

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enstilum 50 microgram/0,5mg/g schuim voor cutaan gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram schuim voor cutaan gebruik bevat 50 microgram calcipotriol (als monohydraat) en 0,5 mg betamethason (als dipropionaat).

Hulpstof met bekend effect:

Butylhydroxytolueen (E321) 50 microgram/g schuim voor cutaan gebruik.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Schuim voor cutaan gebruik.

Na het opspuiten vormt zich een wit tot gebroken wit schuim.

Het schuim ziet er uit als een niet-uitzettend schuim dat na het aanbrengen geleidelijk inzakt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lokale behandeling van psoriasis vulgaris bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van opstoten

Enstilum schuim dient eenmaal daags op de aangedane huid te worden aangebracht. De aanbevolen behandelperiode is 4 weken. Als het nodig is om de behandeling verder te zetten of te hervatten na deze periode, moet de behandeling verdergezet worden na een medische beoordeling en onder regelmatig toezicht.

Lange termijn onderhoudsbehandeling

Patiënten die hebben gereageerd op een behandeling van 4 weken met Enstilum eenmaal daags, zijn geschikt voor een langdurige onderhoudsbehandeling. Enstilum dient tweemaal per week op twee niet-opvolgende dagen te worden aangebracht op gebieden die eerder door psoriasis vulgaris werden aangetast. Tussen de applicaties moeten er 2-3 dagen zitten zonder Enstilum-behandeling.

Als er tekenen van een terugval optreden, moet de behandeling van opstoten, zoals hierboven beschreven, opnieuw worden gestart.

Maximale dosering

De maximale dagelijkse dosis Enstilum mag niet hoger zijn dan 15 g. Dat wil zeggen dat 1 spuitbus van 60 gram ten minste 4 dagen van behandeling mee moet gaan. 15 gram komt overeen met de hoeveelheid schuim die wordt geleverd als de sproeiknop gedurende ongeveer 1 minuut volledig wordt ingedrukt. Als de sproeiknop twee seconden wordt ingedrukt, wordt ongeveer 0,5 gram geleverd. Als richtlijn geldt dat 0,5 gram schuim ongeveer overeenkomt met een te behandelen oppervlak ter grootte van één volwassen hand.

Als naast Enstilum nog andere lokale calcipotriolhoudende producten worden gebruikt, mag de totale dosis calcipotriolhoudende producten niet hoger zijn dan 15 gram per dag.

Het lichaamsoppervlak dat wordt behandeld mag niet groter zijn dan 30%.

Speciale populaties

Nier- en leverfunctiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van Enstilum schuim bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leveraandoeningen is niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Enstilum schuim bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens bij kinderen van 12 tot 17 jaar worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Cutaan gebruik.

Voor gebruik dient de spuitbus enkele seconden te worden geschud. Enstilum moet worden aangebracht door op de huid te spuiten. Daarbij dient de sproeiknop tenminste 3 cm van de huid te worden gehouden. De spuitbus kan tijdens het gebruik in iedere gewenste positie worden gehouden, behalve horizontaal.

Enstilum dient rechtstreeks op ieder aangedaan deel van de huid te worden gespoten en voorzichtig te worden ingewreven.

Voor gebruik op de hoofdhuid, dient Enstilum in de handpalm gespoten te worden en dan met de vingertoppen aangebracht op de aangedane delen van de hoofdhuid. Instructies voor het wassen van het haar worden gegeven in de bijsluiters.

Na gebruik van Enstilum moeten de handen worden gewassen (tenzij Enstilum is gebruikt om de handen te behandelen) om onbedoeld verspreiden van het schuim naar andere lichaamsdelen te voorkomen evenals onbedoelde opname van het geneesmiddel via de handen. Gebruik onder occlusieve verbanden dient vermeden te worden, omdat het de systemische opname van corticosteroiden bevordert. Het wordt aangeraden om niet onmiddellijk na het aanbrengen van Enstilum te baden of douchen. Laat het schuim op de hoofdhuid en/of de huid zitten gedurende de nacht of gedurende de dag.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Enstilum is gecontra-indiceerd bij psoriasis erythrodermica en psoriasis pustulosa.

Door de aanwezigheid van calcipotriol is Enstilum gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme (zie rubriek 4.4).

Door de aanwezigheid van een corticosteroid is Enstilum gecontra-indiceerd bij de volgende ziektes, indien aanwezig in het behandelgebied: virale (bijvoorbeeld herpes of varicella) huidlaesies, huidinfecties veroorzaakt door schimmels of bacteriën, infecties door parasieten, huidaandoeningen in relatie tot tuberculose, peri-orale dermatitis, huidatrofie, striae atrophicae, fragiliteit van de huidvaten, ichtyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcera en wonden (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op het endocriene systeem:

Samenvatting van de Productkenmerken

Bijwerkingen die worden gezien na behandeling met systemische corticosteroiden, zoals onderdrukking van de bijnierschors of ontregeling van diabetes mellitus, kunnen eveneens optreden tijdens lokale behandeling met corticosteroiden. Dit is te wijten aan systemische absorptie. Toepassing onder occlusieve verbanden moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt. Toepassing op grote beschadigde huidoppervlakken of op slijmvliezen of in huidplooiën moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt (zie rubriek 4.8).

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Effecten op het calciummetabolisme:

Omdat Enstilum calcipotriol bevat, kan hypercalciëmie optreden. De hoeveelheid calcium in het serum normaliseert wanneer met de behandeling wordt gestopt. Het risico op hypercalciëmie is minimaal wanneer men de maximale dosis van 15 gram Enstilum per dag (15 g) niet overschrijdt (zie rubriek 4.2).

Lokale bijwerkingen:

Enstilum bevat een sterk werkzaam klasse III steroïd en gelijktijdig gebruik met andere steroïden moet worden vermeden.

De huid van het gezicht en de genitaliën is zeer gevoelig voor corticosteroiden. Dit middel mag niet worden gebruikt op deze lichaamsdelen.

De patiënt moet instructies krijgen over het juiste gebruik van dit middel, om toepassing en onbedoelde overbrenging op het gezicht, de mond en de ogen te vermijden. De handen moeten na elke gebruik worden gewassen om onbedoelde overbrenging naar deze lichaamsdelen te voorkomen evenals onbedoelde opname van het geneesmiddel via de handen.

Gelijktijdige huidinfecties:

Als laesies secundair geïnfecteerd raken, moeten ze met antimicrobiële therapie behandeld worden. Echter, wanneer de infectie verergert, moet de behandeling met corticosteroiden worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Stoppen met de behandeling:

Wanneer psoriasis behandeld wordt met lokale corticosteroiden, bestaat er een kans op rebound effecten wanneer de behandeling gestaakt wordt. Medisch toezicht dient daarom voortgezet te worden na de behandeling.

Langdurig gebruik:

Bij langdurig gebruik bestaat een verhoogd risico op lokale en systemische bijwerkingen van het corticosteroid. De behandeling dient gestaakt te worden in geval van bijwerkingen gerelateerd aan langdurig gebruik van een corticosteroid (zie rubriek 4.8).

Niet-onderzocht gebruik:

Er is geen ervaring met het gebruik van Enstilum bij de behandeling van psoriasis guttata.

Bijwerkingen van hulpstoffen:

Enstilum bevat butylhydroxytolueen (E321) als hulpstof. Dit kan plaatselijke huidreacties (zoals contactdermatitis) veroorzaken of irritatie van de ogen en slijmvliezen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Enstilum.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van Enstilum bij zwangere vrouwen. Bij dierproeven waarbij calcipotriol oraal werd toegediend, zijn geen teratogene effecten gebleken, hoewel reproductietoxiciteit kon worden aangetoond (zie rubriek 5.3). In dierproeven met glucocorticoïden werd reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3), maar in een aantal epidemiologische studies (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) werden geen congenitale afwijkingen gevonden bij vrouwen die tijdens de zwangerschap met corticosteroïden werden behandeld. Het risico voor de mens is onzeker. Daarom mag Enstilum tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Borstvoeding

Betamethason gaat over in de moedermelk, maar bij therapeutische doseringen is het risico op een ongewenst effect bij de zuigeling zeer klein. Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van calcipotriol in de moedermelk. Voorzichtigheid is geboden wanneer Enstilum wordt voorgeschreven aan vrouwen die borstvoeding geven. De patiënt dient de instructie te krijgen om geen Enstilum op de borsten te gebruiken wanneer zij borstvoeding geeft.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek met ratten die orale doses calcipotriol of betamethason dipropionaat toegediend kregen, is geen vermindering van de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enstilum heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De schatting van de frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op een analyse van gegevens uit klinische onderzoeken.

De meest gemelde bijwerking tijdens behandeling zijn reacties op de toedieningsplaats.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA. De afzonderlijke bijwerkingen zijn gerangschikt op frequentie, te beginnen met de meest frequent gemelde. Per frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van afnemende ernst.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Samenvatting van de Productkenmerken

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Folliculitis
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Hypercalciëmie*
Oogaandoeningen	
Niet bekend	Wazig zien**
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Hypopigmentatie van de huid
Niet bekend	Verandering van de haarkleur***
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Rebound effect Pruritus op de toedieningsplaats Irritatie op de toedieningsplaats Pijn op de toedieningsplaats****
Niet bekend	Erytheem op de toedieningsplaats*****

* Milde hypercalciëmie is gemeld.

** Zie rubriek 4.4

*** Bij toediening op de hoofdhuid is tijdelijke verkleuring van het haar naar een gelige kleur in wit of grijs haar gemeld voor calcipotriol en betamethason combinatieproducten.

**** Brandend gevoel op de toedieningsplaats valt onder pijn op de toedieningsplaats

***** Op basis van postmarketing ervaring.

Pediatrische patiënten

Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen de veiligheidsprofielen bij volwassenen en adolescenten populaties.

Een totaal van 106 adolescenten proefpersonen werd behandeld in een open-label klinische studie.

Zie rubriek 5.1 voor verdere details over deze studie.

De volgende bijwerkingen worden beschouwd als gerelateerd aan de farmacologische klassen van respectievelijk calcipotriol en betamethason:

Calcipotriol:

Bijwerkingen zijn onder andere toedieningsplaatsreacties, pruritus, huidirritatie, branderig en prikkelend gevoel, droge huid, erytheem, uitslag, dermatitis, verergering van de psoriasis, lichtgevoeligheid en overgevoeligheidsreacties, waaronder zeer zelden voorkomende gevallen van angioedeem en gezichtsoedeem.

Systemische effecten na lokale toediening kunnen in zeer zeldzame gevallen voorkomen en hypercalciëmie of hypercalciurie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Betamethason (als dipropionaat):

Lokale huidreacties kunnen optreden na lokaal gebruik, vooral na langdurig gebruik, zoals huidatrofie, teleangiectasia, striae, folliculitis, hypertrichose, periorale dermatitis, allergische contactdermatitis, depigmentatie en colloid milia.

Als psoriasis wordt behandeld met lokale corticosteroiden bestaat het risico op het ontwikkelen van een gegeneraliseerde psoriasis pustulosa.

Systemische reacties op het gebruik van corticosteroiden zijn zeldzaam bij volwassenen, ze kunnen echter ernstig zijn. Met name na langdurige behandeling kunnen onderdrukking van de bijnierschors, cataract, infecties, effect op de glycemische controle van diabetes mellitus en een verhoogde intra-oculaire druk voorkomen. Systemische reacties komen vaker voor bij toepassing onder occlusie (plastic, huidplooien), bij toepassing op grote huidoppervlakten en bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie
Galileelaan 5/03
1210 BRUSSEL
Website: www.eenbijwerkingmelden.be

4.9 Overdosering

Het gebruik van hoeveelheden groter dan de aanbevolen dosering kan leiden tot verhoogde calciumgehalten in het serum, die zich normaliseren wanneer de behandeling wordt stopgezet. De symptomen van hypercalciëmie zijn onder andere polyurie, obstipatie, spierzwakte, verwardheid en coma.

Overmatig langdurig gebruik van lokale corticosteroiden kan onderdrukking van de bijnierschors tot gevolg hebben, hetgeen meestal omkeerbaar is. Mogelijk is symptomatische behandeling nodig.

In het geval van chronische toxiciteit moet de behandeling met corticosteroiden geleidelijk worden gestaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsoriatica. Overige antipsoriatica voor lokaal gebruik, Calcipotriol, combinatiepreparaten. ATC code: D05AX52

Werkingsmechanisme:

Enstilum schuim combineert de farmacologische effecten van calcipotriol monohydraat als een synthetische vitamine D3-analoog en betamethason dipropionaat als een synthetisch corticosteroid.

Bij psoriasis remmen vitamine D en zijn analogen de celdeling van keratinocyten en induceren zij de differentiatie van keratinocyten. Het onderliggende groeiremmende mechanisme van vitamine D in keratinocyten behelst de inductie van de groeiremmende factor transformerende groeifactor β (TGF- β) en van cycline-afhankelijke kinaseremmers, met daaruitvolgend de groeistilstand in de G1-fase van de celcyclus plus de downregulatie van de twee groeiremmende factoren early growth response-1 (EGR-1) en polo-like kinase-2 (PLK-2).

Daarbij heeft vitamine D een immunomodulerend effect, omdat het activering en differentiatie van de Th17/Th1-cellen onderdrukt, terwijl het een Th2/Treg-respons induceert.

In psoriasis onderdrukken corticosteroïden het immuunsysteem, met name pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen, waardoor T-cel activering wordt geremd. Op moleculair niveau werken corticosteroïden via de intracellulaire glucocorticoïdreceptor. De anti-inflammatoire functie werkt door de transrepressie van pro-inflammatoire transcriptiefactoren zoals de nucleaire factor κ B, activatorproteïne-1, en interferon regulatiefactor-3.

De combinatie van calcipotriol monohydraat en betamethason dipropionaat zorgt voor een groter anti-inflammatoir en groeiremmend effect dan wanneer deze middelen apart van elkaar gebruikt worden.

Farmacodynamische effecten:

Gegevens op korte termijn

De respons van de bijnierschors op ACTH werd bepaald door het serum cortisolgehalte te meten in patiënten met uitgebreide psoriasis op het lichaam en op de hoofdhuid. Zij ondergingen een behandeling met maximaal gebruik die tot 4 weken duurde. Geen van de 35 patiënten liet een verlaagd serum cortisolgehalte zien 30 of 60 minuten na de ACTH stimulatietest. Het lijkt er daarom op dat het risico op onderdrukking van de bijnierschors laag is wanneer Enstilum gedurende 4 weken wordt gebruikt op uitgebreide psoriasis vulgaris. Er was eveneens geen bewijs voor een abnormaal calciummetabolisme bij gebruik van Enstilum op uitgebreide psoriasis vulgaris gedurende 4 weken.

Gegevens op lange termijn

De bijnierrespons op ACTH stimulatie werd geëvalueerd bij volwassen proefpersonen met matige tot ernstige psoriasis vulgaris die ten minste 10% van het lichaamsoppervlak besloeg. De proefpersonen werden gerandomiseerd om tweemaal per week Enstilum of schuimvehikel te krijgen gedurende maximaal 52 weken (lange termijn onderhoudsbehandeling). Proefpersonen die een terugval doormaakten, werden gedurende 4 weken eenmaal daags behandeld met Enstilum, waarna de gerandomiseerde behandeling werd voortgezet.

De onderzoeksresultaten waren in lijn met een laag risico op bijniersuppressie bij proefpersonen met uitgebreide psoriasis (BSA 10-30%) die Enstilum tweemaal per week gebruiken en zoals beschreven voor maximaal 52 weken. In dit onderzoek was er geen klinisch relevant effect op het calciummetabolisme.

Klinische werkzaamheid:

Gegevens op korte termijn

De werkzaamheid van het eenmaal daags gebruik van Enstilum is onderzocht in drie gerandomiseerde, dubbelblinde of onderzoeker-blinde klinische studies van 4 weken. Hieraan namen meer dan 1.100 patiënten deel die leden aan psoriasis op het lichaam (in Studie Twee ook op de hoofdhuid) van ten minste milde ernst volgens de 'Physician's Global Assessment of disease severity' (PGA), waarbij ten minste 2% van het lichaamsoppervlak is aangedaan (BSA) en met een 'modified-Psoriasis Area Severity Index' (m-PASI) van ten minste 2. De PGA wordt beoordeeld d.m.v. een vijfpuntsschaal (afwezige, zeer milde, milde, matige en ernstige ziekte-ernst), gebaseerd op de gemiddelde psoriasis laesie.

Het primaire eindpunt was patiënten met 'behandelsucces' ('afwezige' of 'zeer milde' ziekte-ernst bij patiënten met tenminste matige ziekte-ernst bij studiestart, of 'afwezige' ziekte bij patiënten met milde ziekte-ernst bij studiestart), uitgaande van de PGA in week 4.

Ziektegerelateerde kenmerken bij studiestart

	Studie Een (N=426)	Studie Twee (N=302)	Studie Drie (N=376)
Ziekte-ernst bij studiestart (PGA):			
Mild	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Matig	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Ernstig	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
Gemiddeld BSA (spectrum)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
Gemiddeld m-PASI (spectrum)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Percentage patiënten met 'behandelsucces' volgens de PGA van het lichaam in Week 4

	Enstilum	Schuim- vehikel	BDP in schuim- vehikel	Calcipotriol in schuim- vehikel	Dovobet zalf	Zalf- vehikel
Studie Een	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
Studie Twee	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
Studie Drie	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

De resultaten van het primaire eindpunt 'behandelsucces' (PGA) van het lichaam in week 4 lieten zien dat Enstilum statistisch significant effectiever is dan alle comparanten. Respons werd aangetoond in alle categorieën van ziekte-ernst bij studiestart.

In Studie Twee werd het effect van Enstilum op psoriasis op de hoofdhuid onderzocht als het percentage van patiënten met 'behandelsucces' volgens de PGA van de hoofdhuid in week 4.

Percentage patiënten met 'behandelsucces' volgens de PGA van de hoofdhuid in Week 4

	Enstilum	BDP in schuimformulering	Calcipotriol in schuimformulering
Studie Twee	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilum was statistisch significant effectiever dan calcipotriol. Ook werd een hogere succesratio gemeten dan bij BDP, maar dit verschil was niet statistisch significant.

Het effect van Enstilum op jeuk en jeukgerelateerd slaapverlies werd onderzocht in Studie Een door middel van een visuele analoge schaal (VAS) lopend van 0 mm (geen jeuk/geen slaapverlies) tot 100 mm (ergst denkbare jeuk/ergst mogelijke slaapverlies). Een statistisch significant hoger aantal patiënten uit de Enstilum-groep dan uit de controlegroep bemerkte een vermindering van 70% van hun jeuk en jeukgerelateerd slaapverlies vanaf dag 3 en gedurende de behandelperiode.

Het effect van Enstilum op de levenskwaliteit werd onderzocht in Studie Een door middel van de generieke EQ-5D-5L vragenlijst en de dermatologie-specifieke DLQI vragenlijst. Een statistisch significant grotere verbetering in kwaliteit van leven bij gebruik van Enstilum werd aangetoond door DLQI vanaf week 1 en gedurende de gehele behandelperiode en door EQ-5D-5L in Week 4.

Gegevens op lange termijn

De werkzaamheid en veiligheid van de behandeling met Enstilum werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, vehikelgecontroleerde studie (Studie Vier). De proefpersonen werden gedurende 4 weken eenmaal daags behandeld met open label Enstilum en de responders werden

Samenvatting van de Productkenmerken

vervolgens gerandomiseerd om Enstilum (lange termijn onderhoudsbehandeling) of schuimvehikel tweemaal per week te ontvangen gedurende maximaal 52 weken. Proefpersonen in beide behandelarmen die een terugval ervoeren, werden gedurende 4 weken eenmaal daags met Enstilum behandeld, en degenen die reageerden, gingen vervolgens door met de gerandomiseerde behandeling.

Ziekte-gerelateerde kenmerken bij studiestart (alle gerandomiseerde proefpersonen)

	Studie Vier (N=545)
Ziekte-ernst bij studiestart (PGA)	
Mild	58 (10,6%)
Matig	447 (82,0%)
Ernstig	40 (7,3%)
Gemiddelde BSA (reikwijdte)	8,3 (1,0-38,0)
Gemiddelde m-PASI (reikwijdte)	7,8 (2,0-28,0)

Proefpersonen die een lange termijn onderhoudsbehandeling met Enstilum kregen, hadden een langere tijd tot de eerste terugval, een grotere proportie van dagen in remissie tijdens het onderzoek en minder recidieven dan proefpersonen die schuimvehikel gebruikten. Onderstaande tabel geeft een overzicht van het effect op terugval in dit onderzoek.

Samenvatting van werkzaamheid tot 52 weken van lange termijn onderhoudsbehandeling (Studie Vier)

Eindpunt	Waargenomen gegevens in het onderzoek		Statistische analyse resultaten (N=521)*	
	Lange termijn onderhouds- + terugvalbehandeling (N=256)	Vehikel- + terugvalbehandeling (N=265)	Schattingen [95% CI]	p-waarde
Primair: tijd tot eerste terugval	Mediane tijd tot eerste terugval= 56 dagen	Mediane tijd tot eerste terugval = 30 dagen	HR=0,57 [0,47; 0,69] (Reductie van 43% [31%; 53%])	p<0,001
Secundair: proportie dagen in remissie	Mediane proportie van dagen=69,3%	Mediane proportie van dagen =56,6%	DP=11% [8%;14%] (Toename van 41 [29; 53] dagen)	p<0,001
Secundair: aantal recidieven	Mediaan aantal recidieven=2,0	Mediaan aantal recidieven =3,0	RR=0,54 [0,46;0,63] (Reductie van 46% [37%; 54%])	p<0,001

*De statistische analyse vergeleek de lange termijn onderhoudsbehandeling + de terugvalbehandeling met vehikel- + terugvalbehandeling

CI: betrouwbaarheidsinterval; DP: verschil in proportie van dagen per jaar; HR: Hazard-ratio; N: aantal proefpersonen in de volledige analyse set; RR: Rate-ratio

Pediatrische patiënten

De effecten op het calciummetabolisme werden onderzocht in een ongecontroleerde, open-label, 4 weken durende studie bij 106 jongeren van 12 tot 17 jaar oud met psoriasis op de hoofdhuid en het lichaam. De proefpersonen gebruikten tot 105 g Enstilum per week. Er werden geen gevallen van hypercalciëmie en geen klinisch relevante wijzigingen van calcium in de urine gemeld.

De respons van de bijnierschors op ACTH-stimulatie werd gemeten bij een subset van 33 proefpersonen met uitgebreide plaque psoriasis waarbij minstens 20% van de hoofdhuid en 10% van het lichaamsoppervlak betrokken was. Na 4 weken behandeling met Enstilum hadden 2 proefpersonen een cortisolgehalte van ≤ 18 mcg/dl 30 minuten na ACTH-stimulatie, maar een normale respons na 60 minuten. Een derde proefpersoon had een minimale respons op de ACTH-stimulatie bij baseline, wat

resulteerde in onduidelijke resultaten na de behandeling. In geen van deze gevallen waren er enige klinische verschijnselen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Beide werkzame stoffen – calcipotriol en betamethason dipropionaat – worden na systemische blootstelling snel en grotendeels gemetaboliseerd.

Calcipotriol wordt voornamelijk uitgescheiden via de faeces (ratten en minivarkens) en betamethason dipropionaat voornamelijk via de urine (ratten en muizen). Weefsel distributiestudies met radioactief gelabeld calcipotriol en betamethason dipropionaat in ratten toonden aan dat in de lever en in de nieren het hoogste radioactiviteitsniveau ontstond.

In de HPA-as-studie werd de mate van percutane absorptie van de twee werkzame stoffen na topische toepassing van Enstilum bepaald bij patiënten met uitgebreide psoriasis vulgaris (zie rubriek 5.1). De spiegels van calcipotriol en betamethason dipropionaat waren lager dan de laagste kwantificatielimit in de meeste monsters van 35 patiënten die 4 weken lang eenmaal daags werden behandeld voor uitgebreide psoriasis op lichaam en hoofdhuid. Calcipotriol was op zeker moment in één patiënt te kwantificeren, betamethason dipropionaat in 5 patiënten en metabolieten van calcipotriol en betamethason dipropionaat konden respectievelijk in 3 en 27 patiënten worden gedetecteerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierproeven met corticosteroïden werd een reproductietoxiciteit aangetoond (gespleten verhemelte, misvormingen van het skelet). In reproductietoxiciteitsstudies bij ratten, waarbij corticosteroïden langdurig en oraal werden toegediend, werd een verlengde dracht en een verlengde en moeilijke bevalling gezien. Bovendien werd een verminderde overleving van de nakomelingen, een verlaagd gewicht en verminderde gewichtstoename waargenomen. Er was geen verminderde fertiliteit. Het is niet bekend of dit relevant is voor de mens.

Voor calcipotriol werd maternale en foetale toxiciteit bij ratten en konijnen aangetoond, indien dit oraal werd toegediend in doses van respectievelijk 54 µg/kg/dag en 12 µg/kg/dag. De foetale afwijkingen die werden gezien naast deze maternale toxiciteit waren onder andere symptomen die wijzen op onvolgroeidheid van het skelet (incomplete ossificatie van het schaambeentje en de kootbeentjes aan de voorste ledematen, en vergrote fontanellen) en een toegenomen incidentie van boventallige ribben.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Dermale carcinogeniteitsstudies met calcipotriol en betamethasondipropionaat bij muizen en orale carcinogeniteitsstudies bij ratten toonden geen bijzondere risico's aan voor de mens.

Bij een onderzoek naar lokale verdraagbaarheid bij minivarkens veroorzaakte Enstilum milde tot matig huidirritatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vloeibare paraffine
Polyoxypropyleenstearylether
All-rac- α -tocoferol

Samenvatting van de Productkenmerken

Witte vaseline
Butylhydroxytolueen (E321)
Butaan
Dimethylether

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Na eerste opening: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Waarschuwing:

Zeer licht ontvlambare aerosol.

Houder onder druk: kan barsten bij verhitting.

Beschermen tegen zonlicht.

Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.

Niet doorboren of verbranden, zelfs na gebruik.

Niet spuiten in de richting van een open vlam of andere ontstekingsbronnen.

Verwijderd houden van vonken, open vuur en andere ontstekingsbronnen. Niet roken.

Niet roken.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium bus met een polyamide-imide lak aan de binnenzijde, uitgerust met ventiel en sproeikop.

De spuitbus bevat 60 gram schuim, exclusief de hoeveelheid drijfgassen.

Verpakkingsgrootten: 60 g en 2x 60 g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE494782

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2016

Datum van laatste verlenging: 8 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap van de Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten in België: www.fagg.be.