

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram kutant skum innehåller 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionat).

Hjälpämne med känd effekt

Butylhydroxitoluen (E321) 50 mikrogram/g kutant skum.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Kutant skum.

Efter sprayning bildas ett vitt till benvitt skum.

Skummet ser ut som ett icke-expanderande skum som gradvis kollapsar efter sprayning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal behandling av psoriasis vulgaris hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling av psoriasisutbrott

Enstilar skum bör appliceras på det drabbade området en gång per dag. Den rekommenderade behandlingstiden är 4 veckor. Om det är nödvändigt att fortsätta eller starta om behandlingen efter denna period, bör behandlingen fortsätta efter läkares bedömning och under regelbunden övervakning.

Underhållsbehandling över längre tid

Patienter som använt Enstilar en gång per dag och svarat på 4 veckors behandling, är lämpliga för underhållsbehandling. Enstilar bör appliceras två gånger per vecka på områden som tidigare drabbats av psoriasis vulgaris. Mellan varje applikationstillfälle bör det gå 2-3 dagar utan Enstilar-behandling.

Om tecken på återfall uppträder, bör behandling av psoriasisutbrottet påbörjas på nytt enligt doseringen ovan.

Maximal dos

Den maximala dagliga dosen av Enstilar bör inte överskrida 15 g, dvs. en 60 g behållare bör räcka i minst 4 behandlingsdagar. 15 g motsvarar mängden som administreras från behållaren om sprayknappen hålls helt nedtryckt i ungefär en minut. Två sekunders sprayning ger ungefär 0,5 g. Som ett riktmärke bör 0,5 g skum täcka ett område på huden motsvarande ungefär ytan av en vuxens hand.

Vid användning av andra topikala produkter innehållande kalcipotriol, förutom Enstilar, bör den totala dosen av alla produkter innehållande kalcipotriol inte överstiga 15 g per dag.

Den totala kroppsytan som behandlas bör inte överskrida 30%.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerheten och effekten av Enstilar skum hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller allvarliga leversjukdomar har inte utvärderats.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Enstilar skum vid behandling av barn under 18 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data hos barn i åldern 12-17 år finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För kutan användning.

Skaka behållaren under ett par sekunder före användning. Enstilar skall appliceras genom att spraya på ett avstånd av minst 3 cm från huden. Under sprayning kan behållaren hållas i vilket läge som helst utom horisontellt.

Enstilar sprayas direkt på varje drabbat hudområde och smörjs in försiktigt.

Vid användning i hårbotten bör Enstilar sprayas i handflatan innan den appliceras på det drabbade området i hårbotten med fingertopparna. Hårtvättsinstruktion finns i bipacksedeln. Händerna ska tvättas efter användning av Enstilar (såvida Enstilar inte används för att behandla händerna), för att undvika oavsiktlig överföring till andra delar av kroppen så väl som oavsiktlig läkemedelsabsorption på händerna. Användning under täckande förband ska undvikas eftersom det ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider. Det rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applicering av Enstilar. Låt skummet vara kvar i hårbotten och/eller på huden under natten eller under dagen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Enstilar är kontraindicerat vid erythrodermisk och pustulös psoriasis.

P.g.a. innehållet av kalcipotriol är Enstilar kontraindicerat hos patienter med kända störningar i kalciummetabolismen (se avsnitt 4.4).

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Enstilar kontraindicerat om följande tillstånd finns i behandlingsområdet: viruslesioner i huden (t.ex. herpes eller varicella), svamp- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner orsakade av parasiter, hudmanifestationer i samband med tuberkulos, perioral dermatit, hudatrofi, atrofisk striae, kapillärskörhet, iktyos, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, sår och skador (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Effekter på endokrina systemet

Biverkningar som upptäcks i samband med systemisk kortikosteroidbehandling såsom hämning av binjurebarkfunktionen eller försämrad glykemisk kontroll av diabetes mellitus kan även inträffa vid topikal kortikosteroidbehandling beroende på systemisk absorption.

Användning under täckande förband ska undvikas, eftersom detta ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider. Applicering på stora ytor skadad hud, på slemhinnor eller i hudveck bör undvikas eftersom det ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Effekter på kalciummetabolismen

P.g.a. innehållet av kalcipotriol i Enstilar kan hyperkalcemi förekomma. Serumkalcium normaliseras när behandlingen avbryts. Risken för hyperkalcemi är minimal om den maximala dagliga dosen av Enstilar (15 g) inte överskrider (se avsnitt 4.2).

Lokala biverkningar

Enstilar innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider på samma behandlingsområde måste därför undvikas.

Huden i ansiktet och underlivet är mycket känslig för kortikosteroider. Läkemedlet ska inte användas på dessa områden.

Patienter ska instrueras i korrekt användning av läkemedlet för att undvika applicering i, eller oavsiktlig överföring till, ansikte, mun och ögon. Händerna måste tvättas efter varje applicering för att undvika oavsiktlig överföring till dessa områden så väl som oavsiktlig läkemedelsabsorption på händerna.

Samtidiga hudinfektioner

Sekundärinfekterade lesioner bör behandlas med antimikrobiell terapi. Om infektionen förvärras, bör kortikosteroidbehandlingen avbrytas (se avsnitt 4.3).

Utsättning av behandling

Vid avslutande av psoriasisbehandling med topikala kortikosteroider kan det föreligga risk för rebound-effekt. Medicinsk uppföljning bör därför fortsätta under perioden efter avslutad behandling.

Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling med kortikosteroid finns ökad risk för lokala och systemiska biverkningar. Behandling bör avslutas om biverkningar som är relaterade till långtidsbruk av kortikosteroid noteras (se avsnitt 4.8).

Ej utvärderad användning

Det finns ingen erfarenhet från användning av Enstilar vid guttat psoriasis.

Biverkningar av hjälpämnen

Enstilar innehåller butylhydroxitoluen (E321) som ett hjälpämne, vilket kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Enstilar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Enstilar. Vid oral administration hos djur har studier av kalciopotriol inte visat några teratogena effekter, men reproduktiv toxicitet har visats (se avsnitt 5.3). Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3), men ett flertal epidemiologiska studier (mindre än 300 graviditeter) har inte uppvisat några kongenitala missbildningar hos barn till kvinnor som behandlats med kortikosteroider under graviditeten. Den potentiella risken för människa är okänd. Enstilar ska därför endast användas under graviditet när den förväntade fördelen uppväger den tänkbara risken.

Amning

Betametason passerar över i bröstmjolk men risk för påverkan på barnet är mycket liten med terapeutiska doser. Det finns ingen data vad gäller utsöndring av kalciopotriol via bröstmjolk.

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Enstilar till ammande

kvinnor. Patienten ska informeras om att inte applicera Enstilar på bröstet under amningsperioden.

Fertilitet

Studier på råtta med orala doser av kalcipotriol eller betametasondipropionat visade ingen försämring av manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Det finns ingen data avseende fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enstilar har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den estimerade frekvensen av biverkningar är baserad på en poolad analys av data från kliniska studier.

Den mest frekvent rapporterade biverkningen under behandlingen är reaktioner på applikationsstället.

Biverkningarna är ordnade enligt MedDRA SOC och de enskilda biverkningarna inleds med de mest frekvent rapporterade. Inom varje frekvensgrupp anges biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Follikulit
Immunsystemet	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hyperkalcemi*
Ögon	
Ingen känd frekvens	Dimsyn**
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hypopigmentering
Ingen känd frekvens	Förändring av hårfärg***
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rebound-effekt Pruritus vid applikationsstället Irritation vid applikationsstället Smärta vid applikationsstället****
Ingen känd frekvens	Hudrodnad vid applikationsstället*****

* Mild hyperkalcemi har observerats.

** Se avsnitt 4.4

*** Övergående missfärgning av håret vid applikationsstället i hårbotten, till en gulaktig färg i vitt eller grått hår, har rapporterats för kombinationsprodukter med kalcipotriol och betametason.

**** Brännande känsla vid applikationsstället är inkluderat i smärta vid applikationsstället.

***** Baseras på erfarenheter från uppföljning efter introduktion på marknaden.

Pediatrisk population

Inga kliniskt relevanta skillnader mellan säkerhetsprofilen hos vuxenpopulationen och ungdomspopulationen har observerats. Totalt 206 ungdomar behandlades i en öppen klinisk studie. Se avsnitt 5.1 för ytterligare detaljer om studien.

Följande biverkningar anses vara relaterade till de farmakologiska klasserna kalcipotriol respektive betametason:

Kalcipotriol:

Biverkningar inkluderar reaktioner på applikationsstället, pruritus, hudirritation, sveda och stickningar, torr hud, erytem, utslag, dermatit, försämrad psoriasis, fotosensibilitet och överkänslighetsreaktioner inkluderande mycket sällsynta fall av angioödem och ansiktsödem.

Systemeffekter efter topikal applicering kan uppstå i mycket sällsynta fall och orsaka hyperkalcemi eller hyperkalciuri (se avsnitt 4.4).

Betametason (som dipropionat):

Lokala reaktioner kan uppkomma vid topikalt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiectasi, striae, follikulit, hypertrikos, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, depigmentering och kolloidala milier.

Vid behandling av psoriasis med topikala kortikosteorider kan det finnas risk för generaliserad pustulös psoriasis.

Systemreaktioner efter topikal applicering av kortikosteroider är sällsynta hos vuxna, men de kan vara allvarliga. Hämning av binjurebarkfunktion, katarakt, infektioner, försämrad glykemisk kontroll av diabetes mellitus och ökat intraokulärt tryck kan uppträda, framförallt efter långvarig behandling. Systemreaktioner förekommer mer frekvent vid behandling under ocklusion (plast, hudveck), vid behandling av stora hudytor och vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Behandling med doser över den rekommenderade kan förorsaka förhöjt serumkalcium, vilket normaliseras när behandlingen avbryts. Symtomen av hyperkalcemi inkluderar polyuri, förstoppning, muskelsvaghet, förvirring och koma.

Överdriven långvarig användning av topikala kortikosteroider kan resultera i undertryckt binjurebarkfunktion vilken vanligtvis är reversibel. Symtomatisk behandling kan vara nödvändig.

Vid fall av kronisk toxicitet, måste kortikosteroidbehandlingen avslutas stegvis.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Medel vid psoriasis. Övriga medel vid psoriasis för utvärtes bruk, kalcipotriol, kombinationer. ATC-kod: D05AX52

Verkningsmekanism:

Enstilar skum kombinerar den farmakologiska effekten av kalcipotriolhydrat som är en syntetisk vitamin D3-analog och betametasondipropionat som är en syntetisk kortikosteroid.

Vid psoriasis verkar vitamin D och dess analoger främst genom att inhibera keratinocytproliferationen och inducera keratinocytdifferentiering. Den underliggande antiproliferativa mekanismen av vitamin D i keratinocyterna involverar inducering av den tillväxthämmande faktorn transforming growth factor β och av cycline depending kinase-hämmare med efterföljande tillväxtstopp i G1-fasen av cellcykeln plus nedreglering av de två proliferationsfaktorerna: early growth response-1 och polo-like kinase-2.

Dessutom har D-vitamin en immunmodulerande effekt genom att undertrycka aktivering och differentiering av Th17/Th1-celler medan ett Th2/Treg svar induceras.

Vid psoriasis undertrycker kortikosteroider immunsystemet, i synnerhet proinflammatoriska cytokiner och kemokiner, och hämmar därigenom T-cellaktiveringen. På molekulärnivå verkar kortikosteroider via den intracellulära glukokortikoidreceptorn och den antiinflammatoriska funktionen beror på transrepression av proinflammatoriska transkriptionsfaktorer såsom nuklear factor κ B, activator protein-1 och interferon regulatory factor-3.

Kombinationen av kalcipotriol monohydrat och betametasondipropionat främjar större antiinflammatoriska och antiproliferativa effekter än komponenterna var för sig.

Farmakodynamisk effekt:

Korttidsdata

Under maximala användningsförhållanden hos patienter med omfattande psoriasis på kroppen och i hårbotten, som behandlades i upp till 4 veckor, bestämdes binjurens gensvar på ACTH genom mätning av kortisolnivåer i serum. Av 35 patienter var det ingen som hade undertryckta kortisolnivåer i serum 30 eller 60 minuter efter ACTH-stimulering. Det förefaller således att risken för undertryckning av binjurebarkfunktionen är låg vid behandling med Enstilar av omfattande psoriasis vulgaris under 4 veckor. Likaså fanns det inga tecken på onormal kalciummetabolism efter användning av Enstilar på omfattande psoriasis vulgaris under 4 veckor.

Långtidsdata

Binjurens gensvar på ACTH-stimulering utvärderades hos vuxna patienter med måttlig till svår psoriasis vulgaris som involverade minst 10 % av kroppsytan. Patienterna randomiserades till att få

Enstilar eller skum-vehikel två gånger per vecka i upp till 52 veckor (underhållsbehandling över längre tid). Patienter som upplevde återfall behandlades med Enstilar en gång per dag i 4 veckor och fortsatte sedan med den randomiserade behandlingen.

Studieresultaten uppvisade en låg risk för binjure-suppression hos patienter med omfattande psoriasis (BSA 10-30 %) som använder Enstilar två gånger per vecka och enligt beskrivningen i upp till 52 veckor. Det finns ingen klinisk relevant effekt på kalciummetabolismen i denna studie.

Klinisk effekt:

Korttidsdata

Effektiviteten av behandling med Enstilar en gång dagligen har undersökts i tre randomiserade dubbelblindade, eller investigator-blindade, kliniska studier under 4 veckor, omfattande mer än 1100 patienter med psoriasis på kroppen (även hårbotten i Studie Två) med minst lätt allvarlighetsgrad enligt "Physician's Global Assessment of disease severity" (PGA), med åtminstone 2% av kroppsytan (body surface area, BSA) involverad och med en modifierad "Psoriasis Area Severity Index" (m-PASI) på minst 2. PGA utförs med hjälp av en 5-gradig skala (inga symtom, nästan inga symtom, mild, måttlig och svår) baserad på den genomsnittliga psoriasislesionen.

Det primära resultatmåttet var patienter med 'behandlingsframgång' ('inga symtom' eller 'nästan inga symtom' för patienter med minst måttlig sjukdom vid studiestart eller 'inga symtom' för patienter med mild sjukdom vid studiestart) enligt PGA vid vecka 4.

Sjukdomsrelaterade karakteristika vid studiestart

	Studie Ett (N=426)	Studie Två (N=302)	Studie Tre (N=376)
Sjukdomens allvarlighetsgrad vid studiestart (PGA):			
Mild	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Måttlig	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Svår	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
Medelvärde BSA (spann)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
Medelvärde m-PASI (spann)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Andel patienter med 'behandlingsframgång' enligt PGA för kroppen vid vecka 4

	Enstilar	Skum-vehikel	BDP i skum-vehikel	Kalcipotriol i skum-vehikel	Daivobet salva	Salv-vehikel
Studie Ett	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
Studie Två	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
Studie Tre	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Resultat för det primära resultatmättet 'behandlingsframgång' (PGA) för kroppen vid vecka 4 visade att Enstilar är statistiskt

signifikant mer effektivt än alla jämförelsepreparat som ingick, och respons observerades i alla kategorier av allvarlighetsgrad för sjukdomen vid studiestart.

I Studie Två undersöktes effekten av Enstilar på psoriasis i hårbotten mätt som andelen patienter med 'behandlingsframgång' enligt PGA för hårbotten vid vecka 4.

Andelen patienter med 'behandlingsframgång' enligt PGA för hårbotten vid vecka 4

	Enstilar	BDP i skumvehikel	Kalcipotriol i skumvehikel
Studie Två	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilar var statistiskt signifikant mer effektiv jämfört med kalcipotriol och även associerad med en högre frekvens av behandlingsframgång jämfört med BDP, men denna jämförelse visade inte statistisk signifikans.

Effekten av Enstilar på klåda och sömnförlust relaterad till klåda undersöktes i Studie Ett med hjälp av en visuell analog skala (VAS) som sträcker sig från 0 mm (ingen klåda/ingen sömnförlust alls), till 100 mm (värsta klådan du kan tänka dig/värsta tänkbara sömnförlust). Ett statistiskt signifikant högre antal patienter i Enstilar-gruppen jämfört med vehikelgruppen uppnådde en reduktion av klåda och sömnförlust relaterad till klåda med 70 % från dag 3 och under resten av behandlingsperioden.

Effekten av Enstilar på livskvalitet undersöktes i Studie Ett med hjälp av det generiska EQ-5D-5L- frågeformuläret och det

dermatologiskt specifika DLQI-formuläret. Enstilar visade en statistiskt signifikant större förbättring av livskvaliteten mätt med DLQI från vecka 1 och under hela behandlingsperioden, och mätt med EQ-5D-5L vid vecka 4.

Långtidsdata

Effektivitet och säkerhet av behandling med Enstilar undersöktes i en randomiserad dubbelblindad vehikelkontrollerad studie (Studie 4). Patienterna behandlades öppet med Enstilar en gång per dag i 4 veckor och respondenterna randomiserades sedan för att få Enstilar (underhållsbehandling över längre tid) eller skum-vehikel 2 gånger per vecka i upp till 52 veckor. Patienterna i båda behandlingsarmarna som upplevde återfall behandlades en gång per dag med Enstilar i 4 veckor, och de som svarade fortsatte sedan med den randomiserade behandlingen.

Sjukdomsrelaterade karakteristika vid studiestart (alla randomiserade patienter)

	Studie Fyra (N=545)
Sjukdomens allvarlighetsgrad vid studiestart (PGA)	
Mild	58 (10,6 %)
Måttlig	447 (82,0 %)
Svår	40 (7,3 %)
Medelvärde BSA (spann)	8,3 (1,0-38,0)
Medelvärde m-PASI (spann)	7,8 (2,0-28,0)

Patienter som fick underhållsbehandling över längre tid med Enstilar hade en längre tid till första återfallet, större andel dagar i

remission under studien, och färre återfall än patienterna som fick skum-vehikel. Tabellen nedan visar en översikt av effekten på återfall i denna studie.

Sammanfattning av underhållsbehandling över längre tid i upp till 52 veckor (Studie Fyra)

Resultatmått	Observerad data i studien		Statistiskt analys resultat (N=521)*	
	Underhållsbehandling över längre tid + återfallsbehandling (N=256)	Vehikel + återfallsbehandling (N=265)	Estimat [95% CI]	p-värde
Primärt: Tid till första återfallet	Mediantid till första återfallet = 56 dagar	Mediantid till första återfallet = 30 dagar	HR=0,57 [0,47; 0,69] (Reduktion av 43% [31%; 53%])	p<0,001
Sekundärt: Andel dagar i remission	Medianandel av dagar = 69,3%	Medianandel av dagar = 56,6%	DP=11% [8%;14%] (ökning av 41 [29; 53] dagar)	p<0,001
Sekundärt: Antal återfall	Medianantal av återfall = 2,0	Medianantal av återfall = 3,0	RR=0,54 [0,46;0,63] (Reduktion av 46% [37%; 54%])	p<0,001

*Statistisk analys jämförde underhållsbehandling över längre tid + återfallsbehandling med Vehikel + återfallsbehandling
CI: Konfidensintervall; DP: skillnad i proportion av dagar per år; HR: Hazard-ratio;
N: antalet patienter i komplett analysset; RR: Frekvens-ratio

Pediatrisk population

Effekten på kalcium metabolismen studerades i en okontrollerad öppen 4-veckors studie omfattande 106 ungdomar i åldrarna 12-17 år med psoriasis i hårbotten och på kroppen. Försökspersonerna använde upp till 105 g Enstilar per vecka. Inga händelser av hyperkalcemi rapporterades och heller inga kliniskt relevanta ändringar i kalcium i urinen. Det adrenerga svaret på ACTH-stimuleringen mättes i en subgrupp av 33 försökspersoner med utbredd plackpsoriasis omfattande minst 20 % av hårbotten och 10 % av kroppsytan. Efter 4 veckors behandling med Enstilar hade 2 försökspersoner en kortisolnivå ≤ 18 mkg/dL 30 min efter ACTH-stimulering, men hade en normal respons efter 60 minuter. En tredje försöksperson uppvisade minimalt kortisol svar på ACTH-stimuleringstestet vid baslinjen, vilket resulterade i icke konklusiva resultat efter behandlingen. Inga av dessa händelser hade några kliniska manifestationer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter systemisk exponering metaboliseras de båda aktiva komponenterna – kalcipotriol och betametasondipropionat – snabbt och till stor del.

Kalcipotriol utsöndras huvudsakligen via faeces (råtta och minigris) och betametasondipropionat via urin (råtta och mus). Hos råtta visade studier av vävnadsdistribution med hjälp av radioaktivt

märkt kalcipotriol och betametasondipropionat att njurar och lever hade den högsta nivån av radioaktivitet.

Omfattningen av perkutan absorption av de två aktiva ingredienserna efter lokal applicering av Enstilar bestämdes i HPA-axelstudien hos patienter med omfattande psoriasis vulgaris (se avsnitt 5.1). Kalcipotriol och betametasondipropionat var under den mätbara gränsen i de flesta prover från 35 patienter som behandlades en gång dagligen under 4 veckor för utbredd psoriasis på kroppen och i hårbotten. Kalcipotriol var mätbart vid någon tidpunkt för 1 patient, betametasondipropionat för 5 patienter och metaboliter av kalcipotriol och betametasondipropionat kunde detekteras hos 3 respektive 27 patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med kortikosteroider på djur har visat reproduktionstoxicitet (gomspalt, skelettmissbildningar). Reproduktionstoxikologiska studier med oral långtidsbehandling med kortikosteroider på råttor förlängde dräktigheten samt förlängde och försvårade förlossningen. Dessutom observerades en minskning av avkommans överlevnad, kroppsvikt och viktökning. Ingen påverkan på fertilitet kunde observeras. Relevansen för människa är okänd.

Kalcipotriol har visat moder- och fostertoxicitet hos råttor och kaniner när det gavs oralt vid doser på 54 mikrogram /kg/dag respektive 12 mikrogram /kg/dag. De fosterskador som observerats vid samtidig toxicitet hos modern inkluderar tecken som tyder på skelettomognad (ofullständig benbildning i blygdben och frambensfalanger, och förstörade fontaneller) och en ökad förekomst av extra revben.

Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade dosering och genotoxicitet.

Dermatologiska karcinogenitetsstudier med kalcipotriol och betametasonpropionat på möss och orala karcinogenitetsstudier på råttor visade inte några särskilda risker för människa.

I en lokal tolerabilitetsstudie på minigris orsakade Enstilar mild till måttlig hudirritation.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Flytande paraffin

Polyoxipropen-stearylester

All-*rac*- α - tokoferol

Vitt mjukt paraffin

Butylhydroxitoluen (E321)

Butan

Dimetylester

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Bruten förpackning: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Försiktighetsåtgärder:

Extremt brandfarlig aerosol.

Tryckbehållare: kan explodera vid upphettning.

Skyddas från solljus.

Utsätt ej för temperaturer över 50°C.

Får ej punkteras eller brännas, även efter användning.

Spraya inte mot en öppen låga eller annan antändningskälla.

Håll borta från gnistor, öppen eld och andra antändningskällor.

Ingen rökning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumbehållare med en inre polyamid-imid-lack, utrustad med en kontinuerligt reglerad ventil och sprayknapp.

Behållaren innehåller 60 g skum, exklusive mängden drivmedel.

Förpackningsstorlekar: 60 g och 2 x 60 g

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LEO Pharma A/S

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52772

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2016-05-12

Förnyat godkännande: 2021-02-08

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-22