke anvendes i nærheten av åpen ild eller antennelseskilder.

Holdes vekk fra gnister, åpen ild eller glødende materiale.

Røyking forbudt.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium med polyamid-imid indre lakk, utstyrt med sammenhengende ventil og dispenser. Beholderen inneholder 60 g skum, der mengden fremdriftsstoffer ikke er inkludert.

Pakningsstørrelser: 60 g og 2 × 60 g

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10641

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. mai 2016

Dato for siste fornyelse: 8. februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

11.08.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk (www.legemiddelverket.no).