

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Enstilum 50 microgrammes/0,5 mg /g mousse pour application cutanée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gramme de mousse pour application cutanée contient 50 microgrammes de calcipotriol (sous forme monohydrate) et 0,5 mg de bétaméthasone (sous forme dipropionate).

Excipient à effet notoire:

Butylhydroxytoluène (E321) 50 microgrammes/g de mousse pour application cutanée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Mousse pour application cutanée.

Après pulvérisation, une mousse blanche à blanchâtre se forme.

La mousse a l'apparence d'une mousse non expansible qui se rétracte progressivement après pulvérisation.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement des poussées

Enstilum doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. Après cette période, s'il est nécessaire de continuer ou de reprendre le traitement, celui-ci doit être poursuivi après avis médical et sous surveillance régulière.

Traitement d'entretien à long terme

Un traitement d'entretien à long terme peut être envisagé chez les patients ayant répondu à un traitement de 4 semaines par Enstilum une fois par jour. Enstilum doit être appliqué deux fois par semaine sur deux jours non consécutifs sur les zones précédemment affectées par le psoriasis vulgaire. Les applications doivent être espacées de 2 à 3 jours sans traitement par Enstilum.

En présence de signes de rechute, le traitement des poussées tel que décrit ci-dessus doit être réinstauré.

Dose maximale

La dose maximale journalière d'Enstilum ne doit pas dépasser 15 g. Cela signifie qu'un flacon de 60 g doit durer pendant au moins 4 jours de traitement. 15 g correspondent à la quantité délivrée par le flacon si on appuie en continu sur le bec diffuseur pendant environ 1 minute. Une application de deux secondes délivre approximativement 0,5 g. Pour information, 0,5 g de mousse doit couvrir une surface de peau correspondant à peu près à la main d'un adulte.

En cas d'utilisation d'autres produits topiques contenant du calcipotriol en plus d'Enstilum, la dose totale de produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 15 g par jour.

La surface corporelle totale traitée ne doit pas dépasser 30 %.

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité d'Enstilum chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Enstilum chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants de 12 à 17 ans sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Voie cutanée.

Le flacon doit être agité pendant quelques secondes avant utilisation. Enstilum doit être appliqué par pulvérisation en maintenant le flacon à au moins 3 cm de la peau. La mousse peut être pulvérisée en maintenant le flacon dans n'importe quelle orientation sauf horizontalement.

Enstilum doit être pulvérisé directement sur les lésions de psoriasis puis massé délicatement.

S'il est utilisé sur le cuir chevelu, Enstilum doit être pulvérisé dans la paume de la main, puis appliqué sur les zones touchées du cuir chevelu avec le bout des doigts. Les instructions de lavage des cheveux sont fournies dans la notice.

Se laver les mains après avoir utilisé Enstilum (sauf si Enstilum est utilisé pour traiter les mains) pour éviter tout transfert accidentel sur d'autres parties du corps ainsi qu'une absorption non souhaitée du médicament au niveau des mains. L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. Il est recommandé de ne pas prendre de douche ni de bain immédiatement après l'application d'Enstilum. Laissez la mousse sur le cuir chevelu et/ou la peau pendant la nuit ou pendant la journée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Enstilum est contre-indiqué en cas de psoriasis érythrodermique et pustuleux.

En raison de la présence de calcipotriol, Enstilum est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles du métabolisme calcique (voir rubrique 4.4).

En raison de la présence de corticoïde, Enstilum est contre-indiqué dans les cas suivants s'ils affectent la zone de traitement : lésions de la peau d'origine virale (par exemple herpès ou varicelle), infections cutanées d'origine fongique ou bactérienne, infections parasitaires, atteinte cutanée en relation avec une tuberculose, dermatite periorale, atrophie de la peau, vergetures, fragilité du réseau veineux, ichtyose, acné vulgaire, acné rosacée, rosacée, ulcères et plaies (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets sur le système endocrinien :

Des effets indésirables observés avec un traitement systémique par corticoïde, comme le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou une détérioration de l'équilibre d'un diabète sucré, peuvent également se produire lors d'un traitement topique par corticoïde en raison de son absorption systémique.

L'application sous pansement occlusif doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes. L'application sur de larges surfaces de peau lésée, sur les muqueuses ou dans les plis doit être évitée car elle augmente l'absorption systémique des corticoïdes (voir rubrique 4.8).

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Effets sur le métabolisme calcique :

En raison de la présence du calcipotriol dans Enstilum, une hypercalcémie peut survenir. La calcémie se normalise à l'arrêt du traitement. Le risque d'hypercalcémie est minime quand la dose journalière maximale d'Enstilum (15 g) n'est pas dépassée (voir rubrique 4.2).

Effets indésirables locaux :

Enstilum contient un corticoïde fort de classe III et l'utilisation simultanée d'autres corticoïdes sur la même zone de traitement doit être évitée.

La peau du visage et de la région génitale est très sensible aux corticoïdes. Le produit ne doit pas être utilisé sur ces zones.

Le patient doit être formé à l'utilisation correcte du produit afin d'éviter l'application et le transfert accidentel sur le visage, la bouche et les yeux. Se laver les mains après chaque application afin d'éviter tout transfert accidentel sur ces zones ainsi qu'une absorption non souhaitée du médicament au niveau des mains.

Infections cutanées concomitantes :

Si les lésions se surinfectent, elles doivent être traitées par un traitement antimicrobien. Cependant, si l'infection s'aggrave, le traitement par corticoïdes doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Arrêt du traitement :

Le traitement d'un psoriasis par corticoïdes topiques présente un risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement. La surveillance médicale doit donc être poursuivie après l'arrêt du traitement.

Traitement au long cours :

L'utilisation de corticoïdes au long cours peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables locaux et systémiques. Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables liés à l'utilisation de corticoïdes au long cours (voir rubrique 4.8).

Utilisation non évaluée :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Enstilum dans le psoriasis en gouttes.

Effets indésirables liés aux excipients :

Enstilum contient du butylhydroxytoluène (E321) qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact, eczéma), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Enstilum.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'Enstilum chez la femme enceinte. Les études chez l'animal après administration orale de calcipotriol n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, bien qu'une toxicité sur la reproduction ait été mise en évidence (voir rubrique 5.3). Les études menées chez l'animal avec des glucocorticoïdes ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3), mais un certain nombre d'études épidémiologiques (moins de 300 grossesses) n'a pas montré d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères traitées par corticoïdes pendant la grossesse. Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu de façon sûre. En conséquence, Enstilum ne doit être utilisé au cours de la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

Allaitement :

La bétaméthasone passe dans le lait maternel, mais le risque d'observer un effet indésirable chez le nourrisson est très faible aux doses thérapeutiques. Il n'existe pas de données sur l'excrétion du calcipotriol dans le lait maternel. La prudence s'impose en cas de prescription d'Enstilum chez la femme qui allaite. La patiente devra être informée de ne pas utiliser Enstilum sur les seins pendant l'allaitement.

Fertilité :

Les études chez le rat après administration orale de calcipotriol ou de dipropionate de bétaméthasone n'ont démontré aucune altération de fertilité chez le mâle et la femelle (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Enstilum n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur l'analyse cumulée des données issues des études cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les réactions au site d'application.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système-organe MedDRA (SOC), et les effets indésirables individuels sont présentés au sein de chaque SOC par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$)

Très rare ($< 1/10.000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations	
Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)	Folliculite
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)	Hypercalcémie*

Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	Vision floue**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)	Hypopigmentation de la peau
Fréquence indéterminée	Modification de la couleur des cheveux***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)	Effet rebond Prurit au site d'application Irritation au site d'application Douleur au site d'application****
Fréquence indéterminée	Erythème au site d'application*****

* Une hypercalcémie modérée a été observée.

** Voir rubrique 4.4

*** Une coloration transitoire jaunâtre des cheveux blancs ou gris au niveau du site d'application du cuir chevelu a été rapportée avec les produits associant calcipotriol et bétaméthasone.

**** Les brûlures au site d'application sont incluses dans les douleurs au site d'application.

***** Basé sur l'expérience post-commercialisation

Population pédiatrique

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre le profil de sécurité chez les adultes et chez les adolescents. Un total de 106 adolescents a été traité au cours d'un essai clinique en ouvert. Voir la rubrique 5.1 pour plus de détails concernant cet essai.

Les effets indésirables suivants, considérés comme liés à la classe pharmacologique du calcipotriol et de la bétaméthasone, sont respectivement :

Calcipotriol :

Les effets indésirables incluent réactions au site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse de la peau, érythème, éruption cutanée, dermatite, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angio-oedème et d'œdème de la face.

Des effets systémiques après utilisation topique peuvent se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (voir rubrique 4.4).

Bétaméthasone (sous forme dipropionate) :

Des réactions locales peuvent se produire après utilisation topique, surtout en cas d'utilisation au long cours, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite periorale, eczéma de contact, dépigmentation et colloïd milium.

Lors du traitement du psoriasis avec des corticoïdes topiques, il peut exister un risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé.

Des effets systémiques après utilisation topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte mais peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, une détérioration de l'équilibre d'un diabète sucré et une augmentation de la pression intra-oculaire peuvent survenir, notamment après un traitement au long cours.

Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de larges surfaces de peau et lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance
Avenue Galilée 5/03
1210 BRUXELLES
Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

L'utilisation de doses supérieures à la dose recommandée peut entraîner une élévation de la calcémie, cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Les symptômes de l'hypercalcémie incluent polyurie, constipation, faiblesse musculaire, confusion et coma.

L'utilisation excessive et prolongée de corticoïdes topiques peut entraîner un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire habituellement réversible. Dans ce cas, un traitement symptomatique est indiqué.

En cas de toxicité chronique, le traitement par corticoïde doit être arrêté progressivement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-psoriasiques. Autres anti-psoriasiques pour usage topique, Calcipotriol, associations. Code ATC : D05AX52

Mécanisme d'action :

Enstilum mousse associe les effets pharmacologiques du calcipotriol monohydrate qui est un analogue synthétique de la vitamine D3 et du dipropionate de bétaméthasone, un corticoïde d'origine synthétique.

Dans le psoriasis, la vitamine D et ses analogues agissent principalement en inhibant la prolifération des kératinocytes et en induisant leur différenciation. Le mécanisme antiprolifératif sous-jacent de la vitamine D dans les kératinocytes implique une induction du facteur inhibiteur de la croissance, le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) et des inhibiteurs de kinase cycline-dépendante, ce qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ainsi qu'une régulation négative de deux facteurs de prolifération Early Growth Response-1 et Polo-Like Kinase-2.

De plus, la vitamine D a un effet immunomodulateur, en supprimant l'activation et la différenciation des cellules Th17/Th1 et en induisant en même temps une réponse des Th2/Treg.

Dans le psoriasis, les corticoïdes ont une action immunosuppressive, en particulier sur les cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines, ce qui inhibe l'activation des cellules T. Au niveau moléculaire, les corticoïdes agissent grâce au récepteur glucocorticoïde intracellulaire et l'activité anti-inflammatoire qui est due à l'inhibition de l'action des facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que le facteur nucléaire κ B, la protéine activatrice 1, et le facteur-3 régulateur de l'interféron.

En association, le calcipotriol monohydrate et le dipropionate de bétaméthasone favorisent des effets anti-inflammatoire et antiprolifératif plus importants que les composants seuls.

Effets pharmacodynamiques :

Données à court terme

Dans la limite des conditions acceptables d'utilisation, chez des patients atteints d'un psoriasis étendu du corps et du cuir chevelu traités jusqu'à 4 semaines, la réponse surrénalienne à l'ACTH a été déterminée par mesure des taux de cortisol sérique. Aucun des 35 patients n'a présenté une cortisolémie nulle à 30 ou 60 minutes après stimulation à l'ACTH. Il apparaît donc que pour Enstilum, le risque de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire est faible quand il est utilisé dans le traitement d'un psoriasis étendu pendant 4 semaines. De même, il n'y a pas de signe de troubles du métabolisme calcique à la suite de l'utilisation d'Enstilum dans le traitement d'un psoriasis étendu pendant 4 semaines.

Données à long terme

La réponse surrénalienne au test de provocation à l'ACTH a été évaluée chez des patients adultes atteints de psoriasis vulgaire modéré à sévère affectant au moins 10 % de la surface corporelle. Les patients ont été randomisés pour recevoir Enstilum ou le véhicule de la mousse deux fois par semaine jusqu'à 52 semaines (traitement d'entretien à long terme). Les patients ayant fait une rechute ont été traités par Enstilum une fois par jour pendant 4 semaines, puis ont poursuivi le traitement randomisé. Les résultats de l'étude étaient concordants avec un faible risque de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez les patients atteints d'un psoriasis étendu (BSA : 10-30 %) utilisant Enstilum deux fois par semaine jusqu'à 52 semaines comme décrit ci-dessus. Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur le métabolisme calcique.

Efficacité clinique :

Données à court terme

L'efficacité d'Enstilum utilisé une fois par jour a été évaluée dans trois études cliniques de 4 semaines randomisées, en double aveugle ou à l'insu de l'investigateur, incluant plus de 1.100 patients atteints d'un psoriasis du corps (et également du cuir chevelu dans l'Etude 2) d'une sévérité au moins modérée selon le Physician's Global Assessment of disease severity (PGA), touchant au minimum 2% de la surface corporelle (BSA), et avec un score PASI (Psoriasis Area Severity Index) modifié (m-PASI) au moins égal à 2. Le PGA est calculé en utilisant une échelle à 5 points (blanchi, presque blanchi, léger, modéré et sévère) basée sur la sévérité moyenne des lésions.

Le critère primaire était le pourcentage de patients répondant au traitement (patients blanchis ou quasi-blanchis pour ceux atteints d'un psoriasis au moins modéré à J0, patients blanchis pour ceux atteints d'un psoriasis léger à J0) selon le PGA à la semaine 4.

Caractéristiques de la maladie à J0

	Etude 1 (N=426)	Etude 2 (N=302)	Etude 3 (N=376)
Sévérité de la maladie à J0 (PGA) :			
Léger	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Modéré	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Sévère	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
Surface corporelle moyenne (intervalle)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
m-PASI moyen (intervalle)	7,5% (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Pourcentage de patients répondant au traitement selon le PGA du corps à la semaine 4

	Enstilum	Véhicule de la mousse	Bétaméthasone dans le véhicule de la mousse	Calcipotriol dans le véhicule de la mousse	Daivobet pommade	Véhicule de la pommade
Etude 1	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	-	-	-	-
Etude 2	(N=100) 45,0%	-	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	-	-
Etude 3	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	-	-	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Des résultats pour le critère primaire « pourcentage de patients répondant au traitement » sur le corps (PGA) à la semaine 4 ont montré qu'Enstilum était significativement plus efficace que tous les comparateurs inclus et que les réponses ont été observées dans tous les niveaux de sévérité de la maladie évalués à J0.

Dans l'Etude 2, l'effet d'Enstilum sur le cuir chevelu a été évalué par le pourcentage de patients répondant au traitement selon le PGA du cuir chevelu à la semaine 4.

Pourcentage de patients répondant au traitement selon le PGA du cuir chevelu à la semaine 4

	Enstilum	Bétaméthasone dans le véhicule de la mousse	Calcipotriol dans le véhicule de la mousse
Etude 2	(N=100) 53,0%	(N=101) 47,5%	(N=101) 35,6%

Enstilum était significativement plus efficace que le calcipotriol et était également associé à un taux plus élevé de réponse au traitement qu'avec la bétaméthasone mais cette comparaison n'était pas significative.

L'effet d'Enstilum sur les démangeaisons et la perte de sommeil due aux démangeaisons a été étudié dans l'Etude 1 en utilisant une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 mm (pas de démangeaison/pas de perte de sommeil due aux démangeaisons) à 100 mm (les pires démangeaisons que vous puissiez imaginer/pire perte de sommeil imaginable). Un nombre de patients significativement plus important a atteint une réduction de leurs démangeaisons et de leur perte de

sommeil due aux démangeaisons de 70% dans le groupe Enstilum comparé au groupe véhicule à partir de J3 et tout au long du traitement.

L'effet d'Enstilum sur la qualité de vie a été étudié dans l'Etude 1 grâce au questionnaire générique EQ-5D-5L et au questionnaire spécifique à la dermatologie DLQI. Il a été démontré une amélioration de la qualité de vie significativement plus importante en faveur d'Enstilum avec le questionnaire DLQI à partir de la semaine 1 et tout au long du traitement et avec le questionnaire EQ-5D-5L à la semaine 4.

Données à long terme

L'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement par Enstilum ont été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par le véhicule (Etude 4). Les patients ont reçu Enstilum en ouvert une fois par jour pendant 4 semaines et les réponders ont ensuite été randomisés pour recevoir Enstilum (traitement d'entretien à long terme) ou le véhicule de la mousse deux fois par semaine jusqu'à 52 semaines. Les patients des deux bras de traitement ayant fait une rechute ont été traités une fois par jour par Enstilum pendant 4 semaines et les réponders ont ensuite poursuivi le traitement randomisé.

Caractéristiques de la maladie à J0 (tous les patients randomisés)

	Etude 4 (N=545)
Sévérité de la maladie à J0 (PGA)	
Léger	58 (10,6 %)
Modéré	447 (82,0 %)
Sévère	40 (7,3%)
Surface corporelle moyenne (intervalle)	8,3 (1,0 – 38,0)
m-PASI moyen (intervalle)	7,8 (2,0 – 28,0)

Chez les patients qui ont reçu le traitement d'entretien à long terme par Enstilum, le délai avant la première rechute a été plus long, la proportion de jours en rémission pendant l'étude a été plus élevée, et il y a eu moins de rechutes que chez les patients qui ont reçu le véhicule de la mousse. Le tableau ci-dessous montre l'effet sur les rechutes dans cette étude.

Résumé de l'efficacité jusqu'à 52 semaines du traitement d'entretien à long terme (Etude 4)

Critère d'évaluation	Données observées dans l'étude		Résultats de l'analyse statistique (N=521)*	
	Traitement d'entretien à long terme + traitement des rechutes (N=256)	Traitement par le véhicule + traitement des rechutes (N=265)	Estimations [IC à 95%]	Valeur <i>p</i>
Principal : Délai avant la première rechute	Délai médian avant la première rechute = 56 jours	Délai médian avant la première rechute = 30 jours	HR = 0,57 [0,470,69] (Réduction de 43% [31%53%])	<i>p</i> <0,001
Secondaire : Proportion de jours en rémission	Proportion médiane de jours = 69,3%	Proportion médiane de jours = 56,6%	DP = 11% [8%14%] (Augmentation de 41 [29-53] jours)	<i>p</i> <0,001
Secondaire : Nombre de rechutes	Nombre médian de rechutes = 2,0	Nombre médian de rechutes = 3,0	RR = 0,54 [0,460,63] (Réduction	<i>p</i> <0,001

			de 46% [37%54%])	
--	--	--	---------------------	--

* L'analyse statistique a comparé le traitement d'entretien à long terme + traitement des rechutes au traitement par le véhicule + traitement des rechutes.

DP: Différence de la proportion de jours par an; HR : Hazard Ratio; IC: Intervalle de Confiance; N: nombre de patients randomisés ayant reçu le traitement au moins 1 fois; RR: Risque relatif.

Population pédiatrique

Les effets sur le métabolisme calcique ont été étudiés dans un essai clinique en ouvert, non contrôlé de 4 semaines chez 106 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis du cuir chevelu et du corps. Les patients ont utilisé jusqu'à 105 g d'Enstilum par semaine. Aucun cas d'hypercalcémie et aucune modification cliniquement pertinente de la calciurie n'ont été rapportés.

La réponse surrénalienne au test à l'ACTH a été mesurée chez un sous-groupe de 33 patients présentant un psoriasis en plaques étendu touchant au moins 20% du cuir chevelu et 10% de la surface corporelle. Après 4 semaines de traitement par Enstilum, 2 patients présentaient un taux de cortisol ≤ 18 $\mu\text{g/dL}$ 30 minutes après l'administration de l'ACTH, mais avaient une réponse normale à 60 minutes. Un troisième patient avait une réponse minimale du cortisol au test à l'ACTH au départ, ce qui a entraîné des résultats peu concluants après le traitement. Aucun de ces cas n'a eu de manifestation clinique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une exposition systémique, les deux substances actives – calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone – sont rapidement et largement métabolisées.

L'excrétion du calcipotriol se fait principalement via les selles (rats et cochons nains) et pour le dipropionate de bétaméthasone via les urines (rats et souris). Chez les rats, les études de distribution tissulaire du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone radiomarqués ont montré que le rein et le foie avaient le taux le plus élevé de radioactivité.

Le niveau d'absorption percutanée des deux substances actives après application topique d'Enstilum a été déterminé dans l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des patients atteints d'un psoriasis vulgaire étendu (voir rubrique 5.1). Le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone étaient en dessous de la limite inférieure de quantification dans plusieurs échantillons prélevés chez les 35 patients traités 1 fois par jour pendant 4 semaines pour un psoriasis étendu incluant le corps et le cuir chevelu. Le calcipotriol était quantifiable à un certain temps chez un patient, tandis que le dipropionate de bétaméthasone l'a été chez 5 patients. Les métabolites du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone étaient respectivement détectables chez 3 et 27 patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études réalisées avec des corticoïdes chez l'animal ont montré une embryotoxicité (fente palatine, malformations du squelette). Dans les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat après administration orale au long cours de corticoïdes, un allongement du temps de gestation ainsi qu'un travail prolongé et difficile ont été observés. Par ailleurs, une diminution de la survie, du poids corporel et de la prise de poids de la progéniture ont été observées. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité. La pertinence de ces données pour l'homme n'est pas connue.

Chez le rat et le lapin, à la suite de l'administration orale d'une dose de 54 $\mu\text{g/kg/j}$ et de 12 $\mu\text{g/kg/j}$ respectivement, le calcipotriol a montré une toxicité maternelle et fœtale. Les anomalies fœtales observées de manière concomitante avec une toxicité maternelle ont inclus des signes révélateurs d'une immaturité du squelette (ossification incomplète des os du pubis et des phalanges des pattes avant, et des fontanelles hypertrophiées) et une incidence de côtes surnuméraires augmentée.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de carcinogénicité par voie cutanée chez la souris et des études de carcinogénicité par voie orale chez le rat, avec le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de tolérance locale chez le cochon nain, Enstilum a causé une irritation légère à modérée de la peau.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Paraffine liquide
Ether stéarylique de polyoxypropylène
Tout-rac-alpha-tocophérol
Vaseline blanche
Butylhydroxytoluène (E321)
Butane
Ether diméthylique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.
Après première ouverture : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Attention :
Aérosol extrêmement inflammable.
Flacon sous pression: peut éclater lorsqu'il est chauffé.
A protéger de la lumière du soleil.
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C.
Ne pas percer ou brûler, même après usage.
Ne pas pulvériser sur une flamme nue ou tout autre source de chaleur.
Tenir à l'écart des étincelles, des flammes nues ou d'autres sources de chaleur.
Ne pas fumer.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en aluminium recouvert d'une couche de vernis polyamide-imide, et équipé d'une valve continue et d'un bec diffuseur.
Le flacon contient 60 g de mousse, ceci n'inclut pas la quantité de gaz propulseurs.
Boîtes de 60 g et 2x60 g.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE494782

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 avril 2016
Date de dernier renouvellement : 8 février 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 07/2022

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé en Belgique: www.fagg-afmps.be