

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enstilar 50 mikrog/g + 0,5 mg/g ihovahto

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 gramma ihovahtoa sisältää 50 mikrogrammaa kalsipotriolia (monohydraattina) ja 0,5 mg beetametasonia (dipropionaattina).

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Butyylihydroksitolueeni (E321) 50 mikrog/g ihovahto.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Ihovahto.

Sumutteesta muodostuu valkoinen tai luonnonvalkoinen vaahto.

Vaahto on ulkonäöltään laajentumaton vaahto, joka menee vähitellen kasaan sumuttamisen jälkeen.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Psoriaasin (*psoriasis vulgaris*) paikallinen hoito aikuisilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Pahenemisvaiheiden hoito*

Enstilar-vaahtoa levitetään psoriaasiläiskille kerran päivässä. Suositeltava hoidon kesto on 4 viikkoa. Hoidon jatkaminen tai uudelleen aloittaminen tulee tehdä lääketieteellisen arvion jälkeen ja säännöllisessä seurannassa.

##### *Ylläpitohoito*

Ylläpitohoitoon soveltuvat potilaat, jotka ovat saaneet vasteen 4 viikon hoitojaksolla kerran päivässä annosteltaessa.

Enstilar-vaahtoa levitetään kaksi kertaa viikossa ihoalueille, joilla on ollut psoriaasiläiskiä.

Annostelujen välillä tulee olla 2–3 päivää, jolloin Enstilar-vaahtoa ei käytetä. Mikäli oireet pahenevat tulee siirtyä pahenemisvaiheiden hoidon mukaiseen annosteluun.

##### *Enimmäisannos*

Enstilar-vaahtoon päivittäinen enimmäisannos ei saa ylittää 15 grammaa. Yksi 60 gramman pullo riittää vähintään 4 hoitopäivän ajan. 15 grammaa vastaa määrää, jonka saa pullosta pidettäessä suutinta täysin pohjassa noin minuutin ajan. Kahden sekunnin painallus vastaa 0,5 g vaahtoa. 0,5 g vaahtoa riittää kattamaan noin aikuisen käden pinta-alaa vastaavan ihoalueen.

Jos samanaikaisesti käytetään muita paikallisia kalsipotriolia sisältäviä valmisteita Enstilar-valmisteen lisäksi, päivittäin käytettävä kalsipotrioli-valmisteiden kokonaismäärä ei saa ylittää 15 g.

Hoidettava ihoalue saa olla korkeintaan 30 % kehon pinta-alasta.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Enstilar-vaahdon tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan toimintahäiriö.

#### *Pediatriset potilaat*

Enstilar-vaahdon tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot 12–17 vuotiaista lapsista on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

### Antotapa

Iholle.

Pulloa pitää ravistaa muutaman sekunnin ajan ennen käyttöä. Enstilar-valmiste suihkutetaan iholle pitämällä pullo vähintään 3 cm etäisyydellä ihosta. Vaahto voidaan suihkuttaa pitämällä pulloa missä tahansa asennossa paitsi vaakatasossa.

Enstilar-vahto levitetään suoraan vaurioituneelle ihoalueelle ja hierotaan kevyesti. Käytettäessä hiuspohjaan Enstilar-vahto suihkutetaan kämmenelle ja levitetään hoidettavalle alueelle sormin. Ohjeet hiustenpesuun on annettu pakkausselosteessa.

Kädet pitää pestä Enstilar-vaahdon käytön jälkeen (paitsi jos Enstilar-vaahtoa käytetään käsien hoitoon), jottei valmistetta joudu vahingossa muualle kehoon sekä vältetään lääkkeen tahaton imeytyminen käsistä. Käyttöä okklusiositeen alla pitää välttää, koska se lisää kortikosteroidin systeemistä imeytymistä. Suihkua tai kylpyä pitää välttää heti Enstilar-vaahdon levittämisen jälkeen. Anna vaahdon vaikuttaa hiuspohjassa ja/tai iholla yön tai päivän ajan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Enstilar on vasta-aiheinen erythrodermisen ja pustulaarisen psoriaasin hoidossa.

Enstilar-vaahdon sisältämän kalsipotriolin vuoksi, Enstilar on vasta-aiheinen potilailla, joilla on seerumin kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä (ks. kohta 4.4).

Enstilar-vaahdon sisältämän kortikosteroidin vuoksi Enstilar on vasta-aiheinen mikäli hoidettavalla ihoalueella esiintyy seuraavia: virusperäisiä ihovaurioita (esim. herpes tai vesirokko), ihon sieni- tai bakteeritulehdus, loisinfektio, tuberkuloosiin liittyvää ihon oireilua, perioraalinen dermatiitti, ihoatrofiaa, arpjuovia, ihon pintaverisuonten haurautta, iktyoosi, akne, ruusufinni, haavaumia tai haavoja (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Vaikutukset umpieritykseen:

Johtuen valmisteiden systeemisestä imeytymisestä iholta, paikallisessa kortikosteroidihoidossa voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin annettaessa kortikosteroideja systeemisesti. Tällaisia haittavaikutuksia ovat lisämunuaisten kuorikerroksen suppressio ja huonontunut diabeteksen hoitotasapaino.

Käyttöä okklusiositeen alla pitää välttää, koska tämä lisää kortikosteroidin systeemistä imeytymistä. Käyttöä laajoilla vahingoittuneilla ihoalueilla, limakalvoilla tai ihopoimuissa pitää välttää, koska tämä lisää kortikosteroidien systeemistä imeytymistä (ks. kohta 4.8.).

#### Näköhäiriö

Systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy näön hämärtyminen kaltaisia oireita tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava

silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

#### Vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan:

Enstilar-vaahdon sisältämä kalsipotrioli saattaa aiheuttaa hyperkalsemiaa. Seerumin kalsiumpitoisuus normalisoituu, kun hoito keskeytetään. Hyperkalsemian riski on vähäinen, kun Enstilar-vaahdon päivittäistä enimmäisannosta (15 g) ei ylitetä (ks. kohta 4.2).

#### Paikalliset haitat:

Enstilar sisältää vahvaa ryhmän III steroidia ja samanaikaista hoitoa muilla steroideilla samalla hoitoalueella pitää välttää.

Kasvojen ja sukupuolielinten iho on hyvin herkkä kortikosteroideille. Valmistetta ei saa käyttää näillä ihoalueilla.

Potilaalle pitää neuvoa lääkevalmisteen oikea käyttö, jotta vältetään valmisteen joutuminen kasvoille, suuhun ja silmiin. Kädet pitää pestä joka käyttökerran jälkeen, jotta valmistetta ei joudu näille alueille sekä vältetään lääkkeen tahaton imeytyminen käsistä.

#### Samanaikaiset ihoinfektiot:

Sekundäärisesti tulehtuneet ihottumaläiskät pitää hoitaa antimikrobilääkkeellä. Kortikosteroidihoito pitää lopettaa, jos infektio pahenee (ks. kohta 4.3).

#### Hoidon keskeyttäminen:

Psoriaasin paikallisen kortikosteroidihoidon keskeytys saattaa aiheuttaa oireiden palaamista takaisin entistä voimakkaampina (rebound-vaikutus). Siksi hoidon jälkeinen seuranta on suositeltavaa.

#### Pitkäaikainen käyttö:

Kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö saattaa lisätä paikallisten ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Hoito pitää keskeyttää, jos pitkäaikaiskäyttöön liittyviä haittavaikutuksia ilmenee (ks. kohta 4.8).

#### Käyttö, jota ei ole arvioitu:

Enstilar-vaahdon käytöstä ei ole kokemusta *psoriasis guttatan* hoidossa.

#### Apuaineiden aiheuttamat haittavaikutukset:

Enstilar sisältää apuaineena butyylihydroksiitolueneita (E321), joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Enstilar-valmisteella.

### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Enstilar-vaahdon käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Kalsipotriolilla ei ole eläinkokeissa osoitettu teratogeenisiä vaikutuksia, kun kalsipotriolia annettiin eläimille suun kautta. Näissä eläinkokeissa kalsipotriolilla on kuitenkin osoitettu olevan lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Glukokortikoideilla on eläinkokeissa osoitettu olevan lisääntymistoksisuutta. (ks. kohta 5.3.), mutta useat epidemiologiset tutkimukset (alle 300 raskauden lopputuloksesta) eivät ole osoittaneet synnyttäisiä epämuodostumia lapsilla, joiden äitejä on raskauden aikana hoidettu kortikosteroideilla. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole varmuutta. Siksi Enstilar-vaahtoa tulisi raskauden aikana käyttää ainoastaan, kun oletettu hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

#### Imetys

Beetametasoni erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta haittavaikutusvaara lapselle on hyvin pieni, kun käytetään ohjeen mukaista annostusta. Ei tiedetä, erittykö kalsipotrioli ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta pitää noudattaa, kun määrätään Enstilar-vaahtoa imettäville naisille. Potilasta tulee neuvoa, ettei Enstilar-vaahtoa pidä käyttää rinnan iholla imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annettiin kalsipotriolia tai beetametasonidipropionaattia suun kautta, ei havaittu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Tutkimustietoa vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Enstilar-vaahdolla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Arvio haittavaikutusten esiintymistiheyksistä perustuu kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tulosten analyysiin.

Yleisimmät hoidon aikana ilmoitetut haittavaikutukset ovat hoidettavan ihoalueen reaktioita. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan ja yksittäiset haittavaikutukset on lueteltu yleisyysjärjestyksessä yleisimmistä alkaen. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Infektiot</b>	
Melko harvinainen $\geq 1/1000, < 1/100$	Folikuliitti
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen $\geq 1/1000, < 1/100$	Yliherkkyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Hyperkalsemia*
<b>Silmät</b>	
Tuntematon	Näön hämärtyminen**

<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Ihon hypopigmentaatio
Tuntematon	Hiusten värjäytyminen***
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Rebound-vaikutus Ihottuma hoidettavalla ihoalueella Ärsytys hoidettavalla ihoalueella Kipu hoidettavalla ihoalueella****
Tuntematon	Punoitusta hoidettavalla alueella*****

\* Lievää hyperkalsemiaa on havaittu.

\*\* Ks. myös kohta 4.4

\*\*\* Käytettäessä hiuspohjaan ohimenevää valkoisen tai harmaan tukan värjäytymistä kellertäväksi antopaikassa on raportoitu kalsipotriolin ja beetametasonin yhdistelmävalmisteilla.

\*\*\*\* Kipu hoidettavalla ihoalueella sisältää myös hoidettavan ihoalueen kuumotuksen.

\*\*\*\*\* Markkinoille tulon jälkeisten tietojen perusteella.

Seuraavat haittavaikutukset katsotaan liittyvän kalsipotriolin ja beetametasonin luokiteltuihin haittavaikutuksiin:

#### Pediatriset potilaat

Aikuisten ja nuorten turvallisuusprofiilien välillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja. Yhdessä avoimessa kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin yhteensä 106 nuorta. Lisätietoja tästä tutkimuksesta kohdassa 5.1.

#### Kalsipotrioli:

Haittavaikutuksia ovat hoidettavan ihoalueen reaktiot, kutina, ihon ärsytys, kuumotuksen ja pistelyn tunne iholla, kuiva iho, eryteema, ihottuma, dermatiitti, psoriaasioireiden lisääntyminen, valoherkkyys- ja yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien hyvin harvoin angioedeema ja kasvojen turvotus.

Systeemisiä vaikutuksia saattaa hyvin harvoin esiintyä paikallisen käytön jälkeen. Näitä ovat hyperkalsemia tai kalsiumin erittyminen virtsaan (ks. kohta 4.4.)

#### Beetametasoni (dipropionaattina):

Erityisesti pitkäaikaisen paikallisen käytön seurauksena voi esiintyä ihon paikallisia reaktioita, kuten ihon atrofiaa, telangiektasioita, ihojuovia (stria), folliculiittia, liiallista karvankasvua, perioraalista dermatiittia, allergista kontaktidermatiittia, depigmentaatiota ja *milium colloidalis*-muutoksia. Kun psoriaasia hoidetaan paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla, yleistyneen pustulaarisen psoriaasin puhkeaminen on mahdollista.

Paikallisesta käytöstä johtuvat systeemiset vaikutukset ovat aikuisilla harvinaisia, joskin ne saattavat olla vakavia. Erityisesti pitkäaikaisen hoidon jälkeen saattaa esiintyä lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoimintaa, kaihi, infektioita, huonontunut diabeteksen hoitotasapaino ja silmänpaineen nousua. Systeemisiä vaikutuksia esiintyy useammin, kun valmistetta on käytetty okklusion alla (muovi, ihopoimu), laajoille ihoalueille ja pitkäaikaisena hoitona (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Annostussuosituksen ylittäminen voi nostaa seerumin kalsiumpitoisuutta, joka laskee hoidon lopettamisen jälkeen. Hyperkalsemian oireita ovat polyuria, ummetus, lihasten heikkous, sekavuus ja kooma.

Liiallinen pitkäaikainen paikallinen kortikosteroidien käyttö voi aiheuttaa lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoimintaa, joka on tavallisesti palautuvaa. Oireiden mukainen hoito on tarpeen.

Kun kyseessä on krooninen toksisuus, kortikosteroidihoito täytyy lopettaa asteittain.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psoriaasilääkkeet, muut ulkoisesti käytettävät psoriaasilääkkeet, kalsipotrioli, yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: D05AX52.

Vaikutusmekanismi:

Enstilar-vahto on valmiste, jossa yhdistyvät kalsipotriolihydraatin, joka on synteettinen D<sub>3</sub>-vitamiinia lanogi sekä beetametasonidipropionaatin, joka on synteettinen kortikosteroidi, farmakologiset vaikutukset.

Psoriaasin hoidossa D-vitamiini ja sen analogit hillitsevät keratinosyyttien liiallista solujakautumista ja stimuloivat keratinosyyttien erilaistumista. D-vitamiinin keratinosyyttien solujakautumista estävä vaikutusmekanismi perustuu kasvutekijä-β estäjän sekä sykliini-riippuvan kinaasin estäjän induktioon. Tämä aiheuttaa solun kasvun pysähtymisen solusyklin G1-vaiheessa ja lisäksi alassäätlee kahta solunjakautumistekijää (early growth response-1 ja polo-like kinase-2).

Lisäksi D-vitamiinilla on immunomoduloiva vaikutus: D-vitamiini suppressoi Th17/Th1 solujen aktivaatiota sekä erilaistumista ja indusoi Th2/Treg vastetta.

Psoriaasin hoidossa kortikosteroidit heikentävät immuunivastetta, erityisesti tulehdusta edistäviä sytokiineja ja kemokiineja, siten estäen T-solujen aktivaation. Molekyyalitasolla kortikosteroidit vaikuttavat solunsisäisen glukokortikoidireseptorin välityksellä ja anti-inflammatorinen vaikutus johtuu tulehdusta edistävien transkriptiotekijöiden kuten NF-kappa B:n, aktivaattoriproteiini 1:n ja interferonia säätelevän tekijä 3:n transrepressiosta.

Yhdistelmähoitona kalsipotriolimonoahydraatti ja beetametasonidipropionaatti saavat aikaan paremman anti-inflammatorisen ja antiproliferatiivisen vaikutuksen kuin kumpikaan ainoana hoitona käytettynä.

Farmakodynaamiset vaikutukset:

*Tutkimustieto lyhyen aikavälin käytöstä*

Potilaita, joilla oli laaja-alainen psoriaasi vartalolla ja päänahassa, hoidettiin 4 viikon ajan maksimikäytön olosuhteissa ja lisämunuaisen kuorikerroksen vaste ACTH-hormoniin määritettiin seerumin kortisolipitoisuuksista.

Kenelläkään 35 potilaasta ei todettu seerumin kortisolipitoisuuden alentumista 30 tai 60 minuuttia ACTH-stimulaation jälkeen. Kun Enstilar-vaahtoa käytetään laaja-alaisen psoriaasin (*psoriasis vulgaris*) hoidossa 4 viikon ajan, vaikuttaa riski lisämunuaiskuoren toiminnan vähenemiseen pieneltä. Myöskään kalsiumaineenvaihdunnassa ei havaittu poikkeavaa Enstilar-vaahdon käytön seurauksena, kun laaja-alaista psoriaasia (*psoriasis vulgaris*) hoidettiin 4 viikon ajan.

*Tutkimustieto pitkän aikavälin käytöstä*

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH-hormoniin arvioitiin aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea psoriaasi kattaen vähintään 10 % kehon pinta-alasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan Enstilar- tai plasebo-vaahtoa 2 kertaa viikossa enintään 52 viikkoa (ylläpitohoito). Potilaita joiden psoriaasi-ihottuma paheni hoidettiin Enstilar-vaahdolla kerran päivässä 4 viikon ajan, jonka jälkeen satunnaistettua hoitoa jatkettiin.

Tutkimustulokset ovat yhtenevät lisämunuaiskuoren toiminnan vähenemisen pienen riskin suhteen laaja-alaista psoriaasia (BSA 10-30%) sairastavilla potilailla, jotka käyttävät Enstilar-vaahtoa kaksi kertaa viikossa korkeintaan 52 viikkoa. Tässä tutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kalsiumin aineenvaihduntaan.

#### Kliininen teho:

##### *Tutkimustieto lyhyen aikavälin käytöstä*

Kerran päivässä käytettävän Enstilar-vaahdon tehoa on tutkittu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tai tutkijoiden osalta sokkoutetussa, 4 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin on osallistunut yli 1100 tutkimushenkilöä, joilla on psoriaasi vartalolla (myös päänahassa Trial Two-tutkimuksessa). Tutkimushenkilöiden psoriaasi on vaikeusasteeltaan vähintään lievä ”Physician’s Global Assessment of disease severity”(PGA) -luokituksen mukaan, kattaen vähintään 2 % kehon pinta-alasta (body surface area, BSA), ja m-PASI (modified Psoriasis Area Severity Index)-arvo vähintään 2. PGA-luokittelu tehdään käyttäen 5-portaista asteikkoa (oireeton, erittäin lievä, lievä, keskivaikea, vaikea) keskimääräisen psoriaasiläiskän perusteella. Ensisijainen päätetapahtuma olivat potilaat, joilla saavutettiin ”onnistunut hoitotulos” (”oireeton”tai ”melkein oireeton” potilailla, joilla oli vähintään keskivaikea sairaus lähtövaiheessa tai ”oireeton” potilailla, joilla oli lievä sairaus lähtövaiheessa) PGA:n mukaisesti viikolla 4.

#### **Lähtötilanteen muuttujat**

	<b>Trial One- tutkimus (N=426)</b>	<b>Trial Two- tutkimus (N=302)</b>	<b>Trial Three- tutkimus (N=376)</b>
<b>Sairauden vaikeusaste lähtövaiheessa (PGA):</b>			
<b>Lievä</b>	65 (15,3 %)	41 (13,6 %)	63 (16,8 %)
<b>Keskivaikea</b>	319 (74,9 %)	230 (76,2 %)	292 (77,7 %)
<b>Vaikea</b>	42 (9,9 %)	31 (10,3 %)	21 (5,6 %)
<b>Keskiarvo BSA (vaihteluväli)</b>	7,5 % (2-30 %)	7,1 % (2-28 %)	7,5 % (2-30 %)
<b>Keskiarvo m-PASI (vaihteluväli)</b>	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

#### **Potilaiden hoidon onnistumisen osuudet prosentteina vartalon PGA:n mukaisesti (PGA of the body) viikon 4 kohdalla.**

	<b>Enstilar</b>	<b>Vaahto- pohja</b>	<b>BDP vaahto- pohjassa</b>	<b>Kalsipotrioli vaahto- pohjassa</b>	<b>Daivobet voide</b>	<b>Voidepohja</b>
<b>Trial One- tutkimus</b>	(N=323) 53,3 %	(N=103) 4,8 %	–	–	–	–
<b>Trial Two- tutkimus</b>	(N=100) 45,0 %	–	(N=101) 30,7 %	(N=101) 14,9 %	–	–
<b>Trial Three- tutkimus</b>	(N=141) 54,6 %	(N=49) 6,1 %	–	–	(N=135) 43,0 %	(N=51) 7,8 %

Tulokset ensisijaiselle päätetapahtumalle, ”onnistunut hoito” (PGA) vartalon osalta viikon 4 kohdalla, osoittivat Enstilar-vaahdon tilastollisesti merkittävästi tehokkaammaksi kuin kaikki vertailussa käytetyt valmisteet ja vaste havaittiin kaikilla lähtötilanteessa määritetyillä sairauden vaikeusastetta kuvaavilla muuttujilla.

Trial Two-tutkimuksessa, Enstilar-vaahdon tehoa päänahan psoriaasiin tutkittiin potilaiden hoidon onnistumisen prosenttiosuuksilla päänahan PGA:n mukaisesti viikon 4 kohdalla.

**Potilaiden hoidon onnistumisen osuudet prosentteina päänahan PGA:n mukaisesti (PGA of the scalp) viikon 4 kohdalla.**

	<b>Enstilar</b>	<b>BDP vaahtopohjassa</b>	<b>Kalsipotrioli vaahtopohjassa</b>
<b>Trial Two-tutkimus</b>	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilar oli tilastollisesti merkittävästi tehokkaampi verrattuna kalsipotrioliin ja yhdistettiin suurempaan hoidon onnistumiseen kuin BDP, mutta tämä ero ei ollut tilastollisesti merkittävä.

Enstilar-valmisteen tehoa kutinaan ja kutinaan liittyviin unihäiriöihin tutkittiin (Trial One-tutkimus) käyttäen visuaalianalogiasteikkoa (visual analog scale, VAS) nollassa (ei kutinaa/ei unihäiriötä) sataan mm (pahin mahdollinen kutina/pahin mahdollinen unihäiriö). Tilastollisesti merkittävästi suurempi määrä potilaita Enstilar-ryhmästä verrattuna vaahtopohjaa saaneeseen ryhmään koki 70 % vähemmän kutinaa ja kutinasta johtuvia unihäiriöitä päivästä 3 lähtien ja läpi koko hoidon ajan.

Enstilar-valmisteen vaikutusta elämänlaatuun tutkittiin Trial One-tutkimuksessa käyttäen yleistä EQ-5D-5L -kyselylomaketta ja dermatologisesti spesifistä DLQI -kyselylomaketta. Enstilar-vaahdon käytön aikana havaittiin tilastollisesti merkittävä elämänlaadun paraneminen mitattuna DLQI:lla viikosta 1 alkaen ja jatkuen koko hoitajakson ajan sekä EQ-5D-5L-kyselylomakkeella viikolla 4.

*Tutkimustieto pitkän aikavälin käytöstä*

Enstilar-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (Trial Four). Potilaita hoidettiin avoimessa vaiheessa Enstilar-vaahdolla kerran päivässä 4 viikon ajan. Hoitovasteen saaneet potilaat satunnaistettiin saamaan Enstilar-vaahtoa (ylläpitohoito) tai plasebo-vaahtoa kaksi kertaa viikossa korkeintaan 52 viikkoa. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat joiden psoriaasi-ihottuma paheni hoidettiin Enstilar-vaahdolla kerran päivässä 4 viikon ajan, jonka jälkeen satunnaistettua hoitoa jatkettiin.

**Lähtötilanteen muuttujat (kaikki satunnaistetut potilaat)**

	<b>Trial Four-tutkimus (N=545)</b>
Sairauden vaikeusaste lähtövaiheessa (PGA)	
Lievä	58 (10.6%)
Keskivaikea	447 (82.0%)
Vaikea	40 (7.3%)
Keskiarvo BSA (vaihteluväli)	8.3 (1.0-38.0)
Keskiarvo m-PASI (vaihteluväli)	7.8 (2.0-28.0)

Ylläpito-hoidossa Enstilar-vaahdolla hoidetuilla potilailla aika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen oli pidempi ja pahenemisvaiheita oli vähemmän kuin potilailla joita hoidettiin plasebo-vaahdolla. Alla oleva taulukko esittää yhteenvetona tutkimuksessa havaitut vaikutukset pahenemisvaiheisiin.

**Yhteenveto ylläpito-hoidosta korkeintaan 52 viikon ajan (Trial Four)**

<b>Pääte tapahtuma</b>	<b>Tutkimusdata</b>		<b>Tilastollinen analyysi (N=521)*</b>	
	<b>Ylläpitohoito + pahenemisvaiheiden hoito (N=256)</b>	<b>Plasebo + pahenemisvaiheiden hoito (N=265)</b>	<b>Arvio [95% CI]</b>	<b>p-arvo</b>



<b>Ensisijainen: Aika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen</b>	Mediaaniaika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen =56 päivää	Mediaaniaika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen =30 päivää	HR=0.57 [0.47; 0.69] (43% vähentymisen [31%; 53%])	p<0.001
<b>Toissijainen: Oireettomien päivien osuus</b>	Päivien osuus, mediaani=69.3%	Päivien osuus, mediaani=56.6%	DP=11% [8%;14%] (41 päivän lisäys [29; 53])	p<0.001
<b>Toissijainen: Pahenemisvaiheiden määrä</b>	Pahenemisvaiheiden määrä, mediaani=2.0	Pahenemisvaiheiden määrä, mediaani =3.0	RR=0.54 [0.46;0.63] (46% vähentymisen [37%; 54%])	p<0.001

\*Tilastollisessa analyysissä verrattiin ylläpitohoito+pahenemisvaiheiden hoitoa plasebo+pahenemisvaiheiden hoitoon

CI: Luottamusväli; DP: Ero päivien osuudessa vuodessa; HR: Riskitiheyksien suhde; N: Potilaiden määrä; RR: Ilmaantumistiheyksien suhde

### Pediatriiset potilaat

Vaikutuksia kalsiumin aineenvaihduntaan selvitettiin kontrolloimattomassa avoimessa 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 106 iältään 12–17 vuotiasta nuorta, joilla oli hiuspohjan ja vartalon psoriasis ja jotka käyttivät Enstilar-vaahtoa enintään 105 g/viikko. Hyperkalsemiaa tai kliinisesti merkittäviä muutoksia virtsan kalsiumarvoissa ei raportoitu.

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH-hormoniin mitattiin 33 tutkimuspotilaalta, joilla oli laaja-alainen plakkipsoriaasi kattaen vähintään 20 % hiuspohjan pinta-alasta ja 10 % vartalon ihon pinta-alasta. 4 viikon Enstilar-hoidon jälkeen 2 tutkimushenkilön kortisolitaso oli ≤ 18 mikrog/dl 30 minuuttia ACTH-hormonin annon jälkeen, mutta vaste oli normaali 60 minuutin kuluttua. Yhden tutkimushenkilön lähtötason kortisolivaste ACTH-kokeessa oli minimaalinen, mistä syystä hoidon jälkeen tehdyn ACTH-kokeen tulkinta oli epävarma. Missään näistä tapauksista ei esiintynyt kliinisiä oireita.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Systeemisen altistumisen jälkeen, molemmat vaikuttavat aineet – kalsipotrioli ja beetametasonidipropionaatti – metaboloituvat nopeasti ja laaja-alaisesti.

Pääasiallisesti kalsipotrioli poistuu elimistöstä ulosteen mukana (rotat ja minipossut) ja beetametasonidipropionaatti poistuu virtsan mukana (rotat ja hiiret). Tutkittaessa lääkeaineiden jakautumista kudoksiin rotilla käyttäen radioleimattua kalsipotriolia ja beetametasonidipropionaattia voitiin osoittaa, että korkeimmat radioaktiivisuuspitoisuudet olivat munuaisissa ja maksassa.

Molempien vaikuttavien aineiden perkutaanisen imeytymisen määrää on tutkittu Enstilar-vaahdon paikallisen käytön jälkeen HPA-akselin tutkimuksessa potilailla, joilla on laaja-alainen *psoriasis vulgaris* (ks. kohta 5.1). Kalsipotriolin ja beetametasonidipropionaatin määrät olivat alle alemman määrittäjärajan useimmissa näytteissä 35 hoidetusta potilaasta, jotka saivat hoitoa kerran päivässä 4 viikon ajan laaja-alaiseen kehon tai päänahan psoriaasiin. Kalsipotrioli oli määritettävissä jollain ajanhetkellä yhdellä potilaalla, beetametasonidipropionaatti 5 potilaalla ja kalsipotriolin metaboliitteja oli havaittavissa 3 potilaalla sekä beetametasonidipropionaatin metaboliitteja 27 potilaalla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä suoritettavat tutkimukset ovat osoittaneet kortikosteroideilla olevan lisääntymistoksisia vaikutuksia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumia). Rotille tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa, joissa annettiin kortikosteroideja suun kautta, havaittiin pitkittyneitä raskauksia ja pitkittyneitä ja vaikeita synnytyksiä. Lisäksi huomattiin, että henkiin jäävien pentujen määrä väheni, ruumiinpaino ja painonnousu laskivat. Hedelmällisyyteen ei todettu olevan vaikutusta. Havaintojen merkitys ihmiselle on tuntematon.

Eläimillä suoritettavat tutkimukset ovat osoittaneet kalsipotriolilla olevan toksisia vaikutuksia emoon ja sikiöön rotilla ja kaneilla, kun kalsipotriolia annettiin suun kautta 54 µg/kg/päivä (rotille) ja and

12 µg/kg/päivä (kaneille). Samanaikaisesti maternaalisen toksisuuden kanssa havaitut sikiön epämuodostumat osoittivat merkkejä luuston kypsymättömyydestä (luutumishäiriöitä häpyluussa ja etujalan varvasluissa, laajentuneet aukileet) ja ylimääräisten kylkiluiden ilmaantuvuus lisääntyi.

Non-kliniisistä tutkimuksissa ei ole todettu erityistä vaaraa ihmisille perustuen tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, toistuvan annostelun toksisuuteen ja geenitoksisuuteen.

Kalsipotriolin ja beetametasonidipropionaatin ihokarsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja oraalista karsinogeenisuutta rotilla. Kumpikaan tutkimus ei viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Paikallisen siedettävyyden tutkimuksessa minipossuilla, Enstilar aiheutti lievää tai keskivaikavaa ihoärsytystä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Nestemäinen parafiini  
Polyoksipropyleenistearyylieetteri  
All-rac- $\alpha$ -Tokoferoli  
Valkovaseeliini  
Butyylihydroksitolueeni (E321)  
Butaani  
Dimetyylieetteri

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.  
Avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Varoitus:

Erittäin helposti syttyvä aerosoli.  
Painepakkaus. Voi revetä kuumennettaessa.  
Suojaa auringonvalolta.  
Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.  
Ei saa puhkaista eikä polttaa edes tyhjänä.  
Ei saa suihkuttaa avotuleen tai muuhun sytytyslähteeseen.  
Pidä kaukana kipinöistä, avotulesta ja muista sytytyslähteistä.  
Tupakointi kielletty.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Polyamidi-imidillä vuorattu alumiininen painepakkaus, jossa on venttiili ja suutin.  
Pullo sisältää 60 grammaa vaahtoa, johon ei sisälly punneaineen määrä.

Pakkauskoot: 60 g ja 2 x 60 g  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33277

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.6.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.7.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) verkkosivuilla.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enstilar 50 mikrog/g + 0,5 mg/g kutant skum

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram kutant skum innehåller 50 mikrogram kalcipotriol (som monohydrat) och 0,5 mg betametason (som dipropionat).

#### Hjälpämne med känd effekt

Butylhydroxitoluen (E321) 50 mikrog/g kutant skum.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kutant skum.

Efter sprayning bildas ett vitt till benvitt skum.

Skummet ser ut som ett icke-expanderande skum som gradvis kollapsar efter sprayning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal behandling av psoriasis vulgaris hos vuxna.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Behandling av psoriasisutbrott*

Enstilar skum bör appliceras på det drabbade området en gång per dag. Den rekommenderade behandlingstiden är 4 veckor. Om det är nödvändigt att fortsätta eller starta om behandlingen efter denna period, bör behandlingen fortsätta efter läkares bedömning och under regelbunden övervakning.

##### *Underhållsbehandling över längre tid*

Patienter som använt Enstilar en gång per dag och svarat på 4 veckors behandling, är lämpliga för underhållsbehandling.

Enstilar bör appliceras två gånger per vecka på områden som tidigare drabbats av psoriasis vulgaris. Mellan varje applikationstillfälle bör det gå 2–3 dagar utan Enstilar-behandling. Om tecken på återfall uppträder, bör behandling av psoriasisutbrottet påbörjas på nytt enligt doseringen ovan.

##### *Maximal dos*

Den maximala dagliga dosen av Enstilar bör inte överskrida 15 g, dvs. en 60 g behållare bör räcka i minst 4 behandlingsdagar. 15 g motsvarar mängden som administreras från behållaren om sprayknappen hålls helt nedtryckt i ungefär en minut. Två sekunders sprayning ger ungefär 0,5 g. Som ett riktmärke bör 0,5 g skum täcka ett område på huden motsvarande ungefär ytan av en vuxens hand.

Vid samtidig användning av andra topikala produkter innehållande kalcipotriol, förutom Enstilar, bör den totala dosen av alla produkter innehållande kalcipotriol inte överstiga 15 g per dag.

Den totala kroppsytan som behandlas bör inte överskrida 30 %.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Säkerheten och effekten av Enstilar skum hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller allvarliga leversjukdomar har inte utvärderats.

#### *Pediatrisk population*

Säkerheten och effekten av Enstilar skum vid behandling av barn under 18 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data hos barn i åldern 12--17 år finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

### Administreringssätt

För kutan användning.

Skaka behållaren under ett par sekunder före användning. Enstilar skall appliceras genom att spraya på ett avstånd av minst 3 cm från huden. Under sprayning kan behållaren hållas i vilket läge som helst utom horisontellt.

Enstilar sprayas direkt på varje drabbat hudområde och smörjs in försiktigt. Vid användning i hårbotten bör Enstilar sprayas i handflatan innan den appliceras på det drabbade området i hårbotten med fingertopparna. Hårtvättsinstruktion finns i bipacksedeln.

Händerna ska tvättas efter användning av Enstilar (såvida Enstilar inte används för att behandla händerna), för att undvika oavsiktlig överföring till andra delar av kroppen så väl som oavsiktlig läkemedelsabsorption på händerna. Användning under täckande förband ska undvikas eftersom det ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider. Det rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applicering av Enstilar. Låt skummet vara kvar i hårbotten och/eller på huden under natten eller under dagen.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Enstilar är kontraindicerat vid erythrodermisk och pustulös psoriasis.

P.g.a. innehållet av kalcipotriol är Enstilar kontraindicerat hos patienter med kända störningar i kalciummetabolismen (se avsnitt 4.4).

P.g.a. innehållet av kortikosteroid är Enstilar kontraindicerat om följande tillstånd finns i behandlingsområdet: viruslesioner i huden (t.ex. herpes eller varicella), svamp- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner orsakade av parasiter, hudmanifestationer i samband med tuberkulos, perioral dermatit, hudatrofi, atrofisk striae, kapillärskörhet, iktyos, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, sår och skador (se avsnitt 4.4).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Effekter på endokrina systemet

Biverkningar som upptäcks i samband med systemisk kortikosteroidbehandling såsom hämning av binjurebarkfunktionen eller försämrade glykemisk kontroll av diabetes mellitus kan även inträffa vid topikal kortikosteroidbehandling beroende på systemisk absorption.

Användning under täckande förband ska undvikas, eftersom detta ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider. Applicering på stora ytor skadad hud, på slemhinnor eller i hudveck bör undvikas eftersom det ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

#### Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

#### Effekter på kalciummetabolismen

P.g.a. innehållet av kalcipotriol i Enstilar kan hyperkalcemi förekomma. Serumkalcium normaliseras när behandlingen avbryts. Risken för hyperkalcemi är minimal om den maximala dagliga dosen av Enstilar (15 g) inte överskrids (se avsnitt 4.2).

#### Lokala biverkningar

Enstilar innehåller en potent grupp III steroid och samtidig behandling med andra steroider på samma behandlingsområde måste därför undvikas.

Huden i ansiktet och underlivet är mycket känslig för kortikosteroider. Läkemedlet ska inte användas på dessa områden.

Patienter ska instrueras i korrekt användning av läkemedlet för att undvika applicering i, eller oavsiktlig överföring till, ansikte, mun och ögon. Händerna måste tvättas efter varje applicering för att undvika oavsiktlig överföring till dessa områden så väl som oavsiktlig läkemedelsabsorption på händerna.

#### Samtidiga hudinfektioner

Sekundärinfekterade lesioner bör behandlas med antimikrobiell terapi. Om infektionen förvärras, bör kortikosteroidbehandlingen avbrytas (se avsnitt 4.3).

#### Utsättning av behandling

Vid avslutande av psoriasisbehandling med topikala kortikosteroider kan det föreligga risk för rebound-effekt. Medicinsk uppföljning bör därför fortsätta under perioden efter avslutad behandling.

#### Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling med kortikosteroid finns ökad risk för lokala och systemiska biverkningar. Behandling bör avslutas om biverkningar som är relaterade till långtidsbruk av kortikosteroid noteras (se avsnitt 4.8).

#### Ej utvärderad användning

Det finns ingen erfarenhet från användning av Enstilar vid guttat psoriasis.

#### Biverkningar av hjälpämnen

Enstilar innehåller butylhydroxitoluen (E321) som ett hjälpämne, vilket kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med Enstilar.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det saknas adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Enstilar. Vid oral administration hos djur har studier av kalcipotriol inte visat några teratogena effekter, men reproduktiv toxicitet har

visats (se avsnitt 5.3). Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3), men ett flertal epidemiologiska studier (mindre än 300 graviditeter) har inte uppvisat några kongenitala missbildningar hos barn till kvinnor som behandlats med kortikosteroider under graviditeten. Den potentiella risken för människa är okänd. Enstilar ska därför endast användas under graviditet när den förväntade fördelen uppväger den tänkbara risken.

#### Amning

Betametason passerar över i bröstmjolk men risk för påverkan på barnet är mycket liten med terapeutiska doser. Det finns ingen data vad gäller utsöndring av kalcipotriol via bröstmjolk. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av Enstilar till ammande kvinnor. Patienten ska informeras om att inte applicera Enstilar på bröstet under amningsperioden.

#### Fertilitet

Studier på råttor med orala doser av kalcipotriol eller betametasondipropionat visade ingen försämring av manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Det finns ingen data avseende fertilitet hos människa.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enstilar har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

Den estimerade frekvensen av biverkningar är baserad på en poolad analys av data från kliniska studier.

Den mest frekvent rapporterade biverkningen under behandlingen är reaktioner på applikationsstället. Biverkningarna är ordnade enligt MedDRA SOC och de enskilda biverkningarna inleds med de mest frekvent rapporterade. Inom varje frekvensgrupp anges biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	(≥ 1/10)
Vanliga	(≥ 1/100, < 1/10)
Mindre vanliga	(≥ 1/1 000, < 1/100)
Sällsynta	(≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Mycket sällsynta	(< 1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Folikulit
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Överkänslighet
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Hyperkalcemi*
<b>Ögon</b>	
Ingen känd frekvens	Dimsyn**
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Hypopigmentering
Ingen känd frekvens	Förändring av hårfärg***

<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Rebound-effekt Pruritus vid applikationsstället Irritation vid applikationsstället Smärta vid applikationsstället****
Ingen känd frekvens	Rodnad på applikationsstället*****

\*Mild hyperkalcemi har observerats.

\*\* Se avsnitt 4.4

\*\*\* Övergående missfärgning av håret vid applikationsstället i hårbotten, till en gulaktig färg i vitt eller grått hår, har rapporterats för kombinationsprodukter med kalcipotriol och betametason.

\*\*\*\* Brännande känsla vid applikationsstället är inkluderat i smärta vid applikationsstället

\*\*\*\*\* Baseras på erfarenheter från uppföljning efter introduktion på marknaden.

Följande biverkningar anses vara relaterade till de farmakologiska klasserna kalcipotriol respektive betametason:

#### Pediatrisk population

Inga kliniskt relevanta skillnader mellan säkerhetsprofilen hos vuxenpopulationen och ungdomspopulationen har observerats. Totalt 106 ungdomar behandlades i en öppen klinisk studie. Se avsnitt 5.1 för ytterligare detaljer om studien.

#### Kalcipotriol:

Biverkningar inkluderar reaktioner på applikationsstället, pruritus, hudirritation, sveda och stickningar, torr hud, erytem, utslag, dermatit, försämrad psoriasis, fotosensibilitet och överkänslighetsreaktioner inkluderande mycket sällsynta fall av angioödem och ansiktsödem.

Systemeffekter efter topikal applicering kan uppstå i mycket sällsynta fall och orsaka hyperkalcemi eller hyperkalciami (se avsnitt 4.4).

#### Betametason (som dipropionat):

Lokala reaktioner kan uppkomma vid topikalt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiectasias, striae, follikulit, hypertrikos, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, depigmentering och kolloidala milier.

Vid behandling av psoriasis med topikala kortikosteroider kan det finnas risk för generaliserad pustulös psoriasis.

Systemreaktioner efter topikal applicering av kortikosteroider är sällsynta hos vuxna, men de kan vara allvarliga. Hämmning av binjurebarkfunktion, katarakt, infektioner, försämrad glykemisk kontroll av diabetes mellitus och ökat intraokulärt tryck kan uppträda, framförallt efter långvarig behandling. Systemreaktioner förekommer mer frekvent vid behandling under ocklusion (plast, hudveck), vid behandling av stora hudytor och vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA



## 4.9 Överdoser

Behandling med doser över den rekommenderade kan förorsaka förhöjt serumkalcium, vilket normaliseras när behandlingen avbryts. Symtomen av hyperkalcemi inkluderar polyuri, förstoppning, muskelsvaghet, förvirring och koma.

Överdriven långvarig användning av topikala kortikosteroider kan resultera i undertryckt binjurebarkfunktion vilken vanligtvis är reversibel. Symtomatisk behandling kan vara nödvändig.

Vid fall av kronisk toxicitet, måste kortikosteroidbehandlingen avslutas stegvis.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid psoriasis. Övriga medel vid psoriasis för utvärtes bruk, kalcipotriol, kombinationer. ATC-kod: D05AX52

Verkningsmekanism:

Enstilar skum kombinerar den farmakologiska effekten av kalcipotriolhydrat som är en syntetisk vitamin D3-analog och betametasondipropionat som är en syntetisk kortikosteroid.

Vid psoriasis verkar vitamin D och dess analoger främst genom att inhibera keratinocytproliferationen och inducera keratinocytdifferentiering. Den underliggande antiproliferativa mekanismen av vitamin D i keratinocyterna involverar inducering av den tillväxthämmande faktorn transforming growth factor  $\beta$  och av cyclin depending kinase-hämmare med efterföljande tillväxstopp i G1-fasen av cellcykeln plus nedreglering av de två proliferationsfaktorerna: early growth response-1 och polo-like kinase-2. Dessutom har D-vitamin en immunmodulerande effekt genom att undertrycka aktivering och differentiering av Th17/Th1-celler medan ett Th2/Treg svar induceras.

Vid psoriasis undertrycker kortikosteroider immunsystemet, i synnerhet proinflammatoriska cytokiner och kemokiner, och hämmar därigenom T-cellaktiveringen. På molekylärnivå verkar kortikosteroider via den intracellulära glukokortikoidreceptorn och den antiinflammatoriska funktionen beror på transrepression av proinflammatoriska transkriptionsfaktorer såsom nuklear factor  $\kappa B$ , activator protein-1 och interferon regulatory factor-3.

Kombinationen av kalcipotriol monohydrat och betametasondipropionat främjar större antiinflammatoriska och antiproliferativa effekter än komponenterna var för sig.

Farmakodynamisk effekt:

*Korttidsdata*

Under maximala användningsförhållanden hos patienter med omfattande psoriasis på kroppen och i hårbotten, som behandlades i upp till 4 veckor, bestämdes binjurens gensvar på ACTH genom mätning av kortisolnivåer i serum. Av 35 patienter var det ingen som hade undertryckta kortisolnivåer i serum 30 eller 60 minuter efter ACTH-stimulering. Det förefaller således att risken för undertryckning av binjurebarkfunktionen är låg vid behandling med Enstilar av omfattande psoriasis vulgaris under 4 veckor. Likaså fanns det inga tecken på onormal kalciummetabolism efter användning av Enstilar på omfattande psoriasis vulgaris under 4 veckor.

*Långtidsdata*

Binjurens gensvar på ACTH-stimulering utvärderades hos vuxna patienter med måttlig till svår psoriasis vulgaris som involverade minst 10 % av kroppsytan. Patienterna randomiserades till att få Enstilar eller skum-vehikel två gånger per vecka i upp till 52 veckor (underhållsbehandling över längre tid). Patienter som upplevde återfall behandlades med Enstilar en gång per dag i 4 veckor och fortsatte sedan med den randomiserade behandlingen.

Studieresultaten uppvisade en låg risk för binjure-suppression hos patienter med omfattande psoriasis (BSA 10-30 %) som använder Enstilar två gånger per vecka och enligt beskrivningen i upp till 52 veckor. Det finns ingen klinisk relevant effekt på kalciummetabolismen i denna studie.

Klinisk effekt:

#### Korttidsdata

Effektiviteten av behandling med Enstilar en gång dagligen har undersökts i tre randomiserade dubbelblindade, eller investigator-blindade, kliniska studier under 4 veckor, omfattande mer än 1100 patienter med psoriasis på kroppen (även hårbotten i Studie Två) med minst lätt allvarlighetsgrad enligt "Physician's Global Assessment of disease severity" (PGA), med åtminstone 2 % av kroppsytan (body surface area, BSA) involverad och med en modifierad "Psoriasis Area Severity Index" (m-PASI) på minst 2. PGA utförs med hjälp av en 5-gradig skala (inga symtom, nästan inga symtom, mild, måttlig och svår) baserad på den genomsnittliga psoriasislesionen.

Det primära resultatmättet var patienter med 'behandlingsframgång' ('inga symtom' eller 'nästan inga symtom' för patienter med minst måttlig sjukdom vid studiestart eller 'inga symtom' för patienter med mild sjukdom vid studiestart) enligt PGA vid vecka 4.

#### Sjukdomsrelaterade karakteristika vid studiestart

	Studie Ett (N=426)	Studie Två (N=302)	Studie Tre (N=376)
<b>Sjukdomens allvarlighetsgrad vid studiestart (PGA):</b>			
Mild	65 (15,3 %)	41 (13,6 %)	63 (16,8 %)
Måttlig	319 (74,9 %)	230 (76,2 %)	292 (77,7 %)
Svår	42 (9,9 %)	31 (10,3 %)	21 (5,6 %)
<b>Medelvärde BSA (spann)</b>	7,5 % (2-30 %)	7,1 % (2-28 %)	7,5 % (2-30 %)
<b>Medelvärde m-PASI (spann)</b>	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

#### Andel patienter med 'behandlingsframgång' enligt PGA för kroppen vid vecka 4

	Enstilar	Skumvehikel	BDP i skumvehikel	Kalcipotriol i skumvehikel	Daivobet salva	Salvvehikel
<b>Studie Ett</b>	(N=323) 53,3 %	(N=103) 4,8 %	–	–	–	–
<b>Studie Två</b>	(N=100) 45,0 %	–	(N=101) 30,7 %	(N=101) 14,9 %	–	–
<b>Studie Tre</b>	(N=141) 54,6 %	(N=49) 6,1 %	–	–	(N=135) 43,0 %	(N=51) 7,8 %

Resultat för det primära resultatmättet 'behandlingsframgång' (PGA) för kroppen vid vecka 4 visade att Enstilar är statistiskt signifikant mer effektivt än alla jämförelsepreparat som ingick, och respons observerades i alla kategorier av allvarlighetsgrad för sjukdomen vid studiestart.

I Studie Två undersöktes effekten av Enstilar på psoriasis i hårbotten mätt som andelen patienter med 'behandlingsframgång' enligt PGA för hårbotten vid vecka 4.

#### Andelen patienter med 'behandlingsframgång' enligt PGA för hårbotten vid vecka 4

	Enstilar	BDP i skumvehikel	Kalcipotriol i skumvehikel
<b>Studie Två</b>	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilar var statistiskt signifikant mer effektiv jämfört med kalcipotriol och även associerad med en högre frekvens av behandlingsframgång jämfört med BDP, men denna jämförelse visade inte statistisk signifikans.

Effekten av Enstilar på klåda och sömnförlust relaterad till klåda undersöktes i Studie Ett med hjälp av en visuell analog skala (VAS) som sträcker sig från 0 mm (ingen klåda/ingen sömnförlust alls), till 100 mm (värsta klådan du kan tänka dig/värsta tänkbara sömnförlust). Ett statistiskt signifikant högre antal patienter i Enstilar-gruppen jämfört med vehikelgruppen uppnådde en reduktion av klåda och sömnförlust relaterad till klåda med 70 % från dag 3 och under resten av behandlingsperioden.

Effekten av Enstilar på livskvalitet undersöktes i Studie Ett med hjälp av det generiska EQ-5D-5L-frågeformuläret och det dermatologiskt specifika DLQI-formuläret. Enstilar visade en statistiskt signifikant större förbättring av livskvaliteten mätt med DLQI från vecka 1 och under hela behandlingsperioden, och mätt med EQ-5D-5L vid vecka 4.

#### Långtidsdata

Effektivitet och säkerhet av behandling med Enstilar undersöktes i en randomiserad dubbelblindad vehikelkontrollerad studie (Studie 4). Patienterna behandlades öppet med Enstilar en gång per dag i 4 veckor och respondenterna randomiserades sedan för att få Enstilar (underhållsbehandling över längre tid) eller skum-vehikel 2 gånger per vecka i upp till 52 veckor. Patienterna i båda behandlingsarmarna som upplevde återfall behandlades en gång per dag med Enstilar i 4 veckor, och de som svarade fortsatte sedan med den randomiserade behandlingen.

#### Sjukdomsrelaterade karakteristika vid studiestart (alla randomiserade patienter)

	Studie Fyra (N=545)
Sjukdomens allvarlighetsgrad vid studiestart (PGA)	58 (10,6 %)
Mild	447 (82,0 %)
Måttlig	40 (7,3 %)
Svår	
Medelvärde BSA (spann)	8,3 (1,0-38,0)
Medelvärde m-PASI (spann)	7,8 (2,0-28,0)

Patienter som fick underhållsbehandling över längre tid med Enstilar hade en längre tid till första återfallet, större andel dagar i remission under studien, och färre återfall än patienterna som fick skum-vehikel. Tabellen nedan visar en översikt av effekten på återfall i denna studie.

#### Sammanfattning av underhållsbehandling över längre tid i upp till 52 veckor (Studie Fyra)

Resultatmätt	Observerad data i studien		Statistiskt analys resultat (N=521)*	
	Underhållsbehandling över längre tid + återfallsbehandling (N=256)	Vehikel + återfallsbehandling (N=265)	Estimat [95 % CI]	p-värde
<b>Primärt:</b> Tid till första återfallet	Mediantid till första återfallet = 56 dagar	Mediantid till första återfallet = 30 dagar	HR=0,57 [0,47; 0,69] (Reduktion av 43 % [31 %; 53 %])	p<0,001
<b>Sekundärt:</b> Andel dagar i remission	Medianandel av dagar = 69,3 %	Medianandel av dagar = 56,6 %	DP=11 % [8 %; 14 %] (ökning av 41 [29; 53] dagar)	p<0,001
<b>Sekundärt:</b> Antal återfall	Medianantal av återfall = 2,0	Medianantal av återfall = 3,0	RR=0,54 [0,46; 0,63] (Reduktion av 46 % [37 %; 54 %])	p<0,001

\*Statistisk analys jämförde underhållsbehandling över längre tid + återfallsbehandling med Vehikel + återfallsbehandling.

CI: Konfidensintervall; DP: skillnad i proportion av dagar per år; HR: Hazard-ratio; N: antalet patienter i komplett analysset; RR: Frekvens-ratio

### Pediatrisk population

Effekten på kalcium metabolismen studerades i en okontrollerad öppen 4-veckors studie omfattande 106 ungdomar i åldrarna 12–17 år med psoriasis i hårbotten och på kroppen. Försökspersonerna använde upp till 105 g Enstilar per vecka. Inga händelser av hyperkalcemi rapporterades och heller inga kliniskt relevanta ändringar i kalcium i urinen. Det adrenerga svaret på ACTH-stimuleringen mättes i en subgrupp av 33 försökspersoner med utbredd plackpsoriasis omfattande minst 20 % av hårbotten och 10 % av kroppsytan. Efter 4 veckors behandling med Enstilar hade 2 försökspersoner en kortisolnivå  $\leq 18$  mikrog/dL 30 min efter ACTH-stimulering, men hade en normal respons efter 60 minuter. En tredje försöksperson uppvisade minimalt kortisol svar på ACTH-stimuleringstestet vid baslinjen, vilket resulterade i icke konklusiva resultat efter behandlingen. Inga av dessa händelser hade några kliniska manifestationer.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Efter systemisk exponering metaboliseras de båda aktiva komponenterna – kalcipotriol och betametasondipropionat – snabbt och till stor del.

Kalcipotriol utsöndras huvudsakligen via faeces (råtta och minigris) och betametasondipropionat via urin (råtta och mus). Hos råtta visade studier av vävnadsdistribution med hjälp av radioaktivt märkt kalcipotriol och betametasondipropionat att njurar och lever hade den högsta nivån av radioaktivitet.

Omfattningen av perkutan absorption av de två aktiva ingredienserna efter lokal applicering av Enstilar bestämdes i HPA-axelstudien hos patienter med omfattande psoriasis vulgaris (se avsnitt 5.1). Kalcipotriol och betametasondipropionat var under den mätbara gränsen i de flesta prover från 35 patienter som behandlades en gång dagligen under 4 veckor för utbredd psoriasis på kroppen och i hårbotten. Kalcipotriol var mätbart vid någon tidpunkt för 1 patient, betametasondipropionat för 5 patienter och metaboliter av kalcipotriol och betametasondipropionat kunde detekteras hos 3 respektive 27 patienter.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier med kortikosteroider på djur har visat reproduktionstoxicitet (gomspalt, skelettmissbildningar). Reproduktionstoxikologiska studier med oral långtidsbehandling med kortikosteroider på råttor förlängde dräktigheten samt förlängde och försvårade förlossningen. Dessutom observerades en minskning av avkommans överlevnad, kroppsvikt och viktökning. Ingen påverkan på fertilitet kunde observeras. Relevansen för människa är okänd.

Kalcipotriol har visat moder- och fostertoxicitet hos råttor och kaniner när det gavs oralt vid doser på 54 mikrog /kg/dag respektive 12 mikrog /kg/dag. De fosterskador som observerats vid samtidig toxicitet hos modern inkluderar tecken som tyder på skelettomognad (ofullständig benbildning i blygdben och frambensfalanger, och förstörade fontaneller) och en ökad förekomst av extra revben.

Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering och genotoxicitet.

Dermatologiska karcinogenitetsstudier med kalcipotriol och betametasondipropionat på möss och orala karcinogenitetsstudier på råttor visade inte några särskilda risker för människa.

I en lokal tolerabilitetsstudie på minigris orsakade Enstilar mild till måttlig hudirritation.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Flytande paraffin  
Polyoxipropylenstearyleter

All-*rac*- $\alpha$ -tokoferol  
Vitt vaselin  
Butylhydroxitoluen (E321)  
Butan  
Dimetyleter

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Bruten förpackning: 6 månader.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **Försiktighetsåtgärder:**

Extremt brandfarlig aerosol.

Tryckbehållare: kan explodera vid upphettning.

Skyddas från solljus.

Utsätt ej för temperaturer över 50 °C.

Får ej punkteras eller brännas, även efter användning.

Spraya inte mot en öppen låga eller annan antändningskälla.

Håll borta från gnistor, öppen eld och andra antändningskällor.

Ingen rökning.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminiumbehållare med en inre polyamid-imid-lack, utrustad med en kontinuerligt reglerad ventil och sprayknapp.

Behållaren innehåller 60 g skum, exklusive mängden drivmedel.

Förpackningsstorlekar: 60 g och 2 × 60 g

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

33277

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

3.6.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

6.7.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).