

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enstilar 50 microgramos/g + 0,5 mg/g espuma cutánea.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

-

Composición cualitativa y cuantitativa

Un gramo de espuma cutánea contiene 50 microgramos de calcipotriol (como monohidrato) y 0,5 mg de betametasona (como dipropionato).

Excipiente(s) con efecto conocido

Butilhidroxitolueno (E321) 50 microgramos/g de espuma cutánea.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Espuma cutánea.

Tras pulverizar, se forma una espuma blanca o blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento tópico de la psoriasis vulgaris en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de brotes

Enstilar espuma debe aplicarse sobre el área afectada una vez al día. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento después de este periodo, se hará tras evaluación médica y bajo supervisión médica periódica.

Tratamiento de mantenimiento a largo plazo

Los pacientes que han respondido al tratamiento de 4 semanas con Enstilar una vez al día son adecuados para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Enstilar debe aplicarse dos veces por semana durante dos días no consecutivos en las áreas previamente afectadas por la psoriasis vulgaris. Entre aplicación y aplicación deben pasar entre 2 y 3 días sin tratamiento con Enstilar.

Si aparecen signos de recaída, se debe reiniciar el tratamiento del brote, como se describe anteriormente.

Dosis máxima

La dosis máxima diaria del medicamento no debe exceder los 15 g, es decir, un envase de 60 g debe durar al menos 4 días de tratamiento. 15 g equivalen a la cantidad administrada desde el envase cuando el pulsador se presiona totalmente durante aproximadamente 1 minuto. Una aplicación de dos segundos libera

aproximadamente 0,5 g. Como guía, 0,5 g de espuma deben cubrir un área de piel que corresponde aproximadamente a la superficie de la mano de un adulto.

Si además de Enstilar se emplean otros medicamentos tópicos que contienen calcipotriol, la dosis total de todos los productos conteniendo calcipotriol no debe exceder de 15 g al día.

El área total de superficie corporal tratada no debe ser superior a un 30 %.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave o trastornos hepáticos graves.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y en adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles en adolescentes de 12 a 17 años de edad están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso cutáneo.

El envase debe agitarse durante unos segundos antes de usar. Enstilar debe aplicarse mediante pulverización manteniendo el envase a una distancia de al menos 3 cm de la piel. La espuma puede pulverizarse manteniendo el envase en cualquier posición excepto horizontalmente.

Enstilar debe pulverizarse directamente sobre cada área de piel afectada y masajearse suavemente.

Si se usa en el cuero cabelludo, Enstilar debe pulverizarse en la palma de la mano y luego aplicarse en las áreas afectadas del cuero cabelludo con la punta del dedo. En el prospecto se incluyen instrucciones para lavar el cabello.

Las manos deben lavarse después de usar el medicamento (a menos que Enstilar se utilice para tratar las manos) para evitar el contacto accidental con otras partes del cuerpo así como la absorción involuntaria de medicamento a través de las manos. Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. No se recomienda ducharse o bañarse inmediatamente después de la aplicación del medicamento. Deje que la espuma permanezca en el cuero cabelludo y/o la piel durante la noche o durante el día.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enstilar está contraindicado en psoriasis eritrodérmica y pustular.

Debido al contenido en calcipotriol, Este medicamento está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio (ver sección 4.4).

Debido al contenido en corticosteroide, Enstilar está contraindicado en las siguientes situaciones si se producen en el área de tratamiento: lesiones víricas de la piel (por ejemplo herpes o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras y heridas (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el sistema endocrino:

Las reacciones adversas debidas al tratamiento sistémico con corticosteroides, tales como la supresión corticosuprarrenal o la alteración en el control de la glucemia en la diabetes mellitus, pueden producirse también durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su absorción sistémica.

Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides (ver sección 4.8).

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Efectos sobre el metabolismo del calcio:

Debido al contenido de calcipotriol en Enstilar, puede producirse hipercalcemia. Los niveles séricos de calcio se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando no se excede la dosis máxima diaria de Enstilar (15 g) (ver sección 4.2).

Reacciones adversas locales:

Dado que este medicamento contiene un esteroide potente del grupo III, debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides aplicados en la misma área de tratamiento.

La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas.

Debe instruirse al paciente para un correcto uso del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas así como la absorción involuntaria de medicamento a través de las manos.

Infecciones concomitantes de la piel:

Si las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con antimicrobianos. Sin embargo, si la infección empeorase, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse (ver sección 4.3).

Interrupción del tratamiento:

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de efectos rebote cuando se interrumpe el tratamiento. Por tanto, debe continuar la supervisión médica durante el periodo post-tratamiento.

Empleo a largo plazo:

El empleo de corticosteroides a largo plazo puede incrementar el riesgo de reacciones adversas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide (ver sección 4.8).

Situación no evaluada:

No hay experiencia con el empleo de este medicamento en psoriasis guttata.

Exposición UV:

Durante el tratamiento con Enstilar, se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz natural o artificial. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación UV si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los posibles riesgos (ver sección 5.3).

Reacciones adversas a excipientes:

Enstilar puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con Enstilar.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de este medicamento en mujeres embarazadas. Cuando se administra por vía oral en animales, los estudios con calcipotriol no han mostrado efectos teratogénicos, aunque han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los estudios con glucocorticoides realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3), aunque varios estudios epidemiológicos (menos de 300 resultados de embarazos) no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de madres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse Enstilar cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos.

Lactancia

Betametasona se excreta en la leche materna pero el riesgo de un efecto adverso en el lactante es muy bajo con dosis terapéuticas. No se dispone de información relativa a la excreción de calcipotriol en la leche materna. Se debe tener precaución al prescribir Enstilar a mujeres en periodo de lactancia. Debe instruirse a la paciente para que no se aplique el medicamento en los pechos durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o betametasona dipropionato no han mostrado alteraciones en la fertilidad de los machos y las hembras (ver sección 5.3). No hay datos de fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en el análisis conjunto de los datos obtenidos de ensayos clínicos.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son reacciones en el lugar de aplicación.

Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA, enumerándose las reacciones adversas individuales empezando por las más frecuentemente notificadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Foliculitis
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Hipercalcemia*
Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida	Visión borrosa**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Hipopigmentación de la piel
Frecuencia no conocida	Cambios del color del pelo***
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Efecto rebote Prurito en el lugar de aplicación Irritación en el lugar de aplicación Dolor en el lugar de aplicación****

* Se ha observado hipercalcemia leve.

** Ver sección 4.4.

*** Se ha notificado para productos que contienen calcipotriol y betametasona en combinación, un cambio transitorio del color del pelo en el lugar de aplicación del cuero cabelludo, a un color amarillento en el pelo blanco o gris.

**** Dolor en el lugar de aplicación incluye quemazón en el lugar de aplicación.

Población pediátrica

No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre los perfiles de seguridad de las poblaciones de adultos y adolescentes. Un total de 106 sujetos adolescentes fueron tratados en un ensayo clínico abierto. Ver sección 5.1 para más detalles sobre este ensayo.

Las reacciones adversas siguientes se consideran relacionadas con los grupos farmacológicos de calcipotriol y betametasona, respectivamente:

Calcipotriol:

Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y picor, sequedad cutánea, eritema, rash, dermatitis, empeoramiento de la psoriasis, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad incluyendo casos muy raros de angioedema y de edema facial.

En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos tras el uso tópico causando hipercalcemia o hipercalciuria (ver sección 4.4).

Betametasona (como dipropionato):

Pueden producirse reacciones locales tras administración tópica, especialmente durante tratamientos prolongados, incluyendo atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertrichosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloide miliar.

Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de psoriasis pustular generalizada.

Las reacciones sistémicas debidas a la administración tópica de corticosteroides son raras en adultos, sin embargo pueden ser graves. Puede producirse supresión corticosuprarrenal, cataratas, infecciones, alteración en el control de la glucemia en la diabetes mellitus e incremento de la presión intraocular, especialmente tras un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia cuando se aplica bajo oclusión (plástico, pliegues cutáneos), cuando se aplica en zonas extensas de la piel y durante tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

El empleo de dosis superiores a la recomendada puede ocasionar una elevación del calcio sérico, que se normaliza al interrumpir el tratamiento. Los síntomas de la hipercalcemia incluyen poliuria, constipación, debilidad muscular, confusión y coma.

El empleo prolongado y excesivo de corticosteroides tópicos puede dar lugar a una supresión corticosuprarrenal, que habitualmente es reversible. El tratamiento sintomático puede estar indicado.

En caso de toxicidad crónica, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse gradualmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsoriásicos. Otros antipsoriásicos para uso tópico, Calcipotriol, combinaciones. Código ATC: D05AX52.

Mecanismo de acción

Enstilar espuma combina los efectos farmacológicos del calcipotriol hidrato, un análogo sintético de la vitamina D3, y la betametasona dipropionato, un corticosteroide sintético.

En psoriasis, la vitamina D y sus análogos actúan principalmente inhibiendo la proliferación e induciendo la diferenciación de los queratinocitos. El mecanismo antiproliferativo subyacente de la vitamina D en los queratinocitos implica la inducción del factor de inhibición de crecimiento transformando el factor de crecimiento β , y de los inhibidores de la quinasa ciclina dependientes, con la subsiguiente disminución del crecimiento en la fase G1 del ciclo celular, además de una desactivación de los dos factores de proliferación, factor de respuesta de crecimiento temprano-1 y polo quinasa-2.

Además, la vitamina D tiene un efecto inmunomodulador, inhibiendo la activación y la diferenciación de las células Th17/Th1 induciendo al mismo tiempo una respuesta Th2/Treg.

En psoriasis, los corticosteroides inhiben el sistema inmune, especialmente las quimiocinas y citoquinas proinflamatorias, inhibiendo de este modo la activación de las células T. A nivel molecular, los corticosteroides actúan vía el receptor glucocorticoide intracelular y la función antiinflamatoria se debe a la trans-inhibición de los factores de transcripción proinflamatorios tales como el factor nuclear κ B, proteína activadora 1 y el factor 3 regulador del interferón.

En combinación, el calcipotriol monohidrato y la betametasona dipropionato promueven un efecto antiinflamatorio y antiproliferativo superior a los de cada uno de los componentes por separado.

Efectos farmacodinámicos

Datos a corto plazo

En condiciones de uso máximas, se determinó la respuesta suprarrenal a la ACTH mediante la determinación de los niveles séricos de cortisol, en sujetos con psoriasis extensa en cuerpo y cuero cabelludo tratados durante 4 semanas. Ninguno de los 35 sujetos experimentó un descenso de los niveles de cortisol en suero a los 30 o 60 minutos de la estimulación con ACTH. Por lo tanto, parece que para Enstilar el riesgo de supresión corticosuprarrenal es bajo cuando se aplica en psoriasis vulgaris extensa durante 4 semanas. De forma similar, no hubo indicios de un metabolismo del calcio anómalo tras la aplicación de Enstilar en psoriasis vulgaris extensa durante 4 semanas.

Datos a largo plazo

Se evaluó la respuesta suprarrenal al estímulo con ACTH en sujetos adultos con psoriasis vulgaris de moderada a grave que afectaba al menos al 10% de la superficie corporal. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir Enstilar o vehículo en espuma dos veces por semana durante 52 semanas (tratamiento de mantenimiento a largo plazo). Los sujetos que experimentaron una recaída fueron tratados con Enstilar una vez al día durante 4 semanas, y luego continuaron el tratamiento aleatorio.

Los resultados del ensayo mostraron un riesgo bajo de supresión suprarrenal en sujetos con psoriasis extensa (ASC 10-30%) que usan Enstilar dos veces a la semana como se ha indicado hasta 52 semanas. No hubo ningún efecto clínicamente relevante en el metabolismo del calcio en este ensayo.

Eficacia clínica y seguridad

Datos a corto plazo

La eficacia del empleo de Enstilar una vez al día se ha estudiado en tres ensayos clínicos doble-ciego o ciego para el investigador, aleatorizados, de 4 semanas de duración, que incluyeron más de 1.100 sujetos con psoriasis en el cuerpo (también en el cuero cabelludo en el Ensayo Dos) de intensidad por lo menos leve de acuerdo con la Valoración Global del Médico de la gravedad de la enfermedad (PGA), afectando por lo menos al 2% del área de superficie corporal (ASC) y con un Índice de Gravedad y Extensión de la Psoriasis modificado (m-PASI) de al menos de 2. La valoración global del médico se realiza utilizando una escala de 5 puntos (blanqueo, enfermedad muy leve, leve, moderada y grave) basado en el promedio de lesiones psoriásicas.

El criterio de respuesta primario fue sujetos con ‘éxito del tratamiento’ (‘blanqueo’ o ‘enfermedad muy leve’ para sujetos con enfermedad al menos moderada al inicio, o ‘blanqueo’ para sujetos con enfermedad leve al inicio) de acuerdo con la PGA en la Semana 4.

Características basales relacionadas con la enfermedad

	Ensayo Uno (N=426)	Ensayo Dos (N=302)	Ensayo Tres (N=376)
Gravedad de la enfermedad al inicio (PGA):			
Leve	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Moderada	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Grave	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
ASC media (rango)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
m-PASI medio (rango)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Porcentaje de sujetos con ‘éxito del tratamiento’ de acuerdo con la PGA del cuerpo en la Semana 4

	Enstilar	Vehículo de la espuma	BDP en el vehículo de la espuma	Calcipotriol en el vehículo de la espuma	Daivobet Pomada	Vehículo de la pomada
Ensayo Uno	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
Ensayo Dos	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
Ensayo Tres	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Los resultados del criterio de respuesta primario ‘éxito del tratamiento’ (PGA) del cuerpo en la Semana 4 mostraron que Enstilar es de forma estadísticamente significativa más eficaz que todos los comparadores incluidos y se observaron respuestas en todas las categorías de gravedad de la enfermedad basal.

En el Ensayo Dos, se investigó el efecto de Enstilar sobre la psoriasis del cuero cabelludo como el porcentaje de sujetos con ‘éxito del tratamiento’ de acuerdo con la PGA del cuero cabelludo en la Semana 4.

Porcentaje de sujetos con ‘éxito del tratamiento’ de acuerdo con la PGA del cuero cabelludo en la Semana 4

	Enstilar	BDP en el vehículo de la espuma	Calcipotriol en el vehículo de la espuma
Ensayo Dos	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilar fue de forma estadísticamente significativa más eficaz que calcipotriol y también se asoció con un porcentaje superior de éxito del tratamiento que BDP, pero esta comparación no alcanzó significación estadística.

El efecto de Enstilar sobre el prurito y la pérdida de sueño relacionada con el prurito se investigó en el Ensayo Uno empleando una escala visual analógica (EVA) que iba desde 0 mm (no prurito/no pérdida de sueño en ningún momento) hasta 100 mm (el peor prurito que puedas imaginar/la peor pérdida de sueño posible). Un número de sujetos superior de forma estadísticamente significativa en el grupo de Enstilar, comparado con el vehículo, alcanzó una reducción del 70% del prurito y de la pérdida de sueño relacionada con el prurito desde el Día 3 y a lo largo de todo el periodo de tratamiento.

El efecto de Enstilar sobre la calidad de vida se investigó en el Ensayo Uno empleando el cuestionario EQ-5D-5L genérico y el cuestionario DLQI específico en dermatología. Se demostró una mejora de la calidad de vida superior de forma estadísticamente significativa en favor de Enstilar, para DLQI desde la Semana 1 y a lo largo del periodo de tratamiento y para EQ-5D-5L en la Semana 4.

Datos a largo plazo

La eficacia y seguridad del tratamiento con Enstilar se investigaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con vehículo (Ensayo Cuatro). Los sujetos fueron tratados una vez al día con Enstilar en abierto durante 4 semanas y los que respondieron fueron aleatorizados a recibir Enstilar (tratamiento de mantenimiento a largo plazo) o vehículo en espuma dos veces por semana hasta las 52 semanas. Los sujetos que experimentaron una recaída en cualquier brazo del ensayo fueron tratados una vez al día con Enstilar durante 4 semanas, y los que respondieron continuaron con el tratamiento al que habían sido aleatorizados.

Características basales relacionadas con la enfermedad (todos los sujetos aleatorizados)

	Ensayo Cuatro (N=545)
Gravedad de la enfermedad al inicio (PGA):	
• Leve	58 (10,6%)
• Moderada	447 (82,0%)
• Grave	40 (7,3%)
ASC media (rango)	8,3 (1,0-38,0)
m-PASI medio (rango)	7,8 (2,0-28,0)

En los pacientes del grupo del tratamiento de mantenimiento a largo plazo con Enstilar se prolongó el tiempo hasta la primera recaída, aumentó la proporción de días en remisión durante el ensayo, y hubo menos recaídas que en el grupo de pacientes tratados con vehículo. La tabla adjunta abajo presenta el resumen de la eficacia observada durante este ensayo sobre las recaídas.

Resumen de eficacia del tratamiento de mantenimiento hasta la semana 52 (Ensayo Cuatro)

Variable	Datos observados en el ensayo		Resultados del análisis estadístico (N = 521)*	
	Tratamiento de mantenimiento a largo plazo + tratamiento de recaídas (N=256)	Vehículo + tratamiento de recaídas (N=265)	Estimaciones [IC 95%]	p-valor
Principal: Tiempo hasta la primera recaída	Mediana de tiempo hasta la primera recaída = 56 días	Mediana de tiempo hasta la primera recaída = 30 días	HR=0,57 [0,47; 0,69] (Reducción del 43% [31%; 53%])	<0,001
Secundaria: Proporción de días en remisión	Mediana de proporción de días = 69,3%	Mediana de proporción de días = 56,6%	DP=11% [8%;14%] (Aumento en 41 [29; 53] días)	<0,001
Secundaria: Número de recaídas	Mediana de número de recaídas = 2,0	Mediana de número de recaídas = 3,0	RR=0,54 [0,46; 0,63] (Reducción del 46% [37%; 54%])	<0,001

*El análisis estadístico comparó el tratamiento de mantenimiento a largo plazo + tratamiento de recaídas con el Vehículo + tratamiento de recaídas.

IC: Intervalo de confianza; DP: Diferencia en proporción de días por año; HR: Hazard-ratio; N: número de sujetos en el conjunto completo del análisis; RR: Rate-ratio

Población pediátrica

Se investigaron los efectos sobre el metabolismo del calcio en un ensayo abierto, no controlado, de cuatro semanas, en 106 adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis en el cuero cabelludo y el cuerpo. Los

pacientes emplearon hasta 105 g de Enstilar a la semana. No se notificaron casos de hipercalcemia ni cambios clínicamente relevantes del calcio en orina. Se determinó la respuesta adrenal al estímulo con ACTH en un subgrupo de 33 pacientes con psoriasis en placas extensa, que afectaba al menos al 20% del cuero cabelludo y al 10% de la superficie corporal. Después de 4 semanas de tratamiento con Enstilar, 2 pacientes mostraron un nivel de cortisol ≤ 18 mcg/dL a los 30 minutos tras la estimulación con ACTH, pero tuvieron una respuesta normal a los 60 minutos. Un tercer paciente tuvo una respuesta mínima de cortisol a la prueba de estimulación con corticotropina (ACTH) al inicio del estudio, lo que supuso que los resultados no fueran concluyentes después del tratamiento. Ninguno de estos casos tuvo manifestaciones clínicas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la exposición sistémica, ambas sustancias activas – calcipotriol y betametasona dipropionato – se metabolizan de forma amplia y rápida.

Calcipotriol se excreta principalmente en heces (ratas y cerdos enanos) y betametasona dipropionato en orina (ratas y ratones). En ratas, los estudios de distribución tisular llevados a cabo con calcipotriol y betametasona dipropionato marcados radiactivamente mostraron que el mayor nivel de radiactividad se encontraba en hígado y riñones.

El grado de absorción percutánea de ambas sustancias activas tras la aplicación tópica de Enstilar se determinó en el ensayo del eje HPA en sujetos con psoriasis vulgaris extensa (ver sección 5.1). Calcipotriol y betametasona dipropionato estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación en la mayoría de las muestras de 35 pacientes tratados una vez al día durante 4 semanas para psoriasis extensa que abarcaba el cuerpo y el cuero cabelludo. Calcipotriol se cuantificó en algún momento de determinación en 1 sujeto, betametasona dipropionato en 5 sujetos y se detectaron metabolitos de calcipotriol y betametasona dipropionato en 3 y en 27 sujetos, respectivamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con corticosteroides llevados a cabo en animales han evidenciado toxicidad para la reproducción (fisura palatina, malformaciones esqueléticas). Los estudios de toxicidad para la reproducción con la administración oral a largo plazo de corticosteroides a ratas, evidenciaron una gestación prolongada y un parto difícil y prolongado. Además, se observó una reducción en la supervivencia de la camada, en el peso corporal y en la evolución del incremento del peso corporal. No se produjeron alteraciones de la fertilidad. Se desconoce la relevancia en humanos.

Calcipotriol ha mostrado toxicidad maternal y fetal en ratas y conejos cuando se administra por vía oral a dosis de 54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, respectivamente. Las anomalías fetales observadas concomitantemente con la toxicidad maternal incluyeron signos indicativos de inmadurez esquelética (osificación incompleta de los huesos púbicos y de las falanges de las extremidades anteriores, y fontanelas hipertrofiadas) y una incidencia incrementada de costillas supernumerarias.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Un estudio de carcinogénesis dérmica con calcipotriol llevado a cabo en ratones y un estudio de carcinogénesis oral en ratas no mostraron riesgos especiales para los seres humanos.

Estudios de foto(co)carcinogénesis en ratones sugieren que calcipotriol puede incrementar el efecto de la radiación UV para inducir tumores cutáneos.

Un estudio de carcinogénesis dérmica en ratones y un estudio de carcinogénesis oral en ratas no mostrarán riesgos especiales de la betametasona dipropionato para los seres humanos.

En un estudio de tolerancia local llevado a cabo en cerdos enanos, Enstilar causó irritación de la piel de leve a moderada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parafina líquida
Polioxipropilén estearil éter
Todo-rac- α -tocoferol
Vaselina blanca
Butilhidroxitolueno (E321)
Butano
Dimetiléter

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Precaución:

Aerosol extremadamente inflamable.

Envase a presión: Puede explotar si se calienta.

Proteger de la luz solar.

No exponer a temperaturas superiores a 50°C.

No perforar ni quemar, incluso si está vacío.

No pulverizar sobre una llama directa u otra fuente de ignición.

Mantener alejado de chispas, llamas directas y otras fuentes de ignición.

No fumar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de aluminio con una laca interna de poliamida-imida, equipado con un pulsador y una válvula continua.

El envase contiene 60 g de espuma, sin considerar la cantidad correspondiente a los propelentes.

Tamaños de envase: 60 g y 2 x 60 g.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LEO Pharma A/S

Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2020