

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Enstilum 50 mikrogramov/500 mikrogramov v 1g dermalna pena

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g dermalne pene vsebuje 50 mikrogramov kalcipotriola v obliki kalcipotriol monohidrata in 500 mikrogramov betametazona v obliki betametazondipropionata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 g dermalne pene vsebuje 50 mikrogramov butilhidroksitoluena (E 321).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

dermalna pena

Po razpršitvi, bela do umazano bela dermalna pena.

Pena se na pogled ne razteza, po razpršitvi pa se postopoma sesede.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Topikalno zdravljenje psoriaze vulgaris pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje izbruha bolezni

Enstilum dermalno peno nanašamo na prizadete dele enkrat dnevno. Priporočljivo trajanje zdravljenja je 4 tedne. Če je potrebno nadaljevanje zdravljenja ali ponoven začetek zdravljenja po preteku omenjenega časa zdravljenja, se zdravljenje lahko nadaljuje po nasvetu zdravnika in pod rednim nadzorom.

Dolgotrajno zdravljenje

Bolniki, ki so bili odzivni na 4 tedensko zdravljenje in so uporabljali zdravilo Enstilum enkrat na dan so primerni za dolgotrajno zdravljenje. Zdravilo Enstilum naj bi uporabljali dvakrat tedensko v dveh zaporednih dnevih na od psoriaze prizadetih delih. Med eno in drugo uporabo naj 2 do 3 dni ne bi uporabljali zdravila Enstilum.

Bolnikom, ki se jim je bolezen ponovila, naj se ponovno uvede zdravljenje izbruha bolezni, kot je opisano zgoraj v navodilu za zdravljenje izbruha bolezni..

Maksimalni odmerek

Maksimalni dnevni odmerek zdravila Enstilum ne sme preseči 15 g, kar pomeni, da naj bi eno pakiranje (60 g) zdravila Enstilum zadoščalo za najmanj 4 dneve zdravljenja. 15 g dermalne pene odgovarja količini zdravila, ki se razprši v eni minuti iz vsebnika, ob maksimalnem pritisku na ročico razpršilnika. V dveh sekundah pa se razprši približno 0,5 g zdravila. Kot vodilo naj velja, da naj 0,5 g dermalne pene prekrije površino kože, ki odgovarja površini kože velikosti dlani odraslega človeka. Pri uporabi zdravila Enstilum hkrati z drugimi zdravili, ki vsebujejo kalcipotriol, maksimalni dnevni odmerek ne sme presegati 15 g.

Zdravil, ki vsebujejo kalcipotriol, ne smemo uporabljati na površini, večji od 30 % telesne površine.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic in jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Enstilum dermalna pena pri bolnikih s hudim ledvičim popuščanjem ali s hudo okvaro jeter nista bili ovrednoteni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Enstilum dermalna pena pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Do sedaj zbrani podatki pri otrocih, starih od 12 do 17 let so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočila o odmerjanju zdravila na podlagi omenjenih podatkov ni mogoče podati.

Način uporabe

Za dermalno uporabo.

Vsebnik je potrebno pred uporabo nekaj sekund stresati. Zdravilo Enstilum je potrebno razpršiti z razdalje najmanj 3 cm od površine kože. Dermalno peno lahko razpršimo, če držimo vsebnik v kateremkoli, razen v horizontalnem položaju.

Zdravilo Enstilum je potrebno razpršiti neposredno na vsako prizadeto mesto na koži. Po nanosu dermalno peno nežno vtremo v kožo.

Pri uporabi na lasišču je potrebno zdravilo Enstilum razpršiti na dlan in nato nanesti na obolelo mesto s konico prsta. Navodila za umivanje las so navedena v navodilu za uporabo.

Po uporabi zdravila Enstilum si je potrebno temeljito umiti roke (razen, če se dermalna pena uporablja za zdravljenje rok). S tem se prepreči nehoteni prenos na ostale dele telesa, kakor tudi nehotena absorpcija učinkovine na rokah. Izogibati se je treba uporabi pod okluzivnimi povoji, saj se s tem poveča sistemska absorpcija kortikosteroidov. Prhanje ali kopanje ni priporočljivo takoj po nanosu zdravila Enstilum. Dermalna pena naj ostane na koži oziroma na lasišču čez noč ali preko dneva.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Enstilum je kontraindicirano pri eritrodermični in pustulozni psoriazi.

Ker zdravilo Enstilum vsebuje kalcipotriol, je kontraindicirano pri bolnikih z znanimi motnjami presnove kalcija (glejte poglavje 4.4).

Ker zdravilo Enstilum vsebuje kortikosteroid, je prav tako kontraindicirano pri naslednjih obolenjih, kadar so prisotna na zdravljenem predelu: virusne (npr. herpes ali varicella) lezije kože, glivične in bakterijske okužbe kože, okužbe s paraziti, spremembe na koži zaradi tuberkuloze, perioralni dermatitis, atrofija kože, strije, krhke vene v koži, ihtioza, akne vulgaris, akne rozacea, rozacea, razjede in rane (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vpliv na endokrini sistem

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri sistemskem zdravljenju s kortikosteroidi, kot npr. supresija delovanja skorje nadledvične žleze ali pa vpliv na nadzor sladkorne bolezni, se lahko zaradi sistemske absorpcije zdravila pojavijo tudi med topikalnim zdravljenjem s kortikosteroidi. Izogibati se moramo tudi uporabi kortikosteroidov pod okluzivnimi povoji, saj se s tem poveča njihova sistemska absorpcija. Izogibati se moramo uporabi zdravila na velikih predelih prizadete kože, na sluznicah ali v kožnih gubah, saj se s tem sistemska absorpcija kortikosteroidov poveča (glejte poglavje 4.8).

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Vplivi na presnovo kalcija

Ker zdravilo Enstilum vsebuje kalcipotriol, se lahko pojavi hiperkalcemija. Po prekinitvi zdravljenja se raven kalcija v serumu normalizira. Možnost nastanka hiperkalcemije je minimalna, če ne presežemo največjega dnevnega odmerka zdravila Enstilum (15g) (glejte poglavje 4.2).

Lokalni neželeni učinki

Zdravilo Enstilum vsebuje močan steroid skupine III, zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi drugih kortikosteroidov na istem zdravljenem predelu.

Koža na obrazu in spolovilih je zelo občutljiva na kortikosteroide. Zdravila na teh predelih ne smemo uporabljati.

Bolnika je treba podučiti o pravilni uporabi zdravila, da se izogne nanosu ali naključnemu prenosu zdravila na obraz, usta in oči, kakor tudi nehoteni absorpciji učinkovine na rokah. Po vsaki uporabi si je potrebno umiti roke, da preprečimo nehoteni prenos zdravila na omenjene predele.

Spremljajoče okužbe kože

V primeru sekundarne okužbe lezij je potrebno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili. Če pride do poslabšanja okužbe, pa je zdravljenje s kortikosteroidi potrebno prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Prekinitve zdravljenja

Pri zdravljenju psoriaze s topikalnimi kortikosteroidi obstaja nevarnost, da ob prekinitvi zdravljenja z njimi lahko pride do povratnega učinka (*rebound effect*). Zato priporočamo zdravniško kontrolo tudi v času po končanem zdravljenju.

Dolgotrajna uporaba

Pri dolgotrajni uporabi se poveča tveganje za pojav lokalnih in sistemskih neželenih učinkov zaradi kortikosteroida. V primeru pojava neželenih učinkov zaradi dolgotrajne uporabe kortikosteroidov je potrebno zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Nepreskušeni načini uporabe

Izkušenj o uporabi zdravila Enstilum pri kapljičasti (gutatni) psoriazi ni.

Neželeni učinki pomožnih snovi

Zdravilo Enstilum vsebuje butilhidroksitoluen (E321), ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in mukoznih membran.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ter druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zadostnih podatkov o uporabi zdravila Enstilum pri nosečnicah ni. Študije na živalih, pri peroralni uporabi kalcipotriola, niso pokazale teratogenih učinkov, ugotovili pa so škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri študijah na živalih so pri glukokortikoidih ugotovili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), vendar številne epidemiološke študije (manj kot 300 nosečnosti) niso pokazale prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so med nosečnostjo

uporabljale kortikosteroide. Morebitna tveganja pri ljudeh so nejasna. Zdravilo Enstilum se med nosečnostjo lahko uporablja le, če potencialne koristi opravičujejo morebitno tveganje.

Dojenje

Betametazon sicer prehaja v materino mleko, vendar je verjetnost, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenčku ob uporabi terapevtskih odmerkov zelo majhna. Na voljo ni podatkov o izločanju kalcipotriola v materino mleko. Pri predpisovanju zdravila Enstilum doječim materam, je potrebna previdnost. Bolnico je potrebno poučiti, da v času dojenja ne uporablja zdravila Enstilum na prsih.

Plodnost

Študije na podganah pri uporabi peroralnih odmerkov kalcipotriola in betametazondipropionata niso pokazale škodljivih vplivov na plodnost moških ali žensk (glejte poglavje 5.3). Na voljo ni podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanja strojev

Zdravilo Enstilum nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Ocena pogostnosti neželenih učinkov je dobljena na osnovi analiz podatkov iz kliničnih študij.

Izmed neželenih učinkov, ki se pojavijo med zdravljenjem, so najpogosteje poročali o neželenih učinkih na mestu aplikacije.

Neželeni učinki so razvrščeni po podatkovni bazi MedDRA glede na organske sisteme, posamezni neželeni učinki pa so razvrščeni po padajoči pogostnosti. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni	folikulitis
Bolezni imunskega sistema	
občasni	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
občasni	hiperkalcemija*
Očesne bolezni	
neznana	zamegljen vid**
Bolezni kože in podkožja	
občasni	hipopigmentacija kože
neznana	sprememba barve las***

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	povratni učinek pruritus na mestu aplikacije iritacija na mestu aplikacije bolečina na mestu aplikacije****
neznana	eritem na mestu aplikacije*****

*Blaga hiperkalcemija je bila opažena

** Glejte poglavje 4.4.

*** Poročali so o prehodnem razbarvanju las, iz sive oz. bele barve v rumenkasto pri uporabi proizvodov, ki so vsebovali kalcipotriol v kombinaciji z betametazonom.

**** Pekočina na mestu aplikacije je vključena v točko bolečina na mestu aplikacije.

***** Na podlagi postmarketinških izkušenj.

Pediatrična populacija

Opazili niso nobenih klinično relevantnih razlik pri varnostnem profilu zdravila med uporabo zdravila pri mladostnikih in odraslih bolnikih.

V eni odprti klinični študiji so zdravili skupaj 106 mladostnikov.

Glejte poglavje 5.1. za podroben opis omenjene študije.

Naslednji neželeni učinki so najverjetneje povezani s farmakološkimi skupinami kalcipotriola oziroma betametazona:

Kalcipotriol

Neželeni učinki vključujejo: reakcije na mestu aplikacije zdravila, pruritus, draženje kože, pekoč in bodeč občutek v koži, suho kožo, eritem, izpuščaj, dermatitis, poslabšanje psoriaze, fotosenzitivnost in preobčutljivostne reakcije, vključno z zelo redkimi primeri angiodema in obraznega edema.

V zelo redkih primerih se po topikalni uporabi lahko pojavijo sistemski učinki, kot npr. hiperkalcemija ali hiperkalciurija (glejte poglavje 4.4).

Betametazon (v obliki betametazondipropionata)

Lokalne reakcije, ki se lahko pojavijo po topikalni uporabi, še posebej, če ta traja dalj časa, vključujejo atrofijo kože, teleangiektazije, strije, folikulitis, hipertrichoza, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, depigmentacijo in koloidno milio.

Pri zdravljenju psoriaze s topičnimi kortikosteroidi obstaja možnost nastanka generalizirane pustulozne psoriaze.

Sistemski učinki so pri topikalni uporabi kortikosteroidov pri odraslih redki, so pa lahko hudi. Lahko se pojavi zaviranje delovanja skorje nadledvične žleze, katarakta, infekcije, poslabšanje nadziranja sladkorne bolezni in povišanje intraokularnega tlaka, zlasti po dolgotrajni uporabi. Sistemski učinki se pogosteje pojavijo, če zdravilo uporabimo pod okluzijo (plastika, kožne gube), pri uporabi zdravila na velikih površinah kože ali po dolgotrajni uporabi (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli neželenem učinku na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

JAZMP-II/013-30.7.2022

Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, lahko povzroči zvišanje koncentracije kalcija v serumu, ki pa se zniža, ko zdravljenje prekinemo. Znaki hiperkalcemije so: poliurija, konstipacija, mišična slabost, zmedenost in koma.

Dolgotrajna topikalna uporaba prevelikih odmerkov kortikosteroidov lahko zavre delovanje nadledvične žleze, kar je običajno reverzibilno. V takšnih primerih je indicirano simptomatsko zdravljenje.

V primeru kronične toksičnosti je zdravljenje s kortikosteroidi potrebno postopno prekiniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsoriatiki; drugi antipsoriatiki za lokalno zdravljenje; kalcipotriol, kombinacije.

Oznaka ATC: D05AX52

Mehanizem delovanja

Delovanje zdravila Enstilum je posledica farmakoloških učinkov kalcipotriol hidrata kot sintetičnega analoga vitamina D3 in betametazondipropinata kot sintetičnega kortikosteroida.

Vitamin D in njegovi analogi inducirajo diferenciacijo in zavirajo proliferacijo keratinocitov. Na tej osnovi učinkujejo tudi pri psoriazii. Omenjeno antiproliferativno delovanje vitamina D v keratinocitih vključuje indukcijo faktorja inhibicije rasti, ki transformira faktor rasti- β in od ciklina odvisni inhibitor kinaze, posledično pa zastoj rasti v fazi G1 celičnega ciklusa in zmanjšuje nivo dveh faktorjev proliferacije, zgodnji rastni faktor 1 (EGR-1) in polo podobno kinazo 2 (PLK2).

Vitamin D deluje tudi imunomodulatorno in sicer zavira aktivacijo in diferenciacijo Th17/Th1 celič, pri čemer vzpodbudi Th2/Treg odgovor.

Pri psoriazii, kortikosteroidi zavirajo imunski sistem, še posebno pro-inflamatorne citokine in kemokine ter na ta način inhibirajo aktivacijo T-celič. Na molekularnem nivoju, kortikosteroidi delujejo preko intracelularnih glukokortikoidnih receptorjev, njihova protivnetna funkcija pa je posledica transrepreseje pro-inflamatornih transkripcijskih faktorjev kot so nuklearni faktor κ B, aktivator proteina-1 in interferon regulacijskega faktorja-3.

Anti-inflamatorno in anti-proliferacijsko delovanje je močnejše pri uporabi kombinacije kalcipotriola (v obliki kalcipotriol hidrata) in betametazona (v obliki betametazondipropionata), kot pa v primeru delovanja vsake posamezne zdravilne učinkovine posebej.

Farmakodinamični učinki

Kratkoročno pridobljeni podatki o delovanju

Adrenalni odgovor na ACTH so določali z merjenjem serumske koncentracije kortizola pri maksimalnih pogojih uporabe pri bolnikih, zdravljenih do 4 tedne ki so imeli močno razširjeno psoriaro tako po telesu kot na lasišču.

Pri nobenem od 35 bolnikov niso opazili znižanja serumske koncentracije kortizola, po 30 ali 60 minutah po obremenitvi z ACTH. Zdi se, da je tveganje za znižanje serumske koncentracije kortizola pri uporabi zdravila Enstilum za zdravljenje močno razširjene psorize v trajanju 4 tedne, nizko. Podobno, niso opazili nobene spremembe presnove kalcija po 4 tednih uporabe zdravila Enstilum za zdravljenje močno razširjene psorize.

Dolgoročno pridobljeni podatki o delovanju

Adrenalni odgovor na ACTH so določali pri odraslih, ki so imeli srednje do močno izraženo psoriarzo na vsaj 10% telesne površine. Bolniki so bili randomizirani v skupini in so dvakrat tedensko dobivali ali zdravilo Enstilum ali samo dermalno peno (brez učinkovine) v trajanju do 52 tednov (dolgoročno vzdrževalno zdravljenje). Bolniki, ki se jim je bolezen ponovila, so bili nato zdravljeni z zdravilom Enstilum enkrat na dan v obdobju 4 tedne nato pa so prešli na randomizirano zdravljenje.

Rezultati študije so bili skladni s pričakovanim nizkim tveganjem za znižanje serumske koncentracije kortizola pri udeležencih z močno izraženo psoriarzo (BSA 10-30%), ki so uporabljali zdravilo Enstilum dvakrat tedensko kot je zgoraj opisano, za obdobje do 52 tednov. Študija ni pokazala klinično pomembnih podatkov v zvezi z metabolizmom kalcija.

Klinična učinkovitost

Kratkoročno pridobljeni podatki o delovanju

Učinkovitost uporabe zdravila Enstilum v odmerku enkrat na dan so določali s pomočjo treh randomiziranih, dvojno slepih ali slepih (za preizkuševalca) 4-tedenskih kliničnih študijah, v katerih je sodelovalo več kot 1100 bolnikov. Bolniki so imeli vsaj blago psoriarzo po telesu (tudi na lasišču v študiji 2), merjeno po smernicah PGA (Physicians Global Assessment of disease severity). Pri bolnikih je bilo prizadeto vsaj 2% telesne površine in indeks m-PASI je znašal vsaj 2 (Psoriasis Area Severity Index) . Indeks PGA (Physicians Global Assessment) se določa na podlagi 5 točkovne lestvice (čisto, skoraj čisto, blago, zmerno, hudo), glede na povprečne psoriatične poškodbe kože.

Primarni cilji so bili uspešno zdravljeni bolniki, kar je pomenilo “čisto” ali “skoraj čisto” pri bolnikih, ki so v študijo vstopili z najmanj zmerno obliko bolezni in “čisto” za bolnike z začetno blago obliko bolezni) merjeno po smernicah PGA v 4.tednu.

Lastnosti vezane na resnost stanja bolezni na začetku študij

	Študija 1 (N=426)	Študija 2 (N=302)	Študija 3 (N=376)
PGA indeks:			
Blago	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (15,3%)
Zmerno	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
Hudo	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
Srednji BSA(razpon)	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
Srednji PASI (razpon)	7,5 (2,0- 47,0)	7,6 (2,0- 28,0)	7,5 (2,0- 22,6)

Delež uspešno zdravljenih bolnikov (v odstotkih) v skladu s PGA po telesu v tednu 4

	Enstilum	Dermalna pena	BDP v dermalni peni	Kalcipotriol v dermalni peni	Daivobet mazilo	Mazilna podlaga
Študija 1	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	=	=	=	=
Študija 2	(N=100) 45,0%	=	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	=	=
Študija 3	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	=	=	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Izzid primarnega cilja, ki je bil označen kot “uspešno zdravljenje” PGA po telesu, merjen v 4. tednu trajanja študije, je pokazal, da je zdravilo Enstilum statistično značilno bolj učinkovito kot vsi primerjalni preparati, učinkovitost pa je bila opažena pri vseh stopnjah resnosti bolezni, določenih na začetku izvajanja študije.

V študiji 2 so učinkovitost zdravila Enstilum pri psoriazii na lasišču določali kot delež bolnikov izražen v odstotkih pri katerih je bilo doseženo “uspešno zdravljenje” v skladu s PGA, izmerjen v 4. tednu trajanja študije.

Delež uspešno zdravljenih bolnikov(v odstotkih) v skladu s PGA na lasišču v tednu 4

	Enstilum	BDP v dermalni peni	Kalcipotriol v dermalni peni
Študija 2	(N=100) 53,0%	(N=101) 47,5%	(N=101) 35,6%

Zdravilo Enstilum je bilo statistično značilno bolj učinkovito kot kalcipotriol sam in je tudi doseglo višji delež uspešnega zdravljenja kot BDP, vendar ta primerjava kot taka statistično gledano ni dosegla statistične signifikance.

Vpliv zdravila Enstilum na srbenje in na motnje spanja povezane s srbenjem so raziskovali v Študiji 1, kjer so uporabljali vizualno analogni lestvico (VAL) v razponu od 0 mm (brez srbenja/brez pomanjkanja spanca zaradi srbeža) do 100 mm (najhujši možni srbež/najslabši možen spanec). Število oseb v skupini, ki so jo zdravili z zdravilom Enstilum, pri katerih so dosegli 70 % zmanjšanje srbenja in motenj spanja zaradi srbenja po 3. dnevu trajanja zdravljenja, je bilo statistično značilno večje, kot pri skupini oseb, ki so prejemale samo podlago brez aktivne učinkovine.

Vpliv zdravila Enstilum na kvaliteto življenja so raziskovali v Študiji 1, za kar so uporabljali splošni vprašalnik EQ-5D-5L in dermatološko specifični vprašalnik DLQI. Statistično značilno je bilo izboljšanje kvalitete življenja, na podlagi vprašalnika DLQI je bil dokazan v korist uporabe zdravila Enstilum že od 1. tedna zdravljenja naprej, na podlagi vprašalnika EQ-5D-5L pa od 4. tedna zdravljenja naprej.

Dolgoročno pridobljeni podatki o delovanju

Vpliv na učinkovitost in varnost uporabe zdravila Enstilum so raziskovali v dvojno slepi, randomizirani študiji v kateri so kontrolirali tudi samo dermalno peno (Študija štiri). Udeleženci so dobivali zdravilo Enstilum z odprto nalepko enkrat na dan, v trajanju 4 tedne. Udeleženci s pozitivnim odgovorom so bili nato randomizirani in so dobivali bodisi zdravilo Enstilum (dolgoročno vzdrževalno zdravljenje) ali samo dermalno peno dvakrat na teden v obdobju do 52 tednov. Udeleženci iz obeh skupin, ki niso pozitivno reagirali na zdravljenje so bili zdravljeni z zdravilom Enstilum enkrat na dan v razdobju 4 tedne. Udeleženci ki so pozitivno reagirali so nato nadaljevali randomizirano zdravljenje.

Osnovne značilnosti randomiziranih udeležencev glede na resnost bolezni

	Študija 4 (N=545)
Resnost bolezni (PGA)	
Blaga	58 (10,6%)
Zmerna	447 (82%)
Močno izražena	40 (7,3%)
Povprečje BSA (območje)	8,3 (1,0-38,0)
Povprečje PASI (območje)	7,8 (2,0-28,0)

Udeleženci dolgoročnega vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Enstilum so potrebovali dalj časa do prve ponovitve bolezni, povprečno so bili med časom študije dalj časa v remisiji in doživeli manj ponovitev bolezni kot udeleženci, ki so dobivali samo dermalno peno. Spodnja tabela prikazuje pregled učinkov na ponovitev bolezni v tej študiji.

Povzetek učinkovitosti dolgoročnega vzdrževalnega zdravljenja v obdobju do 52 tednov (Študija štiri)

	Podatki dobljeni v študiji	Podatki dobljeni v študiji	Statistična analiza rezultatov (N=521)*	Statistična analiza rezultatov (N=521)*
Končni cilj	Dolgoročno vzdrževalno zdravljenje+ zdravljenje ponovitev bolezni (N=256)	Samo dermalna pena+zdravljenje ponovitev bolezni (N=265)	Ocena (95% CI)	p-vrednost
Primarni: čas do prve ponovitve bolezni	Povprečni čas do prve ponovitve bolezni=56 dni	Povprečni čas do prve ponovitve bolezni=30 dni	HR=0,57 (=,47-0,69) Zmanjšanje za 43% (31%,53%)	p < 0,001
Sekundarni: razmerje dnevov v remisiji	Povprečno število dnevov v remisiji=69,3%	Povprečno število dnevov v remisiji=56,6%	DP=11% (8%,14%) Povečanje za 41 (29,53) dni	p<0,001
Sekundarni: število ponovitev bolezni	Povprečno število ponovitev bolezni=2,0	Povprečno število ponovitev bolezni=3,0	PR=0,54 (0,46, 0,63) Zmanjšanje za 46% (37%,54%)	p<0,001

*Statistična analiza primerjave dolgoročnega vzdrževalnega zdravljenja+ zdravljenje ponovitve bolezni samo z dermalno peno + zdravljenje ponovitve bolezni

CI: Interval zaupanja DP:Razlika v razmerju dnevov na leto HR: razmerje ogroženosti N: število udeležencev v celotni študiji RR:rate-ratio

Pediatrična populacija

Učinek na metabolizem kalcija so ugotavljali v eni nekontrolirani odprti študiji, ki je trajala 4 tedne. Sodelovalo je 106 mladostnikov v starosti od 12 do 17 let, ki so imeli psorizao na lasišču in telesu, uporabljali pa so zdravilo Enstilum v odmerku do 105 g na teden. Pri nobenem udeležencu niso opazili znake hiperkalcemije, niti spremembe v koncentraciji kalcija v urinu.

Adrenalni odgovor na ACTH so določali pri 33 bolnikih, ki so imeli psorizao v plakih na najmanj 20% površine lasišča in najmanj 10% površine telesa. Po 4 tednih terapije z zdravilom Enstilum je pri dveh bolnikih po 30 minutah znašala izmerjena koncentracija kortizola 18 mcg/dl, ki pa se je normalizirala po 60 minutah.

Pri tretjem bolniku pa je prišlo do minimalnega znižanja koncentracije kortizola takoj po obremenitvi z ACTH, kar pa ni vplivalo na rezultate izmerjene po koncu postopka.

Vsi omenjeni učinki so bili brez klinične manifestacije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po sistemski uporabi se obe učinkovini – kalcipotriol in betametazondipropionat – hitro in obsežno presnavljata.

Kalcipotriol se v glavnem izloča z blatom (podgane in prašiči), betametazondipropionat pa z urinom (podgane in miši). Pri podganah so študije porazdelitve v tkivih z radiološko označenim kalcipotriolom in betametazondipropionatom pokazale, da je radioaktivnost najvišja v ledvicah in jetrih.

Stopnjo perkutane absorpcije obeh učinkovin po topikalni aplikaciji zdravila Enstilum, pri osebah, ki so imele hudo psorizao vulgaris so določali v raziskavi hipotalamične-hipofizno-adrenalne osi (HPA).

Pri večini bolnikov, ki so imeli močno izraženo psorizao, tako na lasišču kot po telesu in so 4 tedne, enkrat dnevno uporabljali zdravilo Enstilum, je bila koncentracija kalcipotriola in betametazondipropionata v vseh vzorcih krvi prenizka, da bi jo bilo mogoče izmeriti. Pri eni osebi je bilo možno v krvi izmeriti koncentracijo kalcipotriola, koncentracijo betametazondipropionata pa pri 5 osebah. Presnovki kalcipotriola so bili zaznani pri 3 osebah medtem ko je bilo pri 27 osebah možno izmeriti presnovke betametazondipropionata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije kortikosteroidov na živalih so pokazale škodljiv vpliv kortikosteroidov na sposobnost razmnoževanja (volčje žrelo, malformacije okostja). Pri podganah so v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri dolgotrajni peroralni uporabi kortikosteroidov, ugotovili podaljšan čas brejosti, daljši porod in težave pri kotenju. Zmanjšala sta se preživetje in telesna masa mladičev in, mladiči so tudi počasneje pridobivali na telesni masi, medtem ko se plodnost ni poslabšala. Pomen teh rezultatov za ljudi ni poznan.

Študije, v katerih so peroralno dajali kalcipotriol podganam v odmerkih 54 µg/kg/dan in zajcem 12 µg/kg/dan, so pokazale vpliv tako na mater kot na zarodek. Abnormalnosti, ki so jih opazili pri zarodkih, pri katerih so že opazili toksičen vpliv na mater, so vsebovale znake indikativne nezrelosti skeleta (nezadostna osifikacija sramnih kosti, členkov prednjih okončin in povečanje fontane) in pogostejša pojavnost prekomernega števila reber.

Na podlagi nekliničnih podatkov običajnih študij o varnosti, farmakoloških študij, študij toksičnosti ponavljajočih odmerkov in genotoksičnosti, ne obstaja nobena posebna nevarnost za človeka.

Študije dermalne kancerogenosti s kalcipotriolom in betametazondipropionatom opravljene na miših in študije oralne kancerogenosti, opravljene na podganah niso pokazale posebnih tveganj za človeka.

V študijah lokalne tolerance zdravila Enstilum, ki so jih opravili na kuncih, so opazili blago do zmerno draženje kože.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi:

tekoči parafin
polioksipropilen stearileter
vseracemni- α -tokoferol
beli vazelin
butilhidroksitoluen (E321)
butan
dimetil eter

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po prvem odprtju je zdravilo uporabno še 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Opozorilo:

Zelo lahko vnetljiv aerosol.

Vsebnik je pod pritiskom: ob segrevanju lahko počí.

Zaščitite pred direktno sončno svetlobo.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50°C.

Ne prebadajte ali sežigajte niti po uporabi.

Ne pršite proti odprtemu ognju ali drugim virom vžiga.

Hranite stran od isker, odprtega plamena in drugih virov vžiga.

Ne kadite v bližini

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina:

Aluminijast vsebnik iz poliamid-imidne lakirane notranjosti s pršilnim ventilom in aktivatorjem.

Vsebnik vsebuje 60 g dermalne pene, ne upoštevajoč količine potisnih plinov

Pakiranje: 60 g in 2x 60 g

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Leo Pharma A/S

Industrie parken 55

DK-2750 Ballerup

Danska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02178/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. 5. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 3. 5. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.7.2022