Enstilar 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Schaum zur Anwendung auf der Haut

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Schaum zur Anwendung auf der Haut enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Butylhydroxytoluol (E321) 50 Mikrogramm/g Schaum zur Anwendung auf der Haut

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Schaum zur Anwendung auf der Haut

Nach dem Sprühen bildet sich ein weißer bis cremefarbiger Schaum.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung von Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Enstilar Schaum soll einmal täglich auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen werden. Die empfohlene Anwendungsdauer beträgt 4 Wochen.

Die tägliche Maximaldosis von Enstilar soll 15 g nicht überschreiten, eine 60 g Sprühdose soll für mindestens 4 Tage reichen. 15 g entspricht der Menge, die abgegeben wird, wenn der Sprühkopf ungefähr eine Minute lang vollständig gedrückt wird. Eine 2 Sekunden Anwendung setzt ungefähr 0,5 g frei. Hinweis: 0,5 g Schaum bedecken einen Hautabschnitt, der etwa der Fläche einer erwachsenen Hand entspricht.

Bei der Anwendung von anderen topischen Arzneimitteln zusätzlich zu Enstilar, die Calcipotriol enthalten, soll die Gesamtdosis aller Calcipotriol-haltigen Arzneimittel 15 g am Tag nicht überschreiten.

Die zu behandelnde Hautfläche soll 30% der Körperoberfläche nicht überschreiten.

Spezielle Patientengruppen

Nieren- und Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enstilar Schaum bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Lebererkrankungen wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enstilar Schaum bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Die Sprühdose soll vor Gebrauch geschüttelt werden. Enstilar soll mit einem Abstand von 3 cm von der Haut aufgesprüht werden. Beim Sprühen kann die Dose in jede Ausrichtung gehalten werden, außer waagrecht.

Enstilar soll direkt auf jede betroffene Hautstelle aufgesprüht und sanft eingerieben werden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung von Enstilar gewaschen werden (außer Enstilar wird zur Behandlung der Hände benutzt), um eine versehentliche Übertragung auf andere Stellen des Körpers zu vermeiden. Eine Anwendung unter Okklusivverbänden soll vermieden werden, da dies die systemische Resorption der Kortikosteroide erhöht. Es wird empfohlen, nicht unmittelbar nach der Anwendung von Enstilar zu duschen oder zu baden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Enstilar ist kontraindiziert bei erythrodermischer und pustulöser Psoriasis.

Enstilar enthält Calcipotriol und ist deshalb bei Patienten mit bekannten Störungen des Kalziumstoffwechsels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des enthaltenen Kortikosteroids ist Enstilar kontraindiziert bei folgenden Voraussetzungen im Behandlungsfeld: Virusbedingten Hautläsionen (z. B. Herpes, Varizellen), mykotischen oder bakteriellen Hautinfektionen, parasitären Infektionen, Hauterkrankungen als Folge von Tuberkulose, perioraler Dermatitis, Hautatrophien, Striae distensae, erhöhter Fragilität der Hautgefäße, Ichthyose, Akne vulgaris, Akne Rosacea, Rosacea, Ulzera und Wunden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einfluss auf das Hormonsystem:

Bedingt durch systemische Resorption können auch nach topischer Anwendung Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer systemischen Kortikoidbehandlung beobachtet wurden, auftreten, wie z. B. adrenokortikale Suppression oder Beeinflussung der metabolischen Kontrolle eines Diabetes mellitus.

Eine Anwendung unter Okklusivverbänden ist zu vermeiden, da dies die systemische Resorption der Kortikosteroide erhöht. Die Anwendung auf großen Flächen geschädigter Haut, auf Schleimhäuten oder in Hautfalten soll vermieden werden, da dies die systemische Resorption von Kortikosteroiden steigert (siehe Abschnitt 4.8).

Einfluss auf den Kalzium-Metabolismus:

Aufgrund des Gehaltes an Calcipotriol in Enstilar kann eine Hyperkalzämie auftreten. Nach Absetzen der Behandlung normalisiert sich der Serumkalziumspiegel. Das Risiko einer Hyperkalzämie ist minimal, wenn die maximale Tagesdosis von Enstilar (15 g) nicht überschritten wird (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale unerwünschte Reaktionen:

Enstilar enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3 und eine gleichzeitige Behandlung der gleichen Behandlungsfläche mit anderen Steroiden muss vermieden werden.

Die Haut im Gesicht und an den Genitalien reagiert sehr empfindlich auf Kortikosteroide. Das Arzneimittel soll nicht auf diesen Stellen angewendet werden.

Der Patient muss über die korrekte Anwendung des Arzneimittels aufgeklärt werden, um das Auftragen oder ein versehentliches Übertragen auf Gesicht, Mund oder Augen zu vermeiden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden, um eine versehentliche Übertragung auf diese Stellen zu vermeiden.

Gleichzeitig auftretende Hautinfektionen:

Beim Auftreten sekundärer Infektionen von Hautläsionen ist eine antibakterielle Therapie einzuleiten. Tritt dennoch eine Verschlechterung der Infektion auf, ist die Behandlung mit Kortikosteroiden abzubrechen (siehe Abschnitt 4.3).

Absetzen der Behandlung:

Bei der Psoriasis-Behandlung mit topischen Kortikosteroiden besteht das Risiko eines "Rebound- Effekts" nach Beendigung der Behandlung. Daher soll die medizinische Überwachung auch in der Zeit nach der Behandlung fortgeführt werden.

Langzeitanwendung:

Bei Langzeitanwendung von Kortikosteroiden besteht ein erhöhtes Risiko für lokale und systemische Nebenwirkungen. Falls Nebenwirkungen aufgrund der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden auftreten, soll die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ungeprüfte Anwendung:

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Enstilar bei Psoriasis guttata vor.

UV-Bestrahlung:

Während der Behandlung mit Enstilar soll der Arzt den Patienten darauf hinweisen, übermäßige natürliche oder künstliche Sonnenbestrahlung zu beschränken bzw. zu vermeiden. Topisches Calcipotriol soll nur dann zusammen mit UV-Bestrahlung angewendet werden, wenn nach sorgfältiger Abwägung durch Arzt und Patient der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.3).

Nebenwirkungen aufgrund von Hilfsstoffen:

Enstilar enthält Butylhydroxytoluol (E321) als Hilfsstoff, das örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) oder Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien mit Enstilar zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Über die Anwendung von Enstilar bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Bei oraler Gabe zeigten Tierstudien mit Calcipotriol keine teratogenen Effekte, jedoch wurde Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Glukokortikoiden zeigten zwar eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3); eine Anzahl epidemiologischer Studien (weniger als 300 Ausgänge von Schwangerschaften) ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für das Auftreten von kongenitalen Anomalien bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unklar. Daher soll Enstilar während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit:

Betamethason geht in die Muttermilch über, aber in therapeutischen Dosen erscheinen Nebenwirkungen beim Säugling unwahrscheinlich. Zum Übergang von Calcipotriol in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Enstilar soll stillenden Frauen mit Vorsicht verschrieben werden. Die Patientin soll angewiesen werden, Enstilar während der Stillperiode nicht auf die Brust aufzutragen.

Fertilität:

Die orale Gabe von Calcipotriol oder Betamethasondipropionat zeigte in Studien mit Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enstilar hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung sind Reaktionen am Anwendungsort.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA System Organklassen (SOC) aufgeführt, wobei die einzelnen Ne-

benwirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der am häufigsten berichteten Nebenwirkung, aufgelistet werden. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, <1/100)
Selten (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich ≥ 1/1.000, <1/100	Follikulitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich ≥ 1/1.000, <1/100	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich ≥ 1/1.000, <1/100	Hyperkalzämie*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich ≥ 1/1.000, <1/100	Hypopigmentierung der Haut
Nicht bekannt	Änderungen der Haarfarbe**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich ≥ 1/1.000, <1/100	Rebound Effekt Pruritus am Verabreichungsort Irritationen am Verabreichungsort

* leichte Hyperkalzämie wurde beobachtet

** Bei Kombinationsprodukten mit Calcipotriol und Betamethason wurde von vorübergehender Farbveränderung bei weißem oder grauem Haar an der Anwendungsstelle hin zu gelblich berichtet.

Die folgenden Nebenwirkungen werden den pharmakologischen Klassen Calcipotriol bzw. Betamethason zugeordnet:

Calcipotriol:

Zu den Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Applikationsstelle, Pruritus, Hautirritationen, Brennen und Stechen, trockene Haut, Erythem, Hautausschlag, Dermatitis, Verschlechterung der Psoriasis, Photosensibilität und Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich in sehr seltenen Fällen Angio- und Gesichts-Ödem.

Sehr selten können nach topischer Anwendung systemische Effekte, die zu einer Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie führen, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Betamethason (als Dipropionat):

Nach topischer Anwendung können lokale Reaktionen auftreten, besonders bei längerer Anwendung. Diese beinhalten Hautatrophie, Teleangiektasien, Striae, Follikulitis, Hypertrichose, periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Depigmentierung und Kolloidmilium.

Bei der Behandlung von Psoriasis mit topischen Kortikosteroiden besteht zudem das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis.

Systemische Reaktionen nach topischer Kortikosteroid-Anwendung sind bei Erwachsenen selten, können jedoch schwerwiegend sein. Insbesondere nach Langzeitbehandlung können adrenokortikale Suppression, Katarakt, Infektionen, ein Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellage und erhöhter Augeninnendruck auftreten. Systemische Reaktionen treten häufiger bei der Anwendung unter Okklusion (Plastikfolie, Hautfalten), bei großflächiger Anwendung und bei Langzeitbehandlung auf (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung beim
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
1200 Wien,
Österreich,
Fax: + 43 (0) 50 555 36207,
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Anwendung von mehr als der empfohlenen Dosis kann zu einem erhöhten Serumkalziumspiegel füh-

ren, welcher sich nach Absetzen der Behandlung normalisiert. Die Symptome einer Hyperkalzämie beinhalten Polyurie, Obstipation, Muskelschwäche, Verwirrtheit und Koma.
Extrem lange Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann zu einer adrenokortikalen Suppression führen, die meist reversibel ist. In solchen Fällen ist eine symptomatische Behandlung indiziert.
Bei Auftreten von chronischer Toxizität ist die Kortikosteroid-Behandlung schrittweise zu beenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antipsoriatika. Andere Antipsoriatika zur topischen Anwendung, Calcipotriol, Kombinationen.
ATC-Code: D05AX52

Wirkungsmechanismus:
Enstilar Schaum kombiniert die pharmakologischen Wirkungen von Calcipotriol Monohydrat als synthetisches Vitamin D_3 Derivat und Betamethason Dipropionat als synthetisches Kortikosteroid.
Bei Psoriasis wirken Vitamin D und seine Derivate hauptsächlich durch die Hemmung der Keratinozytenproliferation und durch die Induktion der Keratozytendifferenzierung. Der zugrundeliegende wachstumshemmende Mechanismus von Vitamin D in Keratinozyten beinhaltet die Induktion des wachstumshemmenden Faktors TGF-ß (transforming growth factor beta) und des Zyklin-abhängigen Kinase Inhibitors mit anschließenden Wachstumsstopp in der G1 Phase des Zellzyklus und Down-Regulierung der Proliferationsfaktoren EGR-1 (early growth response-1) und PLK-2 (polo-like-kinase-2).
Vitamin D hat zusätzlich einen immunomodulatorischen Effekt und unterdrückt die Aktivierung und Differenzierung von Th17/Th1 Zellen bei gleichzeitiger Induktion einer TH2/Treg Antwort.
Kortikosteroide unterdrücken bei Psoriasis das Immunsystem, insbesondere die pro- inflammatorischen Zytokine und Chemokine, und hemmen so die Aktivierung von T-Zellen. Auf molekularer Ebene wirken Kortikosteroide mittels intrazellulären Glukokortikoid-Rezeptor und die inflammatorische Funktion kommt durch die Transrepression pro-inflammatorischer Transkriptionsfaktoren wie Nuclear factor κB, Activator protein-1 und Interferon regulatory protein-3 zustande.
In Kombination entfalten Calcipotriol Monohydrat und Betamethason Dipropionat größere entzündungshemmende und wachstumshemmende Wirkungen als jede Komponente alleine.

Pharmakodynamik:
Unter Bedingungen mit maximaler Anwendung bei Probanden mit ausgedehnter Psoriasis auf dem Körper und der Kopfhaut, die bis zu 4 Wochen behandelt wurden, wurde die adrenale Antwort auf ACTH durch eine Messung des Kortison-Levels bestimmt. Keiner der 35 Probanden hatte 30-60 Minuten nach ACTH Stimulation erniedrigte Kortisonwerte im Blutserum. Daher scheint das Risiko einer hypophysäradrenalen Unterdrückung niedrig zu sein, wenn Enstilar bei ausgedehnter Psoriasis vulgaris für 4 Wochen angewendet wird. Ebenso gab es keinen Hinweis auf einen abnormalen Kalziummetabolismus als Folge der Anwendung von Enstilar für 4 Wochen bei ausgedehnter Psoriasis vulgaris.

Klinische Wirksamkeit:
Die Wirksamkeit von Enstilar bei einmal täglichen Anwendung wurde in drei randomisierten, doppelblinden oder Investigator-blinden Studien während 4 Wochen untersucht, mit über 1100 Probanden mit Psoriasis am Körper (in Studie 2 auch Kopfhaut), mit mindestens leichtem Schweregrad gemäß Physician's Global Assessment of disease severity (PGA), mit mindestens 2% der betroffenen Körperoberfläche (BSA; body surface area) und mit einem m-PASI Wert (modified psoriasis area severity index) von mindestens 2. Die generelle Einstufung durch den Arzt erfolgte mittels einer 5-Stufen Skala (keine, fast keine, leichte, mittelschwere, schwere). Der m-PASI Wert ist eine zusammengesetzte Punktezahl, welche den Schweregrad (Hautrötung, Schuppung, Verhärtung) und die betroffene Körperregion (Gesicht und Hautfalten ausgeschlossen) beschreibt.
Die Anzahl der Patienten in jeder der drei Studien und die Anzahl der randomisierten Patienten jeder Behandlungsgruppe sind in der unten stehenden Tabelle aufgeführt.
Der primäre Endpunkt war Probanden mit „Behandlungserfolg" („keine", oder „fast keine" bei Probanden mit mindestens mittelschwerer Erkrankung zu Beginn der Behandlung (Baseline), „keine" für Probanden mit leichter Erkrankung zu Beginn der Behandlung) gemäß PGA nach Woche 4.

Krankheitsbezogene Basischarakteristika

	Studie 1 (N=426)	***Studie 2 (N=302)***	***Studie 3 (N=376)***
Baseline Schweregrad (PGA)			
Leicht	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
Mittelschwer	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Schwer	42 (9,9%)	31 (10,3)	21 (5,6%)
Ø Körperoberfläche (Bereich)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
Ø m-PASI (Bereich)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Anteil Probanden mit "Behandlungserfolg" gemäß PGA am Körper nach Woche 4.

	Enstilar	***Vehikel-***	***BDP in Vehikel-***	***Calcipotriol in Ve-***	***Daivobet***	***Vehikelsalbe***

		schaum	schaum	hikelschaum	Salbe	
Studie 1	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
Studie 2	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
Studie 3	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Die Ergebnisse des primären Endpunkts "Behandlungserfolg" (PGA) am Körper nach 4 Wochen zeigten, dass Enstilar signifikant stärker wirksam als alle in die Studie einbezogenen Vergleichssubstanzen war. Ein Ansprechen wurde in allen Kategorien der Erfassung des Ausgangsschweregrads der Erkrankung beobachtet.

In Studie 2 wurde die Wirkung von Enstilar auf die Psoriasis der Kopfhaut, bestimmt als Anteil der Probanden mit einem "Behandlungserfolg" gemäß PGA an der Kopfhaut nach 4 Wochen, untersucht.

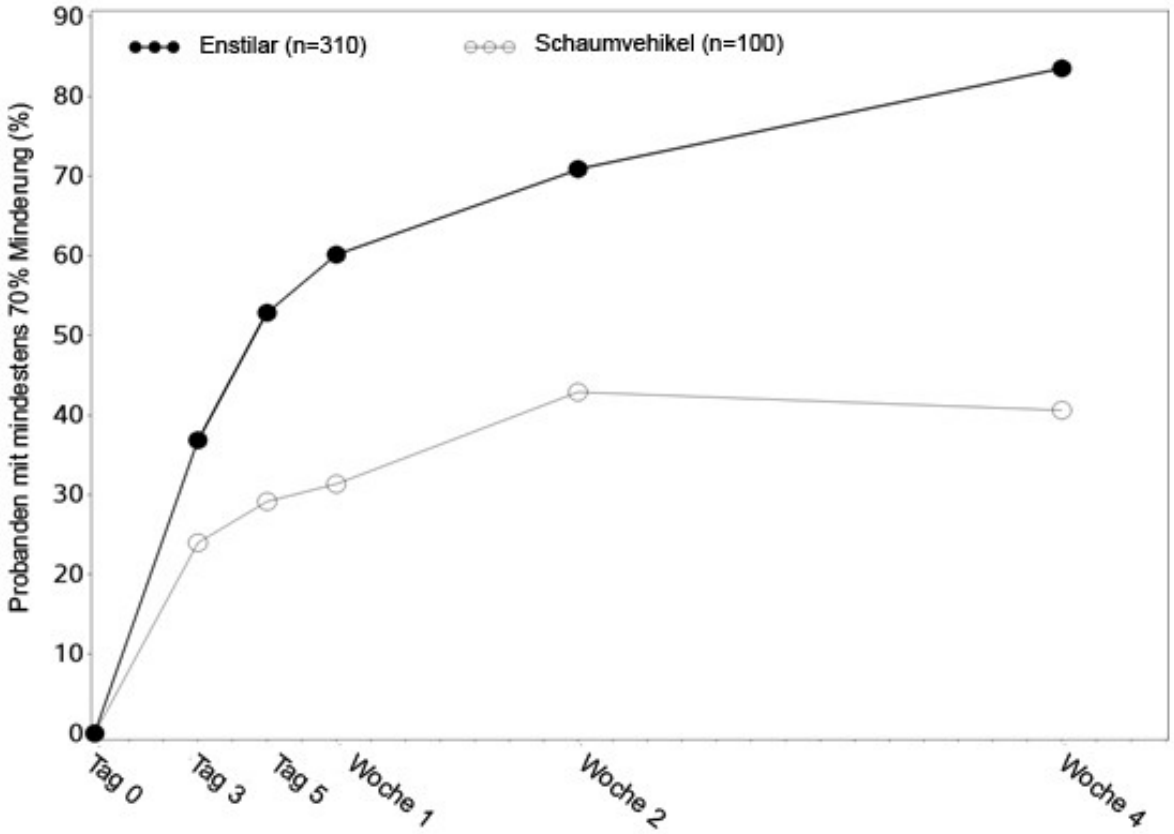
Anteil der Probanden mit einem "Behandlungserfolg" gemäß PGA der Kopfhaut nach 4 Wochen.

	Enstilar	BDP in Vehikelschaum	Calcipotriol in Vehikelschaum
Studie 2	(N=100) 53.0%	(N=101) 47.5%	(N=101) 35.6%

Enstilar war statistisch signifikant stärker wirksam als Calcipotriol. Außerdem ging Enstilar auch mit einer höheren Behandlungserfolgsrate als BDP einher. Dieser Vergleich erreichte allerdings keine statistische Signifikanz.

Die Wirkung der einmal täglichen Anwendung von Enstilar auf Juckreiz und juckreizbedingte Schlafstörungen wurde in Studie 1 mittels einer visuellen Analogskala (VAS) mit einem Bereich von 0 mm (überhaupt kein Juckreiz/keine Schlafstörungen) bis 100 mm (schlimmster vorstellbarer Juckreiz/schlimmste Schlafstörungen) untersucht. Verglichen mit Vehikel erreichte eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Probanden in der Enstilar-Gruppe eine 70%ige Minderung des Juckreizes und der juckreizbedingten Schlafstörungen ab Tag 3 und während der ganzen Behandlungsdauer.

Anteil der Patienten, die in Studie 1 eine Minderung des Juckreizes um mindestens 70% gegenüber dem Ausgangswert erreichten (Probanden, die bei Studienbeginn über Juckreiz berichteten)



Der Einfluss von Enstilar auf die Lebensqualität wurde in Studie 1 mittels des generischen EQ-5D-5L Fragebogens und des dermatologischen DLQI Fragebogens untersucht. Der DLQI Fragebogen dokumentierte statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Lebensqualität zugunsten Enstilar ab Woche 1 und während der gesamten Behandlungsdauer, und der EQ-5D-5L Fragebogen in Woche 4.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach systemischer Exposition werden beide Wirkstoffe – Calcipotriol und Betamethason Dipropionat – rasch und umfassend metabolisiert.

Calcipotriol wird hauptsächlich über den Kot (Ratten und Miniaturschweine) und Betamethasondipropionat hauptsächlich über den Urin (Ratten und Mäuse) ausgeschieden. Studien zur Gewebsverteilung mit radioaktiv markiertem Calcipotriol bzw. Betamethasondipropionat an Ratten ergaben, dass in Nieren und Leber der höchste Grad an Radioaktivität vorlag.

Das Ausmaß der perkutanen Absorption der beiden Wirkstoffe nach topischer Anwendung von Enstilar wurde in der Studie zur HPA-Achse bei Probanden mit großflächiger Psoriasis vulgaris bestimmt (siehe Abschnitt 5.1). Die Konzentrationen von Calcipotriol und Betamethasondipropionat lagen in den meisten Proben von 35 Patienten, deren großflächige Psoriasis an Körper und Kopfhaut für 4 Wochen einmal täglicher behandelt wurde, unterhalb der unteren Nachweisgrenze. Zu einigen Zeitpunkten waren Calcipotriol bei einem Probanden, Betamethasondipropionat bei fünf Probanden und Metaboliten von Calcipotriol und Betamethasondipropionat bei drei bzw. 27 Probanden nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen zeigten Kortikosteroide eine Reproduktionstoxizität (Kiefer-Gaumenspalte, Skelettdeformierung). In Langzeitstudien zur Reproduktionstoxizität nach oraler Kortikosteroidgabe kam es bei Ratten zu verlängerter Gestation sowie verlängerter und erschwerter Geburt. Weiterhin waren eine erhöhte Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen, ein verringertes Geburtsgewicht und eine verminderte Gewichtszunahme zu beobachten. Die Fertilität blieb unbeeinflusst. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist ungeklärt.

Calcipotriol hat nach oraler Gabe in Dosen von 54 µg/kg/Tag bzw. 12 µg/kg/Tag bei Ratten bzw. Kaninchen maternale und fötale Toxizität gezeigt. Die unter maternaler Toxizität beobachteten fötalen Abnormitäten umfassten Anzeichen einer Unreife des Skeletts (unvollständige Ossifikation der Schambeine und der Phalangen der Vordergliedmaßen sowie weite Fontanellen) und vermehrtes Auftreten überzähliger Rippen.

Die geschätzte systemische Exposition nach topischer Anwendung von Enstilar bei Patienten mit Psoriasis ist vernachlässigbar im Vergleich zu den Calcipotriol Konzentrationen bei den oralen In- vivo-Studien und es gibt kein nennenswertes Fortpflanzungsrisiko beim Menschen, die eine therapeutische Enstilar Exposition erhalten.

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Genotoxizität weisen die nicht-klinischen Daten auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin.

Eine dermale Karzinogenitätsstudie mit Calcipotriol an Mäusen und eine orale Karzinogenitätsstudie an Ratten ergaben keine besondere Gefährdung des Menschen.

Photo-(Co-)Karzinogenitätsstudien bei Mäusen deuten darauf hin, dass Calcipotriol die tumorinduzierende Wirkung von UV-Strahlung auf die Haut erhöhen kann.

Eine dermale Karzinogenitätsstudie an Mäusen und eine orale Karzinogenitätsstudie an Ratten ergaben keine besondere Gefährdung des Menschen durch Betamethasondipropionat.

In einer Studie zur lokalen Verträglichkeit an Minischweinen rief Enstilar leichte bis mittelschwere Hautreizungen hervor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dickflüssiges Paraffin
α-Hydro-ω-octadecyloxypoly(oxypropylen)-11
all-rac-alpha-Tocopherol (Ph. Eur)
weißes Vaselin
Butylhydroxytoluol (E321)
Butan
Dimethylether

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach Anbruch: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Warnhinweis:

Extrem entzündbares Aerosol.
Behälter steht unter Druck: Kann bei Erwärmung platzen.
Vor Sonnenlicht schützen.
Setzen Sie die Sprühdose keiner Temperatur über 50 °C aus.

Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen, auch nicht nach dem Gebrauch. Nicht in eine offene Flamme oder andere Zündquelle sprühen.
Halten Sie Sprühdose fern von Funken, offenen Flammen oder anderen Zündquellen.
Nicht Rauchen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumdose mit einem Polyamidimid-Innenlack, ausgestattet mit einem Regelventil und einem Spühkopf.
Eine Sprühdose enthält 60 g Schaum (Treibmittel nicht eingeschlossen).
Packungsgrößen: 60 g, 2 x 60 g
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

8. Zulassungsnummer

136938

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.