

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enstilar 50 micrograms/0.5 mg/g δερματικός αφρός.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα γραμμάριο δερματικού αφρού περιέχει 50 μικρογραμμάρια καλσιποτριόλη (ως μονοϋδρική) και 0.5 mg βηταμεθαζόνη (ως διπροπιονική).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Butylhydroxytoluene (E321) 50 μικρογραμμάρια/γραμμάριο δερματικός αφρός.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δερματικός αφρός.

Μετά το ψεκασμό σχηματίζεται ένας λευκός έως ελαφρώς υπόλευκος αφρός.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τοπική θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Enstilar αφρός πρέπει να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές μία φορά την ημέρα. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 4 εβδομάδες.

Η ημερήσια μέγιστη δόση Enstilar δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g, δηλαδή μία φιάλη 60 g θα πρέπει να διαρκέσει για τουλάχιστον 4 ημέρες. 15 g αντιστοιχούν στην ποσότητα που χορηγείται από τη φιάλη εάν ο ενεργοποιητής είναι πλήρως πιεσμένος για περίπου ένα λεπτό. Μία εφαρμογή δύο δευτερολέπτων αποδίδει περίπου 0,5 g. Ως οδηγία 0,5 g αφρού θα πρέπει να καλύπτουν μία επιφάνεια δέρματος που αντιστοιχεί περίπου με επιφάνεια ίση με το χέρι ενός ενήλικα.

Εάν γίνεται χρήση άλλων τοπικών προϊόντων που περιέχουν καλσιποτριόλη εκτός του Enstilar, η συνολική δόση όλων των προϊόντων που περιέχουν καλσιποτριόλη δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 15 g ανά ημέρα.

Η συνολική επιφάνεια της υπό θεραπεία περιοχής του σώματος δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30%.

Ειδικές ομάδες πληθυσμού

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enstilar αφρού σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρές ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αξιολογηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enstilar αφρού σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για δερματική χρήση.

Η φιάλη πρέπει να ανακινείται για λίγα δευτερόλεπτα πριν από τη χρήση. Το Enstilar πρέπει να εφαρμόζεται με ψεκάσμο κρατώντας τη φιάλη τουλάχιστον 3 cm από το δέρμα. Ο αφρός μπορεί να ψεκάζεται κρατώντας τη φιάλη σε οποιαδήποτε θέση εκτός από την οριζόντια.

Το Enstilar πρέπει να ψεκάζεται απευθείας σε κάθε προσβεβλημένη περιοχή του δέρματος και να τρίβεται απαλά. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά τη χρήση του Enstilar (εκτός και αν το Enstilar χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των χεριών) για να αποφευχθεί κατά λάθος εξάπλωση σε άλλα σημεία του σώματος. Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή με κλειστή περιέδεση γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Συνιστάται να μην κάνετε ντους ή μπάνιο αμέσως μετά την εφαρμογή του Enstilar.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Enstilar αντενδείκνυται στη ερυθροδερμική και φλυκταινώδη ψωρίαση.

Εξ' αιτίας της περιεκτικότητας του σε καλσιποτριόλη, το Enstilar αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Λόγω της περιεκτικότητας του σε κορτικοστεροειδές, το Enstilar αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις εάν υπάρχουν στην περιοχή θεραπείας: Ιογενείς βλάβες του δέρματος, (π.χ. από έρπητα ή από ανεμοβλογιά), μυκητιασικές ή βακτηριακές δερματικές λοιμώξεις, παρασιτικές λοιμώξεις, δερματικές εκδηλώσεις συσχετιζόμενες με φυματίωση, περιστοματική δερματίτιδα, ατροφικό δέρμα, ατροφικές ραβδώσεις, εύθραυστες δερματικές φλέβες, ιχθύαση, κοινή ακμή, ροδόχρου ακμή, ροδόχρου νόσο, έλκη και πληγές (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίζονται και σχετίζονται με συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή, όπως η καταστολή του φλοιοεπινεφριδιακού άξονα ή διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί επίσης να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια τοπικής αγωγής με κορτικοστεροειδή, λόγω συστηματικής απορρόφησης.

Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή με κλειστή περιέδεση γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών. Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος με βλάβες ή στους βλεννογόνους ή στις πτυχές του δέρματος, γιατί έτσι αυξάνεται η συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.8).

Οπτική διαταραχή

Οπτική διαταραχή μπορεί να αναφερθεί με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το φαινόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες όπως η κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ), και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Επιδράσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου

Λόγω του περιεχομένου σε καλσιποτριόλη στο Enstilar, μπορεί να εμφανισθεί υπερασβεστιαμία. Το ασβέστιο του ορού επανέρχεται στο φυσιολογικό, όταν η θεραπεία διακοπεί. Ο κίνδυνος υπερασβεστιαμίας είναι ελάχιστος όταν η μέγιστη ημερήσια δόση Enstilar (15 g) δεν υπερβαίνεται (βλ. παράγραφο 4.2).

Τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Το Enstilar περιέχει ένα ισχυρό στεροειδές της ομάδας III και πρέπει να αποφεύγεται η σύγχρονη θεραπεία με άλλα στεροειδή στην ίδια περιοχή θεραπείας.

Το δέρμα του προσώπου και των γεννητικών οργάνων είναι πολύ ευαίσθητο στα κορτικοστεροειδή. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιοχές.

Πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή σχετικά με τη σωστή χρήση του προϊόντος για να αποφύγει την εφαρμογή και την κατά λάθος μεταφορά στο πρόσωπο, το στόμα και τα μάτια. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά από κάθε εφαρμογή για να αποφευχθεί η κατά λάθος μεταφορά σε αυτές τις περιοχές.

Συνυπάρχουσες λοιμώξεις του δέρματος

Όταν οι βλάβες υποστούν δευτερογενή λοίμωξη, θα πρέπει να υποβληθούν σε αντιμικροβιακή θεραπεία. Ωστόσο, εάν επιδεινωθεί η λοίμωξη, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.3).

Διακοπή της θεραπείας

Κατά τη θεραπεία της ψωρίασης με τοπικά κορτικοστεροειδή, μπορεί να υπάρξει κίνδυνος rebound αντιδράσεων όταν διακόπτεται η αγωγή. Γι' αυτό το λόγο η ιατρική επίβλεψη θα πρέπει να συνεχίζεται για μία χρονική περίοδο μετά το πέρας της αγωγής.

Μακροχρόνια χρήση

Μακροχρόνια χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με τη μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, (βλ. παράγραφο 4.8).

Μη τεκμηριωμένη χρήση

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του Enstilar στη σταγονοειδή ψωρίαση.

Έθεση σε UV

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enstilar, συνιστάται οι ιατροί να συμβουλεύσουν τους ασθενείς να περιορίσουν ή να αποφύγουν την υπερβολική έκθεση είτε στο φυσικό είτε στο τεχνητό ηλιακό φως. Τοπικά η καλσιποτριόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με υπεριώδη ακτινοβολία μόνο εάν ο ιατρός και ο ασθενής κρίνουν ότι τα πιθανά οφέλη υπερέχουν των πιθανών κινδύνων. (βλ. παράγραφο 5.3).

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα έκδοχα

Το Enstilar περιέχει butylhydroxytoluene (E321) ως έκδοχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ' επαφής), ή ερεθισμό των οφθαλμών και των βλεννογόνων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με Enstilar.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Enstilar σε έγκυες γυναίκες. Όταν χορηγείται από το στόμα στα ζώα, μελέτες καλσιποτριόλης δεν κατέδειξαν τερατογόνες δράσεις, αν και κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες σε ζώα με γλυκοκορτικοειδή κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3), αλλά ένας αριθμός επιδημιολογικών μελετών (λιγότερες από 300 εκβάσεις εγκυμοσύνης) δεν έχουν αποκαλύψει συγγενείς ανωμαλίες σε βρέφη που γεννήθηκαν από γυναίκες οι οποίες, κατά την κύηση υποβάλλονταν σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Συνεπώς, κατά την κύηση, το Enstilar πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν το πιθανό όφελος, δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο.

Θηλασμός

Η βηταμεθαζόνη περνά στο μητρικό γάλα, αλλά, σε θεραπευτικές δόσεις φαίνεται απίθανο να υπάρχει κίνδυνος για ανεπιθύμητη ενέργεια στο βρέφος. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση της καλσιποτριόλης στο μητρικό γάλα. Το Enstilar πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε γυναίκες που θηλάζουν. Πρέπει να δοθεί οδηγία στην ασθενή να μη χρησιμοποιεί το Enstilar στο στήθος όταν θηλάζει.

Γονιμότητα

Μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος δόσεις καλσιποτριόλης ή διπροπιονικής βηταμεθαζόνης κατέδειξαν ότι δεν υπάρχει βλάβη της ανδρικής και γυναικείας γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Enstilar δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο υπολογισμός της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από κλινικές μελέτες.

Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται κατά MedDRA Κατηγορία Οργανικό Σύστημα (SOC) και οι μεμονωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται ξεκινώντας με τις πιο συχνά αναφερόμενες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες	$< 1/10.000$
Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)	

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Θυλακίτις

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υπερασβεστιαμία*
Οφθαλμικές διαταραχές	
Μη γνωστές	Όραση, θολή ***
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Υποχρωματισμός του δέρματος
Μη γνωστές	Μεταβολές στο χρώμα των μαλλιών**
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Rebound αντίδραση Κνησμός στο σημείο εφαρμογής Ερεθισμός στο σημείο εφαρμογής

*Έχει παρατηρηθεί ήπια υπερασβεστιαμία.

** Έχει αναφερθεί για προϊόντα συνδυασμού καλσιποτριόλης και βηταμεθαζόνης παροδικός αποχρωματισμός των μαλλιών στο σημείο εφαρμογής του τριχωτού της κεφαλής, σε κιτρινωπό χρώμα στα λευκά ή γκρίζα μαλλιά.

***Βλέπε παράγραφο 4.4.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θεωρείται ότι σχετίζονται με τις φαρμακολογικές κατηγορίες της καλσιποτριόλης και βηταμεθαζόνης αντίστοιχα:

Καλσιποτριόλη

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής, κνησμό, δερματικό ερεθισμό, αίσθημα καύσου και νυγμού, ξηρό δέρμα, ερύθημα, εξάνθημα, δερματίτιδα, επιδείνωση της ψωρίασης, φωτοευαισθησία και αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων αγγειοοιδήματος και οιδήματος του προσώπου.

Μετά από τοπική χρήση πολύ σπάνια μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές δράσεις που προκαλούν υπερασβεστιαμία ή υπερασβεστιουρία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βηταμεθαζόνη (ως διπροπιονική)

Μετά από τοπική χρήση μπορεί να εμφανισθούν τοπικές αντιδράσεις, ειδικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης εφαρμογής, συμπεριλαμβανομένων ατροφία του δέρματος, τελαγγειεκτασία, ραβδώσεις, θυλακίτις, υπερτρίχωση, περιστοματική δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, αποχρωματισμός και κολλοειδή κέγχρια.

Κατά τη θεραπεία της ψωρίασης με τοπικά κορτικοστεροειδή, μπορεί να υπάρξει κίνδυνος γενικευμένης φλυκταινώδους ψωρίασης.

Σε ενήλικες είναι σπάνιες οι συστηματικές αντιδράσεις που οφείλονται σε τοπική χρήση κορτικοστεροειδών, ωστόσο, μπορεί να είναι σοβαρές. Μπορεί να εμφανισθούν καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων, καταρράκτης, λοιμώξεις, διαταραγμένος γλυκαιμικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη και αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Συστηματικές αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά, όταν εφαρμοσθεί με κλειστή περίδεση (πλαστικό, δερματικές πτυχές), όταν εφαρμοσθεί σε μεγάλες επιφάνειες και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται** - παρακάτω.

Ελλάδα Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: +30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Χρήση άνω της συνιστώμενης δόσης μπορεί να προκαλέσει αύξηση του ασβεστίου του ορού, η οποία υποχωρεί όταν διακοπεί η θεραπεία. Τα συμπτώματα της υπερασβεστιαμίας περιλαμβάνουν πολυουρία, δυσκοιλιότητα, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση και κώμα.

Υπερβολικά παρατεταμένη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών μπορεί να καταστείλει τις λειτουργίες του άξονα υπόφυσης - επινεφριδίων η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Συμπτωματική θεραπεία μπορεί να ενδείκνυται.

Σε περιπτώσεις χρόνιας τοξικότητας, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να διακοπεί βαθμιαία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψωριασικά. Άλλα αντιψωριασικά για τοπική χρήση, Καλσιποτριόλη, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: D05AX52.

Μηχανισμός δράσης:

Ο αφρός Enstilar συνδυάζει τις φαρμακολογικές επιδράσεις της ένυδρης καλσιποτριόλης ως συνθετικό ανάλογο της βιταμίνης D3 και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ως συνθετικό κορτικοστεροειδές.

Στην ψωρίαση, η βιταμίνη D και τα ανάλογά της δρουν κυρίως αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό του κερατινοκυττάρου και επάγει τη διαφοροποίηση του κερατινοκυττάρου. Ο υποκείμενος αντιπολλαπλασιαστικός μηχανισμός δράσης της βιταμίνης D στα κερατινοκύτταρα ενέχει την επαγωγή του ανασταλτικού αυξητικού παράγοντα μετατρέποντας τον αυξητικό παράγοντα β και τους αναστολείς των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών, με επακόλουθη διακοπή της ανάπτυξης στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου μαζί με πτωτική ρύθμιση των δύο παραγόντων πολλαπλασιασμού: του early growth response-1 και της polo-like kinase-2.

Επιπροσθέτως, η βιταμίνη D έχει ανοσορρυθμιστική επίδραση, καταστέλλοντας την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των Th17/Th1 κυττάρων ενώ προκαλεί μία Th2/Treg απάντηση.

Στην ψωρίαση, τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα τις προφλεγμονώδεις κυττοκίνες και χημειοκίνες, αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Σε μοριακό επίπεδο, τα κορτικοστεροειδή δρουν μέσω του ενδοκυτταρικού γλυκοκορτικοειδούς υποδοχέα και η αντιφλεγμονώδης λειτουργία οφείλεται στη διακαταστολή (transrepression) των προφλεγμονωδών παραγόντων μεταγραφής, όπως ο πυρηνικός παράγοντας κB, η ενεργοποιητική πρωτεΐνη-1 και ο ρυθμιστικός παράγοντας ιντερφερόνης-3.

Σε συνδυασμό, η μονοϋδρική καλσιποτριόλη και η διπροπιονική βηταμεθαζόνη προάγουν μεγαλύτερες αντιφλεγμονώδεις και αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις από ό,τι η καθεμία ουσία ξεχωριστά.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Σε συνθήκες μέγιστης χρήσης, σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και το τριχωτό της κεφαλής που έλαβαν θεραπεία για έως και 4 εβδομάδες, η ανταπόκριση των επινεφριδίων στην ACTH προσδιορίστηκε με την μέτρηση των επιπέδων κορτιζόλης του ορού. Κανείς από τους 35 ασθενείς δεν είχε κατασταλαμένα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό 30 ή 60 λεπτά μετά τη δοκιμασία

διέγερσης με ACTH. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι για το Enstilar ο κίνδυνος επινεφριδιακής καταστολής είναι χαμηλός όταν εφαρμόζεται σε εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας για 4 εβδομάδες. Παρομοίως, δεν υπήρξε ένδειξη παθολογικού μεταβολισμού του ασβεστίου μετά την εφαρμογή του Enstilar σε εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας για 4 εβδομάδες.

Κλινική αποτελεσματικότητα:

Η αποτελεσματικότητα της χρήσης του Enstilar μία φορά την ημέρα διερευνήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ή τυφλοποιημένες για τους ερευνητές κλινικές μελέτες διάρκειας 4 εβδομάδων, στις οποίες εισήχθησαν περισσότεροι από 1.100 ασθενείς με ψωρίαση στο σώμα (επίσης στο τριχωτό της κεφαλής στη Μελέτη 2) με νόσο τουλάχιστον ήπιας βαρύτητας σύμφωνα με τη Συνολική Αξιολόγηση του Γιατρού (PGA) για τη βαρύτητα της νόσου, η οποία είχε προσβάλει τουλάχιστον το 2% του εμβαδού επιφανείας σώματος (BSA), καθώς και με τροποποιημένο (m-PASI) τουλάχιστον 2. Η συνολική αξιολόγηση του γιατρού γίνεται χρησιμοποιώντας μία κλίμακα 5 βαθμών (πλήρης κάθαρση, μερική κάθαρση, ήπια, μέτρια, και σοβαρή) με βάση τη μέση ψωριασική βλάβη. Ο m-PASI είναι μία σύνθετη βαθμολογία που αξιολογεί τη βαρύτητα (ερύθημα, αποφολιδωση και σκλήρυνση) και την προσβεβλημένη περιοχή (με την εξαίρεση του προσώπου και των πτυχών του δέρματος).

Ο αριθμός των ασθενών σε καθεμία από τις τρεις μελέτες και ο αριθμός των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε κάθε ομάδα θεραπείας περιλαμβάνονται στους πίνακες που ακολουθούν.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν οι ασθενείς με "θεραπευτική επιτυχία" ('πλήρης' ή 'μερική κάθαρση' για ασθενείς με τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας νόσο κατά την έναρξη της μελέτης, 'κάθαρση' για ασθενείς με ήπιας βαρύτητας νόσο κατά την έναρξη της μελέτης) σύμφωνα με την PGA στην Εβδομάδα 4.

Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο στην έναρξη

	Μελέτη 1 (N=426)	Μελέτη 2 (N=302)	Μελέτη 3 (N=376)
Βαρύτητα της νόσου στην έναρξη (PGA):			
Ήπια	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Μέτρια	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Σοβαρή	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
Μέσο BSA (εύρος)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
Μέσος m-PASI (εύρος)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Ποσοστό ασθενών με 'θεραπευτική επιτυχία' σύμφωνα με την PGA στο σώμα στην Εβδομάδα 4

	Enstilar	Αφρός χωρίς δραστική ουσία	BDP σε αφρό	Καλσιποτριόλη σε αφρό	Donobet Αλοιφή	Αλοιφή χωρίς δραστική ουσία
Μελέτη 1	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
Μελέτη 2	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
Μελέτη 3	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Τα αποτελέσματα για το κύριο τελικό σημείο 'θεραπευτική επιτυχία' (PGA) του σώματος στην Εβδομάδα 4 κατέδειξαν ότι το Enstilar είναι στατιστικά σημαντικά περρισότερο αποτελεσματικό από όλους τους συμπεριλαμβανόμενους συγκριτικούς παράγοντες, ενώ απαντήσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις κατηγορίες βαρύτητας της νόσου στην έναρξη της μελέτης.

Στη Μελέτη 2, η επίδραση του Enstilar στη ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής διερευνήθηκε στη βάση του ποσοστού ασθενών με 'θεραπευτική επιτυχία' σύμφωνα με την PGA στο τριχωτό της κεφαλής στην Εβδομάδα 4.

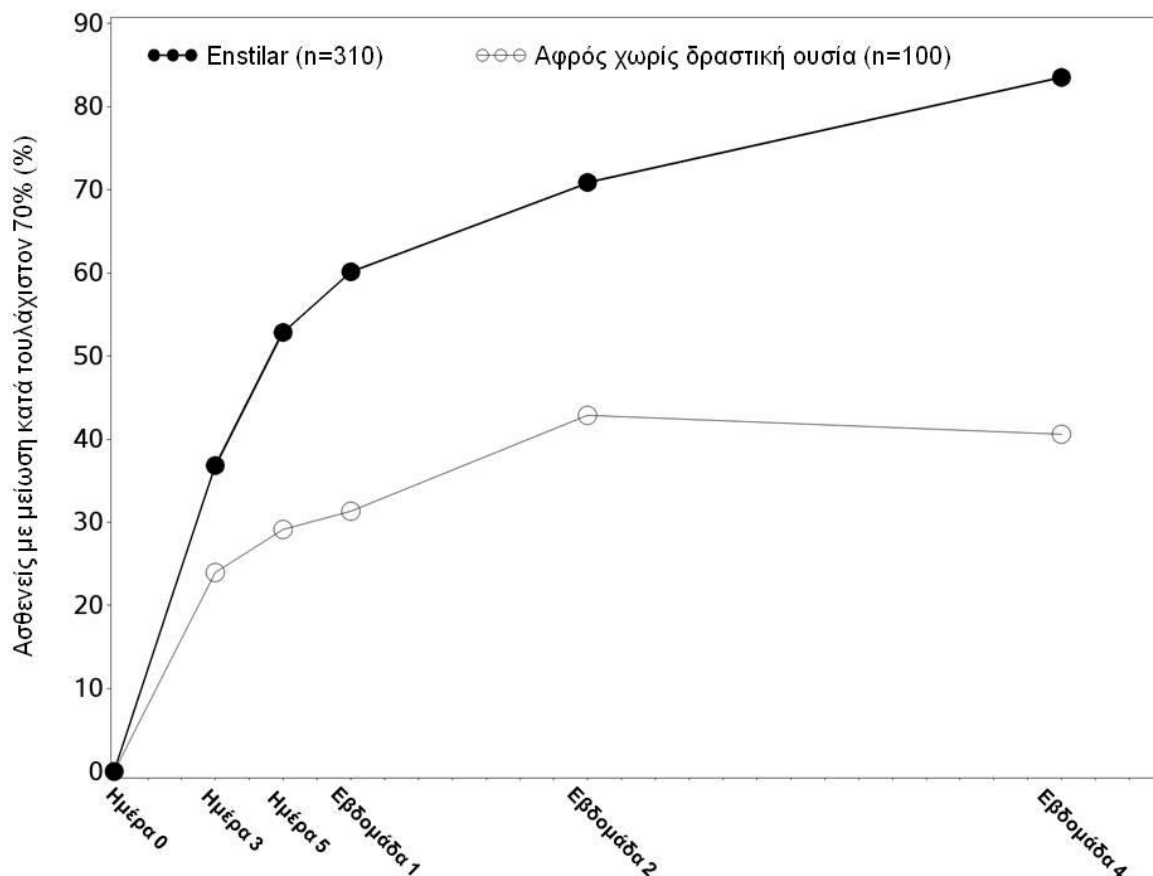
Ποσοστό ασθενών με 'θεραπευτική επιτυχία' σύμφωνα με την PGA στο τριχωτό της κεφαλής στην Εβδομάδα 4

	Enstilar	BDP σε αφρό	Καλσιποτριόλη σε αφρό
Μελέτη 2	(N=100) 53,0%	(N=101) 47,5%	(N=101) 35,6%

Το Enstilar ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματικό σε σύγκριση με την καλσιποτριόλη, ενώ επίσης σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό θεραπευτικής επιτυχίας σε σύγκριση με την BDP αλλά η σύγκριση αυτή δεν έφθασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας.

Η επίδραση του Enstilar στον κνησμό και τη σχετιζόμενη με τον κνησμό απώλεια ύπνου διερευνήθηκε στη Μελέτη 1 με τη χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) που κυμαινόταν από 0 mm (απουσία κνησμού / καθόλου απώλεια ύπνου) έως 100 mm (ο χειρότερος κνησμός που μπορείτε να φανταστείτε / η χειρότερη δυνατή απώλεια ύπνου). Στατιστικά σημαντικά υψηλότερος αριθμός ασθενών στην ομάδα του Enstilar σε σύγκριση με την ομάδα του αφρού χωρίς δραστική ουσία πέτυχαν μείωση κατά 70% στον κνησμό και τη σχετιζόμενη με τον κνησμό απώλεια ύπνου από την Ημέρα 3 και καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας.

Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον 70% μείωση κατά του κνησμού συγκρινόμενη με αυτόν στην έναρξη, στη Μελέτη 1 (για τους ασθενείς που ανέφεραν κνησμό κατά την έναρξη της μελέτης)



Η επίδραση του Enstilar στην ποιότητα ζωής διερευνήθηκε στη Μελέτη 1 με τη χρήση του γενικού ερωτηματολογίου EQ-5D-5L και του ειδικού δερματολογικού ερωτηματολογίου DLQI. Στατιστικώς σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση στην ποιότητα ζωής υπέρ του Enstilar καταδείχθηκε για το DLQI από την Εβδομάδα 1 και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και για το EQ-5D-5L στην Εβδομάδα 4.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από συστηματική έκθεση, και τα δύο δραστικά συστατικά – καλσιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη – μεταβολίζονται ταχύτατα και εκτεταμένα.

Η κύρια οδός απέκκρισης της καλσιποτριόλης είναι μέσω των κοπράνων (αουραίους και χοιρίδια) και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης είναι μέσω των ούρων (αουραίους και ποντίκια). Στους

αρουραίους, μελέτες κατανομής ιστών με ραδιοσημασμένη καλσιποτριόλη και διπροπιονική βηταμεθαζόνη, έδειξαν ότι οι νεφροί και το ήπαρ είχαν το υψηλότερο επίπεδο ραδιενέργειας.

Η έκταση της διαδερμικής απορρόφησης των δύο δραστικών συστατικών μετά από τοπική εφαρμογή του Enstilar προσδιορίστηκε στη μελέτη στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) σε ασθενείς με εκτεταμένη ψωρίαση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 5.1). Τα επίπεδα της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν κάτω του ελάχιστου ορίου ποσοτικής μέτρησης στα περισσότερα δείγματα από 35 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες για εκτεταμένη ψωρίαση στο σώμα και στο τριχωτό της κεφαλής. Η καλσιποτριόλη ήταν ποσοτικά ανιχνεύσιμη σε κάποιο χρονικό σημείο σε 1 ασθενή, η διπροπιονική βηταμεθαζόνη σε 5 ασθενείς, ενώ μεταβολίτες της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ήταν ανιχνεύσιμοι σε 3 και 27 ασθενείς, αντίστοιχα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες με κορτικοστεροειδή σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (υπερωϊοσχιστία, σκελετικές δυσπλασίες). Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με μακροχρόνια από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών σε αρουραίους, ανιχνεύθηκαν παρατεταμένη κύηση και παρατεταμένος και δύσκολος τοκετός. Επιπλέον παρατηρήθηκαν μείωση στην επιβίωση των νεογνών, στο βάρος σώματος και στην αύξηση σωματικού βάρους. Δεν υπήρξε διαταραχή της γονιμότητας. Η συσχέτιση για τους ανθρώπους είναι άγνωστη.

Η καλσιποτριόλη έδειξε μητρική και εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια κατά την από του στόματος χορήγηση σε δόσεις 54 μg/kg/ημέρα και 12 μg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Οι εμβρυϊκές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν παράλληλα με μητρική τοξικότητα περιλάμβαναν σημεία ενδεικτικά σκελετικής ανωριμότητας (ατελής οστεοποίηση των ηβικών οστών και των φαλάγγων των εμπρόσθιων άκρων, καθώς και διογκωμένες κρανιακές πηγές) και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπεράριθμων πλευρών.

Η εκτιμώμενη συστηματική έκθεση μετά από τοπική εφαρμογή του Enstilar σε ασθενείς με ψωρίαση είναι αμελητέα σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις της καλσιποτριόλης που αξιολογήθηκαν στις in vivo μελέτες από του στόματος χορήγησης, και δεν υφίσταται υπολογίσιμος αναπαραγωγικός κίνδυνος για τους ανθρώπους που εκτίθενται σε θεραπευτικές δόσεις του Enstilar.

Τα μη κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, επαναλαμβανόμενων δόσεων τοξικότητας και γονοτοξικότητας.

Μία μελέτη καρκινογένεσης του δέρματος με καλσιποτριόλη σε ποντίκια και μια από του στόματος μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους έδειξε ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο.

Μελέτες φωτοκαρκινογένεσης σε ποντίκια αναφέρουν ότι η καλσιποτριόλη μπορεί να ενισχύσει την επίδραση της υπερϊώδους ακτινοβολίας να επάγει όγκους στο δέρμα.

Μία μελέτη καρκινογένεσης του δέρματος σε ποντίκια και μια από του στόματος μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους έδειξε ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης για τον άνθρωπο.

Σε μελέτη τοπικής ανοχής σε χοιρίδια, το Enstilar προκάλεσε ήπιο έως μέτριο δερματικό ερεθισμό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Liquid paraffin
Polyoxypropylene stearyl ether
All-rac- α -tocopherol
White soft paraffin
Butylhydroxytoluene (E321)
Butane
Dimethyl ether

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 6 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Προσοχή:

Εξαιρετικά εύφλεκτο αερόλυμα.

Περιέκτης υπό πίεση: Μπορεί να εκραγεί εάν θερμανθεί.

Προστατέψτε από το ηλιακό φως.

Μην εκθέτετε σε θερμοκρασίες που υπερβαίνουν τους 50°C.

Μην τρυπάτε ή καίτε, ακόμη και μετά τη χρήση.

Μην ψεκάσετε σε ανοιχτή φλόγα ή σε άλλη πηγή ανάφλεξης.

Φυλάσσετε μακριά από σπινθήρες, ανοιχτές φλόγες και άλλες πηγές ανάφλεξης.

Μην καπνίζετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από αλουμίνιο με εσωτερικό βερνίκι πολυαμιδίου-ιμιδίου, εφοδιασμένη με συνεχή βαλβίδα και ενεργοποιητή.

Η φιάλη περιέχει 60 γραμμάρια αφρού, μη συμπεριλαμβανομένης της ποσότητας προωθητικών αερίων.

Μεγέθη συσκευασιών: 60 g και 2 x 60 g

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

75880/25-10-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

25-10-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

9-7-2019

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.eof.gr>