

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enstilar 50 microgrammi/g + 0,5 mg/g schiuma cutanea.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di schiuma cutanea contiene 50 microgrammi di calcipotriolo (come monoidrato) e 0,5 mg di betametasona (come dipropionato).

Eccipienti con effetti noti

Butilidrossitoluene (E321) 50 microgrammi/g schiuma cutanea.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Schiuma cutanea.

Dopo l'erogazione, si forma una schiuma di colore da bianco a bianco sporco. La schiuma ha l'aspetto di una schiuma non espandibile che collassa gradualmente dopo l'erogazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento topico della psoriasi volgare negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento della fase acuta

Enstilar schiuma deve essere applicato sulle aree affette una volta al giorno. Il periodo di trattamento raccomandato è di 4 settimane. Se è necessario continuare o ricominciare il trattamento dopo questo periodo, il trattamento deve essere continuato dopo una valutazione del medico e sotto supervisione regolare.

Trattamento di mantenimento a lungo termine

I pazienti che hanno risposto al trattamento di 4 settimane usando Enstilar una volta al giorno sono idonei al trattamento di mantenimento a lungo termine.

Enstilar deve essere applicato due volte a settimana in due giorni non consecutivi sulle aree precedentemente affette da psoriasi volgare. Tra le applicazioni devono trascorrere 2-3 giorni senza il trattamento con Enstilar. Se si manifestano segnali di una ricaduta, deve essere ricominciato il trattamento della fase acuta come descritto sopra.

Dose massima

La dose massima giornaliera di Enstilar non deve superare i 15 g, cioè un contenitore da 60 g deve durare per almeno 4 giorni di trattamento. 15 g corrispondono alla quantità erogata dal contenitore se l'erogatore viene completamente premuto per circa un minuto. Un'erogazione di due secondi fornisce circa 0,5 g di prodotto. Indicativamente, una quantità di 0,5 g di schiuma deve coprire una zona di cute corrispondente circa alla superficie della mano di un adulto.

Se, in aggiunta a Enstilar, si usano altri prodotti per uso topico contenenti calcipotriolo, la dose totale di tutti i medicinali contenenti il calcipotriolo non deve superare i 15 g al giorno.

La superficie corporea totale trattata non deve superare il 30%.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Enstilar schiuma nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o da gravi disturbi epatici.

Popolazione pediatrica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Enstilar schiuma nei bambini al di sotto dei 18 anni d'età. I dati attualmente disponibili nei bambini di età compresa tra 12 e 17 anni sono descritti ai paragrafi 4.8 e 5.1 ma non è possibile fare una raccomandazione riguardo la posologia.

Modo di somministrazione

Per uso cutaneo.

Il contenitore deve essere agitato per alcuni secondi prima dell'uso. Enstilar deve essere applicato per erogazione tenendo il contenitore distante almeno 3 cm dalla cute. La schiuma può essere erogata tenendo il contenitore orientato in qualsiasi modo, eccetto orizzontalmente.

Enstilar deve essere erogato direttamente su ogni area interessata della cute e frizionato delicatamente.

Se usato sul cuoio capelluto, Enstilar deve essere erogato sul palmo della mano e poi applicato con la punta delle dita sulle aree interessate del cuoio capelluto. Le istruzioni per il lavaggio dei capelli sono riportate nel foglio illustrativo.

Si devono lavare le mani dopo l'uso di Enstilar (a meno che Enstilar sia usato per trattare le mani) per evitare la diffusione accidentale in altre parti del corpo così come l'assorbimento non intenzionale del farmaco sulle mani. L'applicazione in condizioni di bendaggio occlusivo deve essere evitata poiché aumenta l'assorbimento sistemico dei corticosteroidi. Si raccomanda di non fare la doccia o il bagno immediatamente dopo l'applicazione di Enstilar. Lasciare la schiuma sul cuoio capelluto e/o sulla cute durante la notte o durante il giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Enstilar è controindicato nelle forme di psoriasi eritrodermica e pustolosa.

Per la presenza del calcipotriolo, Enstilar è controindicato in pazienti con noti disturbi del metabolismo del calcio (vedere paragrafo 4.4).

Per la presenza di un corticosteroide, Enstilar è controindicato nelle seguenti condizioni, se presenti nell'area da trattare: lesioni cutanee di origine virale (ad esempio, herpes o varicella), infezioni cutanee di tipo micotico o batterico, infezioni da parassiti, manifestazioni cutanee dovute a tubercolosi, dermatite periorale, atrofia cutanea, strie atrofiche, fragilità capillare, ittiosi, acne volgare, acne rosacea, ulcere e ferite (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sul sistema endocrino:

Gli effetti indesiderati osservati in relazione al trattamento sistemico con corticosteroidi, come la soppressione corticosurrenale o un controllo glicemico alterato del diabete mellito, possono verificarsi anche durante il trattamento topico con corticosteroidi, a causa del loro assorbimento sistemico.

Deve essere evitata l'applicazione con bendaggi occlusivi poiché questi aumentano l'assorbimento sistemico dei corticosteroidi. L'applicazione su vaste aree di cute danneggiata, o membrane mucose o nelle pieghe della pelle deve essere evitata perché ciò aumenta l'assorbimento sistemico dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri

disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Effetti sul metabolismo del calcio:

Data la presenza in Enstilar del calcipotriolo, può verificarsi ipercalcemia. Il calcio sierico ritorna normale quando il trattamento si interrompe. Il rischio di ipercalcemia è minimo quando non viene superata la dose massima giornaliera di Enstilar (15 g) (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni avverse locali:

Enstilar contiene un potente corticosteroide di classe III e deve essere evitato un trattamento concomitante con altri steroidi nella stessa area di trattamento.

La cute del viso e dei genitali è molto sensibile ai corticosteroidi. Il medicinale non deve essere utilizzato in queste aree.

Il paziente deve essere istruito sul corretto uso del medicinale in modo da evitare l'applicazione o il contatto accidentale con il viso, la bocca e gli occhi. Si devono lavare le mani dopo ogni applicazione per evitare il contatto accidentale con tali aree così come l'assorbimento non intenzionale del farmaco sulle mani.

Infezioni cutanee concomitanti:

Nel caso in cui le lesioni cutanee vadano incontro a superinfezione devono essere trattate con terapia antibatterica. Tuttavia, se l'infezione peggiora, il trattamento con corticosteroidi deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Interruzione del trattamento:

Durante il trattamento della psoriasi con corticosteroidi topici, quando la terapia viene interrotta, vi è il rischio che si verifichino effetti *rebound*. Il controllo medico deve pertanto continuare nel periodo post trattamento.

Uso prolungato:

L'uso prolungato di corticosteroidi può aumentare il rischio di reazioni avverse sia locali che sistemiche. Il trattamento deve essere interrotto nel caso in cui si manifestino reazioni avverse correlate all'utilizzo a lungo termine del corticosteroide (vedere paragrafo 4.8).

Uso non studiato:

Non vi è esperienza sull'uso di Enstilar nella psoriasi guttata.

Reazioni avverse agli eccipienti:

Enstilar contiene butilidrossitoluene (E321) come eccipiente, che può causare

reazioni cutanee locali (ad esempio dermatiti da contatto) o irritazione degli occhi e delle mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Enstilar.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Enstilar in donne in gravidanza. Studi condotti sull'uso del calcipotriolo per via orale negli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni, anche se è stata dimostrata una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Gli studi condotti con glucocorticosteroidi su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3), tuttavia indagini epidemiologiche (meno di 300 gravidanze valutate) non hanno evidenziato anomalie congenite in neonati nati da madri trattate con corticosteroidi durante la gravidanza. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, durante la gravidanza, Enstilar deve essere utilizzato solo quando il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio.

Allattamento

Il betametasonone viene escreto nel latte materno, ma alle dosi terapeutiche consigliate, il rischio di insorgenza di effetti indesiderati nel lattante è molto basso. Non vi sono dati sull'escrezione del calcipotriolo nel latte materno. Il medico deve usare cautela nel prescrivere Enstilar alle pazienti che stanno allattando al seno. La paziente deve essere avvisata di non utilizzare Enstilar sul seno durante il periodo di allattamento.

Fertilità

Studi condotti su ratti con dosi orali di calcipotriolo e betametasonone dipropionato hanno dimostrato che non vi è alcuna compromissione della fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enstilar non altera o altera in maniera trascurabile la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza stimata delle reazioni avverse è basata sull'analisi combinata di dati provenienti da studi clinici.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate durante il trattamento sono reazioni al sito di applicazione.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA e le singole reazioni avverse sono elencate partendo da quella con la frequenza maggiore. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni ed infestazioni	
Non comune $\geq 1/1.000$, <1/100	Follicolite
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune $\geq 1/1.000$, <1/100	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune $\geq 1/1.000$, <1/100	Ipercalcemia*
Patologie dell'occhio	
Non nota	Visione, offuscata**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune $\geq 1/1.000$, <1/100	Ipopigmentazione della cute
Non nota	Alterazione del colore dei capelli***
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune $\geq 1/1.000$, <1/100	Effetto rebound Prurito al sito di applicazione Irritazione al sito di applicazione Dolore al sito di applicazione****
Non nota	Eritema al sito di applicazione*****

* È stata osservata ipercalcemia lieve.

** Vedere anche il paragrafo 4.4.

*** Per i prodotti a base di calcipotriolo e betametasone in combinazione è stata segnalata decolorazione transitoria dei capelli nel sito di applicazione sul cuoio capelluto, per i capelli bianchi o grigi verso un colore giallastro.

**** Bruciore al sito di applicazione è incluso nel dolore al sito di applicazione.

*****Sulla base dell'esperienza post-marketing.

Popolazione pediatrica

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra i profili di sicurezza nella popolazione adulta e adolescente. Un totale di 106 adolescenti è stato trattato in uno studio clinico in aperto. Vedere il paragrafo 5.1 per ulteriori dettagli riguardo questo studio.

I seguenti effetti indesiderati si ritengono correlati rispettivamente alle classi farmacologiche del calcipotriolo e del betametasone:

Calcipotriolo:

Le reazioni avverse comprendono reazioni nel sito di applicazione, prurito, irritazione cutanea, sensazione di bruciore o di puntura, cute secca, eritema, eruzione cutanea, dermatite, aggravamento della psoriasi, fotosensibilità e reazioni di ipersensibilità, inclusi casi molto rari di angioedema ed edema facciale.

Effetti sistemici quali ipercalcemia ed ipercalciuria, possono comparire molto di rado in seguito all'applicazione topica (vedere paragrafo 4.4).

Betametasone (come dipropionato):

Le reazioni locali che possono verificarsi dopo l'applicazione topica, specie se prolungata, comprendono atrofia cutanea, telangectasia, strie, follicolite, ipertricosi, dermatite periorale, dermatite allergica da contatto, depigmentazione cutanea, milio colloide.

Durante il trattamento della psoriasi con corticosteroidi ad uso topico, vi è il rischio che insorga una psoriasi pustolosa generalizzata.

Le reazioni sistemiche dovute all'uso topico di corticosteroidi sono rare negli adulti; tuttavia possono essere gravi. Possono verificarsi soppressione corticosurrenalica, cataratta, infezioni, alterato controllo glicemico del diabete mellito ed aumento della pressione intraoculare, in particolare dopo trattamento prolungato. Le reazioni sistemiche possono verificarsi più frequentemente se l'applicazione viene praticata in condizioni occlusive (bendaggio, pieghe cutanee), quando applicati su estese aree cutanee e durante trattamenti prolungati (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

L'impiego al di sopra della dose raccomandata può provocare un aumento di calcio sierico che scompare dopo la sospensione del trattamento. I sintomi dell'ipercalcemia comprendono poliuria, stipsi, debolezza muscolare, confusione e coma.

L'uso eccessivamente prolungato di corticosteroidi topici può comportare soppressione surrenalica che di solito è reversibile. In questi casi può essere indicato un trattamento sintomatico.

In caso di tossicità cronica, il trattamento con corticosteroidi deve essere sospeso gradualmente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipsoriasici. Altri antipsoriasici per uso topico, Calcipotriolo, associazioni. Codice ATC: D05AX52.

Meccanismo d'azione

Enstilar in schiuma combina gli effetti farmacologici del calcipotriolo idrato come analogo sintetico della vitamina D3 e del betametasone dipropionato come corticosteroide sintetico.

Nel trattamento della psoriasi, la vitamina D ed i suoi analoghi agiscono prevalentemente nell'inibire la proliferazione dei cheratinociti ed indurre il differenziamento dei cheratinociti. Il meccanismo antiproliferativo di base della vitamina D nei cheratinociti comporta l'induzione del fattore di inibizione della crescita, che trasforma il fattore di crescita- β e gli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti, con conseguente arresto della crescita nella fase G1 del ciclo cellulare, in aggiunta ad una soppressione dei due fattori di proliferazione *early growth response-1* e *polo-like kinase-2*.

Inoltre, la vitamina D ha un effetto immunomodulante, sopprimendo l'attivazione e la differenziazione delle cellule Th17/Th1 mentre induce una risposta Th2/Treg.

Nella psoriasi, i corticosteroidi sopprimono il sistema immunitario, in particolare le citochine pro-infiammatorie e le chemochine, inibendo così l'attivazione delle cellule T. A livello molecolare, i corticosteroidi agiscono attraverso il recettore intracellulare dei glucocorticoidi e la funzione antinfiammatoria è dovuta alla transrepressione dei fattori di trascrizione pro-infiammatori come il fattore di trascrizione nucleare κ B, la proteina attivatrice-1, ed il fattore regolatore dell'interferone-3.

In combinazione, il calcipotriolo monoidrato e il betametasone dipropionato promuovono effetti antinfiammatori e anti-proliferativi maggiori rispetto ai componenti singoli.

Effetti farmacodinamici

Dati a breve termine

La risposta surrenalica all'ACTH in condizioni di massimo utilizzo, in pazienti con psoriasi estesa sul corpo e sul cuoio capelluto trattati fino a 4 settimane, è stata determinata misurando i livelli sierici di cortisolo. Nessuno dei 35 soggetti ha avuto un abbassamento dei livelli sierici di cortisolo dopo 30 o 60 minuti dalla stimolazione con ACTH. Pertanto sembra che il rischio di soppressione surrenale sia basso quando Enstilar è impiegato per la psoriasi volgare estesa per un periodo di 4 settimane. Allo stesso modo, non vi è stata alcuna indicazione di un metabolismo del calcio anormale dopo l'impiego di Enstilar per la psoriasi volgare estesa per un periodo di 4 settimane.

Dati a lungo termine

La risposta surrenalica alla stimolazione con ACTH è stata valutata in pazienti adulti con psoriasi volgare da moderata a grave con il coinvolgimento di almeno il 10% della superficie corporea. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere Enstilar o il veicolo in schiuma due volte a settimana fino a 52 settimane (trattamento di mantenimento a lungo termine).

I pazienti che manifestavano una ricaduta sono stati trattati con Enstilar una volta al giorno per 4 settimane, continuando poi il trattamento randomizzato.

I risultati dello studio sono stati in linea con un basso rischio di soppressione surrenalica in pazienti con psoriasi estesa (BSA 10-30%) che usano Enstilar due volte a settimana e come descritto fino a 52 settimane. Non è stato rilevato un effetto clinicamente significativo sul metabolismo del calcio in questo studio.

Efficacia clinica

Dati a breve termine

L'efficacia di una dose giornaliera di Enstilar è stata studiata in tre studi clinici randomizzati, in doppio cieco o in cieco per l'investigatore, della durata di 4 settimane, che hanno coinvolto più di 1.100 pazienti affetti da psoriasi sul corpo (nello Studio *Two* anche sul cuoio capelluto) di gravità almeno lieve, in accordo alla scala *Physician's Global Assessment* (PGA) della gravità della patologia, con il coinvolgimento di almeno il 2% di superficie corporea (BSA), e con un indice *modified Psoriasis Area Severity Index* (m-PASI) di un minimo di 2. L'indice PGA viene assegnato su una scala di 5 punti (assente, quasi assente, lieve, moderata e grave) sulla base della lesione media psoriasica.

L'endpoint primario era rappresentato dai soggetti con "successo del trattamento" in accordo alla classificazione PGA alla quarta settimana (patologia "assente" o "quasi assente" in pazienti con patologia almeno moderata al basale, "assente" nei pazienti con patologia lieve al basale).

Caratteristiche correlate alla malattia al basale

	Studio One (N=426)	Studio Two (N=302)	Studio Three (N=376)
Gravità della patologia al basale (PGA):			
Lieve	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Moderata	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Grave	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
BSA medio (intervallo)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
m-PASI medio (intervallo)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Percentuale di pazienti con "successo del trattamento" in accordo al PGA del corpo alla quarta settimana

	Enstilar	Veicolo in schiuma	BDP in veicolo in schiuma	Calcipotriolo in veicolo in schiuma	Dovobet unguento	Veicolo di unguento
Studio One	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	-	-	-	-
Studio Two	(N=100) 45,0%	-	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	-	-
Studio Three	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	-	-	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

I risultati relativi all'endpoint primario “successo del trattamento” (PGA) rispetto al corpo alla quarta settimana hanno dimostrato che Enstilar è stato più efficace in modo statisticamente significativo rispetto a tutti i medicinali di confronto presi in esame e, sono state osservate risposte in tutte le categorie di gravità della patologia al basale.

Nello studio *Two*, l'effetto di Enstilar sulla psoriasi del cuoio capelluto è stato studiato come la percentuale di soggetti con “successo del trattamento” in accordo alla classificazione PGA rispetto al cuoio capelluto alla quarta settimana.

Percentuale di pazienti con “successo del trattamento” in accordo al PGA del cuoio capelluto alla quarta settimana

	Enstilar	BDP in veicolo in schiuma	Calcipotriolo in veicolo in schiuma
Studio <i>Two</i>	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilar è stato più efficace in modo statisticamente significativo rispetto al calcipotriolo, ed inoltre è stato associato ad un più alto indice di successo del trattamento rispetto a BDP, ma questo confronto non ha raggiunto la significatività statistica.

L'effetto di Enstilar sul prurito e sulla perdita di sonno dovuta al prurito è stato studiato nello studio *One* utilizzando una scala analogica visiva (VAS) che va da 0 mm (no prurito/nessuna perdita di sonno) a 100 mm (il peggior prurito che si può immaginare/ la peggior perdita di sonno possibile). Un numero più elevato e statisticamente significativo di pazienti appartenenti al gruppo Enstilar ha raggiunto una riduzione del 70% nel prurito e nella perdita di sonno dovuta al prurito, rispetto al veicolo, a partire dal giorno 3 e per tutto il periodo di trattamento.

L'effetto di Enstilar sulla qualità della vita è stato valutato nello studio *One* utilizzando il questionario generico EQ-5D-5L ed il questionario specifico per le condizioni dermatologiche DLQI. È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella qualità della vita in favore di Enstilar dalla settimana 1 e per tutto il periodo di trattamento con il questionario DLQI e alla settimana 4 con il questionario EQ-5D-5L.

Dati a lungo termine

L'efficacia e la sicurezza del trattamento con Enstilar sono state studiate in uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con veicolo (Trial Four). I pazienti sono stati trattati una volta al giorno con Enstilar in aperto per 4 settimane e i

pazienti che hanno risposto sono stati poi randomizzati a ricevere Enstilar (trattamento di mantenimento a lungo termine) o il veicolo in schiuma due volte a settimana fino a 52 settimane. I pazienti che hanno avuto una ricaduta in entrambi i bracci di trattamento sono stati trattati una volta al giorno con Enstilar per 4 settimane, e i pazienti che hanno risposto hanno continuato il trattamento randomizzato.

Caratteristiche basali correlate alla malattia (tutti i pazienti randomizzati)

Trial Four (N=545)	
Gravità della patologia al basale (PGA)	
Lieve	58 (10.6%)
Moderata	447 (82.0%)
Grave	40 (7.3%)
BSA medio (intervallo)	8.3 (1.0-38.0)
m-PASI medio (intervallo)	7.8 (2.0-28.0)

I pazienti in trattamento di mantenimento a lungo termine con Enstilar hanno avuto un tempo più lungo alla prima ricaduta, maggiore proporzione di giorni in remissione durante lo studio, e meno ricadute rispetto ai pazienti che hanno usato il veicolo in schiuma.

La tabella seguente presenta un quadro generale dell'effetto sulle ricadute in questo studio.

Riepilogo dell'efficacia fino a 52 settimane del trattamento di mantenimento a lungo termine (Trial Four)

Endpoint	Dati osservati nello studio		Analisi statistica dei risultati (N=521)*	
	Mantenimento o a lungo termine + trattamento delle ricadute (N=256)	Veicolo + trattamento delle ricadute (N=265)	Stime [95% CI]	p-value
Primario: tempo alla prima ricaduta	Tempo medio alla prima ricaduta=56 giorni	Tempo medio alla prima ricaduta=30 giorni	HR=0.57 [0.47; 0.69] (Riduzione del 43% [31%; 53%])	p<0.001
Secondari: Proporzioni e di giorni	Proporzioni di giorni=69.3%	Proporzioni di giorni=56.6%	DP=11% [8%;14%] (Aumento di 41 [29; 53] giorni)	p<0.001

in remissione				
Secondario: Numero di ricadute	Numero medio di ricadute=2.0	Numero medio di ricadute=3.0	RR=0.54 [0.46;0.63] (Riduzione del 46% [37%;p<0.001 54%])	

* L'analisi statistica ha confrontato il trattamento di mantenimento a lungo termine + il trattamento delle ricadute con il veicolo + il trattamento delle ricadute

CI: intervallo di confidenza; DP: Differenza in proporzione di giorni all'anno; HR: rapporto di rischio; N: numero di soggetti nel set completo di analisi; RR: rischio relativo

Popolazione pediatrica

Gli effetti sul metabolismo del calcio sono stati investigati in uno studio non controllato, in aperto di 4 settimane in 106 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con psoriasi del cuoio capelluto e del corpo. I soggetti hanno usato fino a 105 g di Enstilar a settimana. Non sono stati segnalati casi di ipercalcemia e cambiamenti clinicamente rilevanti del calcio nelle urine.

La risposta surrenalica alla stimolazione con ACTH è stata misurata in un sottogruppo di 33 soggetti con psoriasi a placche estesa con interessamento di almeno il 20% del cuoio capelluto e il 10% dell'area della superficie del corpo. Dopo 4 settimane di trattamento con Enstilar, 2 soggetti hanno mostrato un livello di cortisolo ≤ 18 mcg/dL a 30 minuti dalla stimolazione con ACTH, ma hanno avuto una risposta normale a 60 minuti. Un terzo soggetto ha mostrato al test della stimolazione con ACTH una risposta minima del cortisolo al basale determinando risultati inconcludenti dopo il trattamento. Nessuno di questi casi ha avuto manifestazioni cliniche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo esposizione sistemica, entrambi i principi attivi - calcipotriolo e betametasona dipropionato - vengono metabolizzati in modo rapido e completo.

La principale via d'escrezione del calcipotriolo è quella fecale (ratti e maiali nani), mentre per il betametasona dipropionato, la via d'escrezione principale è quella urinaria (ratti e topi). Nei ratti gli studi di distribuzione tissutale con calcipotriolo e betametasona dipropionato radiomarcati hanno dimostrato che i più alti livelli di radioattività sono stati raggiunti nel rene e nel fegato.

Il grado di assorbimento percutaneo dei due principi attivi a seguito dell'applicazione topica di Enstilar è stato determinato nello studio dell'asse HPA in pazienti con una psoriasi volgare estesa (vedere paragrafo 5.1). Il

calcipotriolo ed il betametasone dipropionato sono risultati essere al di sotto del limite inferiore quantificabile nella maggior parte dei campioni ottenuti dai 35 pazienti trattati una volta al giorno per 4 settimane per psoriasi estesa con coinvolgimento del corpo e del cuoio capelluto. Il calcipotriolo è stato quantificato ad un certo punto nel tempo in 1 paziente, il betametasone dipropionato in 5 pazienti e i metaboliti di calcipotriolo e betametasone dipropionato sono stati rilevati, rispettivamente, in 3 e 27 pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi negli animali hanno dimostrato che i corticosteroidi possono indurre una tossicità riproduttiva (palatoschisi, malformazioni scheletriche). In studi di tossicità riproduttiva condotti su ratti con somministrazione orale a lungo termine di corticosteroidi, sono stati segnalati un prolungamento del tempo di gestazione e un travaglio prolungato e difficoltoso. Inoltre, sono state osservate una riduzione della sopravvivenza della prole, una riduzione del loro peso corporeo alla nascita ed una maggiore difficoltà nell'acquisire peso in seguito. Non è stata evidenziata una compromissione della fertilità. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

Il calcipotriolo ha dimostrato una tossicità materna e fetale nei ratti e nei conigli quando somministrato per via orale alle dosi, rispettivamente, di 54 µg/kg/giorno e 12 µg/kg/giorno. Le anomalie fetali osservate con concomitante tossicità materna includevano segni indicativi di immaturità scheletrica (ossificazione incompleta delle ossa pubiche e delle falangi degli arti anteriori, e fontanelle allargate) ed un aumento dell'incidenza di costole in sovrannumero.

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Studi di cancerogenicità dermica condotti con il calcipotriolo e il betametasone dipropionato nei topi e studi di cancerogenicità orale condotti nei ratti non hanno rilevato rischi particolari per l'uomo.

In uno studio di tollerabilità locale sui maiali nani, Enstilar ha causato una irritazione cutanea da lieve a moderata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Paraffina liquida

Poliossipropilene stearil etere
All-rac- α -tocoferolo
Paraffina soffice bianca
Butilidrossitoluene (E321)
Butano
Dimetil etere

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Dopo la prima apertura: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Attenzione:
Estremamente infiammabile.
Contenitore pressurizzato: può esplodere se riscaldato.
Proteggere dai raggi solari.
Non esporre a temperature superiori ai 50°C.
Non perforare né bruciare, neppure dopo l'uso.
Non vaporizzare su una fiamma libera o altra fonte di accensione.
Tenere lontano da scintille, fiamme libere o altre fonti di accensione.
Non fumare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in alluminio rivestito internamente con una lacca di poliammide-immide, dotato di valvola in continuo e di un erogatore.
Il contenitore contiene 60 g di schiuma, esclusa la quantità di propellenti.
Confezioni: 60 g e 2 x 60 g
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044207013 - "50 microgrammi/g + 0,5 mg/g schiuma cutanea" 1 contenitore in al da 60 g con valvola in continuo ed erogatore
044207025 - "50 microgrammi/g + 0,5 mg/g schiuma cutanea" 2 contenitori in al da 60 g con valvola in continuo ed erogatore

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 settembre 2016
Data del rinnovo più recente: 8 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO