

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Enstilar 50 mikrograma/g + 0,5 mg/g pjena za kožu

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram pjene za kožu sadrži 50 mikrograma kalcipotriola (kao hidrat) i 0,5 mg betametazona (kao dipropionat).

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Butilhidroksitoluen (E321) 50 mikrograma/g pjene za kožu.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Pjena za kožu.

Nakon prskanja, formira se pjena bijele do skoro bijele boje.

Pjena ima izgled pjene koja se ne širi i koja se postupno urušava nakon prskanja.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Topikalno liječenje psorijaze vulgaris u odraslih osoba.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Liječenje rasplamsane bolesti*

Enstilar pjena treba se nanijeti na oboljelo područje jednom dnevno. Preporučeno razdoblje liječenja je 4 tjedna. Ako je nakon ovog razdoblja potrebno nastaviti ili iznova započeti liječenje, tada se liječenje nastavlja nakon liječnikove ponovne procjene i pod redovitim nadzorom.

##### *Dugotrajna terapija održavanja*

Bolesnici koji su pokazali odgovor nakon 4 tjedna liječenja uz primjenu lijeka Enstilar jednom dnevno podobni su za dugotrajnu terapiju održavanja. Enstilar je potrebno primjenjivati dvaput tjedno, na dva dana koja nisu uzastopna, na područja na kojima je prethodno bila prisutna psorijaza vulgaris. Između primjena trebaju proći 2-3 dana bez liječenja lijekom Enstilar.

U slučaju znakova relapsa, potrebno je iznova započeti liječenje rasplamsane bolesti, kao što je gore opisano.

### *Maksimalna doza*

Dnevna maksimalna doza Enstilar pjene ne smije biti veća od 15 g, tj. jedan spremnik od 60 g trebao bi trajati najmanje 4 dana liječenja. 15 g odgovara količini dobivenoj iz spremnika kada se aktivator do kraja pritisne na otprilike jednu minutu. Primjena od dvije sekunde daje približno 0,5 g. Smjernica je da 0,5 g pjene treba prekriti područje kože koje otprilike odgovara području površine šake odrasle osobe.

Ako osim lijeka Enstilar primjenjujete druge topikalne proizvode koji sadrže kalcipotriol, ukupna doza svih proizvoda koji sadrže kalcipotriol ne smije biti veća od 15 g dnevno.

Ukupno područje površine tijela koje se tretira ne smije biti veće od 30%.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Sigurnost i djelotvornost Enstilar pjene u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega ili teškim poremećajima jetre nisu ustanovljene.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Enstilar pjene u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci za djecu starosti od 12 do 17 godina opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Za primjenu na koži.

Spremnik treba protresti nekoliko sekundi prije upotrebe. Enstilar treba nanijeti prskanjem tako da se spremnik drži udaljen barem 3 cm od kože. Pjena se može prskati tako da se spremnik drži u bilo kojoj orijentaciji osim horizontalno.

Enstilar treba prskati izravno na svako oboljelo područje kože i nježno ga utrljati.

Ako se Enstilar primjenjuje na vlasištu, potrebno ga je najprije prskati na dlan te ga zatim vrhovima prstiju nanijeti na oboljele dijelove vlasišta. Napatuk za pranje kose nalazi se u uputi o lijeku.

Nakon upotrebe lijeka Enstilar treba oprati ruke (osim ako se Enstilar koristi za tretiranje šaka) da bi se izbjeglo slučajno širenje na druge dijelove tijela kao i slučajna resorpcija lijeka na rukama. Treba izbjegavati primjenu ispod okluzivnih obloga jer ona povećava sistemska apsorpciju kortikosteroida. Preporučuje se izbjegavati tuširanje ili kupanje neposredno nakon primjene lijeka Enstilar. Pustite da pjena ostane na vlasištu i/ili koži tijekom noći ili tijekom dana.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Enstilar je kontraindiciran kod eritrodermijske i pustulozne psorijaze.

Budući da sadrži kalcipotriol, Enstilar je kontraindiciran u bolesnika sa zabilježenim poremećajima metabolizma kalcija (vidjeti dio 4.4).

Budući da sadrži kortikosteroid, Enstilar je kontraindiciran kod sljedećih stanja ako su prisutna u području koje se liječi: virusne (npr. herpes ili varicella) lezije kože, gljivične ili bakterijske infekcije kože, infekcije uzrokovane parazitima, manifestacije na koži povezane s tuberkulozom, perioralni dermatitis, atrofična koža, atrofične strije, krhkost vena uz kožu, ihtioza, akne vulgaris, akne rosacea, rozaceja, ulkusi i rane (vidjeti dio 4.4).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Učinci na endokrini sustav:

Nuspojave zabilježene u vezi sa sistemskim liječenjem kortikosteroidima, poput adrenokortikalne supresije ili oštećene glikemijske kontrole kod šećerne bolesti, također se mogu javiti tijekom topikalnog liječenja kortikosteroidima zbog sistemske apsorpcije.

Treba izbjegavati primjenu ispod okluzivnih obloga jer ona povećava sistemsku apsorpciju kortikosteroida. Treba izbjegavati primjenu na velikim područjima oštećene kože ili na sluznicama ili pregibima kože jer ona povećava sistemsku apsorpciju kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

##### Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

##### Učinci na metabolizam kalcija:

Budući da Enstilar sadrži kalcipotriol, moguća je hiperkalcemija. Kalcij u serumu normalizira se kada se liječenje prekine. Rizik od hiperkalcemije minimalan je ako se ne prelazi maksimalna dnevna doza (15 g) lijeka Enstilar (vidjeti dio 4.2).

##### Lokalne nuspojave:

Enstilar sadrži potentan steroid III. skupine te je potrebno izbjegavati istodobno liječenje drugim steroidima na istom području liječenja.

Koža na licu i genitalijama jako je osjetljiva na kortikosteroide. Ovaj lijek ne smije se primjenjivati na tim područjima.

Bolesnik mora dobiti upute o pravilnoj primjeni proizvoda da bi se izbjegla primjena i slučajno prenošenje na lice, usta i oči. Nakon svake upotrebe potrebno je oprati ruke da bi se izbjeglo slučajno prenošenje na ova područja kao i slučajna resorpcija lijeka na rukama.

##### Istodobne kožne infekcije:

Ako se lezije sekundarno inficiraju, treba ih liječiti antimikrobiološkom terapijom.

Međutim, ako se infekcija pogorša, mora se prekinuti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.3).

##### Prekid liječenja:

Kada se psorijaza liječi topikalnim kortikosteroidima, moguć je rizik od povratnih učinaka kada se liječenje prekine. Stoga je nužno nastaviti liječnički nadzor u razdoblju nakon liječenja.

#### Dugotrajna primjena:

Dugotrajna primjena kortikosteroida može povećati rizik od lokalnih i sistemskih nuspojava. Liječenje je nužno prekinuti u slučaju nuspojava povezanih s dugotrajnom primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

#### Neispitana primjena:

Nema iskustva s primjenom lijeka Enstilar kod kapljičaste psorijaze (psoriasis guttata).

#### Nuspojave na pomoćne tvari:

Enstilar sadrži butilhidroksitoluen (E321) kao pomoćnu tvar, koja može uzrokovati lokalne reakcije kože (npr. kontaktni dermatitis) ili nadraženost očiju i sluznica.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni lijeka Enstilar u trudnoći. Kod oralne primjene na životinjama, ispitivanja kalcipotriola nisu pokazala teratogene učinke, iako je zabilježena reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja s glukokortikoidima na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3), ali brojna epidemiološka ispitivanja (manje od 300 ishoda trudnoća) nisu otkrila urođene anomalije kod novorođenčadi čije su majke liječene kortikosteroidima u trudnoći. Mogući rizik za ljude nije siguran. Stoga tijekom trudnoće Enstilar se smije primjenjivati samo kada potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

#### Dojenje

Betametazon prelazi u majčino mlijeko, ali rizik od nuspojave u novorođenčadi vrlo je malen kod terapijskih doza. Nema podataka o izlučivanju kalcipotriola u majčino mlijeko. Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Enstilar dojiljama. Bolesnicu je potrebno uputiti da ne primjenjuje Enstilar na dojci tijekom dojenja.

#### Plodnost

Ispitivanja na štakorima s oralnim dozama kalcipotriola ili betametazon dipropionata pokazala su da nema štetnosti za mušku ni žensku plodnost (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o utjecaju na plodnost u ljudi.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Enstilar ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

Procjena učestalosti nuspojava temelji se na sabranoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja su reakcije na mjestu primjene.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima, a pojedinačne nuspojave navedene su počevši od najčešće prijavljenih. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema

redoslijedu smanjivanja ozbiljnosti.

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Folikulitis
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Hiperkalcemija*
Poremećaji oka	
Nepoznato	Zamućen vid**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Hipopigmentacija kože
Nepoznato	Promjene boje kose***
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Povratni („Rebound“) učinak Pruritus na mjestu primjene Nadraženost mjesta primjene Bol na mjestu primjene****
Nepoznato	Eritem na mjestu primjene*****

\*Zabilježena je blaga hiperkalcemija.

\*\*Vidjeti dio 4.4.

\*\*\*Prolazna promjena boje kose na mjestu primjene na vlasištu, kod bijele ili sijede kose u žućkastu boju, zabilježena je kod proizvoda s kombinacijom kalcipotriola i betametazona.

\*\*\*\* Bol na mjestu primjene uključuje i peckanje na mjestu primjene.

\*\*\*\*\*Na temelju iskustva poslije stavljanja lijeka u promet

#### Pedijatrijska populacija

Nisu uočene klinički značajne razlike između profila sigurnosti u populaciji odraslih osoba i adolescenata. U jednom otvorenom kliničkom ispitivanju ukupno je liječeno 106 adolescentnih ispitanika. Vidjeti dio 5.1 za dodatne detalje o tom kliničkom ispitivanju.

Sljedeće se nuspojave smatraju povezanim s farmakološkim klasama kalcipotriola, odnosno betametazona:

Kalcipotriol:

Nuspojave uključuju reakcije na mjestu primjene, pruritus, nadraženost kože, osjećaj peckanja i žarenja, suhu kožu, eritem, osip, dermatitis, pogoršanje psorijaze, fotoosjetljivost i reakcije preosjetljivosti, uključujući vrlo rijetke slučajeve angioedema i edema lica.

Sistemske učinci nakon topikalne primjene mogu se pojaviti vrlo rijetko te uzrokovati hiperkalcemiju ili hiperkalciuriju (vidjeti dio 4.4).

Betametazon (kao dipropionat):

Mogu se javiti lokalne reakcije nakon topikalne primjene, posebice kod produljene primjene, uključujući atrofiju kože, teleangiektaziju, strije, folikulitis, hipertrikoza, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, depigmentaciju i koloidni milium.

Kada se psorijaza liječi topikalnim kortikosteroidima, moguć je rizik od generalizirane pustulozne psorijaze.

Sistemske reakcije uzrokovane topikalnom primjenom kortikosteroida rijetke su u odraslih osoba. Međutim, mogu biti ozbiljne. Moguće su adrenokortikalna supresija, katarakta, infekcije, oštećena glikemijska kontrola šećerne bolesti i porast intraokularnog tlaka, osobito nakon dugotrajnog liječenja. Sistemske se reakcije javljaju češće kod primjene uz okluziju (plastika, pregibi kože), kada se lijek nanosi na velika područja kože te tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Predoziranje**

Primjena doze veće od preporučene može uzrokovati povišene vrijednosti kalcija u serumu, koje se smanjuju kada se liječenje prekine. Simptomi hiperkalcemije uključuju poliuriju, konstipaciju, slabost u mišićima, konfuziju i komu.

Prekomjerna produljena topikalna primjena kortikosteroida može rezultirati adrenokortikalnom supresijom koja je obično reverzibilna. Može biti indicirano simptomatsko liječenje.

U slučaju kronične toksičnosti, liječenje kortikosteroidima mora se postupno prekinuti.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antipsorijatici, ostali antipsorijatici za topikalnu primjenu, kalcipotriol, kombinacije, ATK oznaka: D05AX52

#### Mehanizam djelovanja

Enstilar pjena kombinira farmakološke učinke kalcipotriol hidrata kao sintetičkog analoga vitamina D3 i betametazon dipropionata kao sintetičkog kortikosteroida.

Kod psorijaze, vitamin D i njegovi analozi djeluju uglavnom inhibicijom proliferacije keratinocita i indukcijom diferencijacije keratinocita. Podležeći antiproliferacijski mehanizam vitamina D kod keratinocita uključuje indukciju inhibitorynog faktora rasta transformirajući faktor rasta  $\beta$  te inhibitora kinaze ovisne o ciklinu, s posljedičnim zastojem rasta u G1 fazi staničnog ciklusa uz regulaciju prema nižim vrijednostima dva proliferacijska faktora, ranog odgovora rasta-1 i polo-srodne kinaze-2.

Osim toga, vitamin D ima imunomodulacijski učinak kojim potiskuje aktivaciju i diferencijaciju Th17/Th1 stanica, a inducira Th2/Treg odgovor.

Kod psorijaze, kortikosteroidi potiskuju imunološki sustav, posebice proinflamacijske citokine i kemokine, čime inhibiraju aktivaciju T-stanica. Na molekularnoj razini, kortikosteroidi djeluju putem unutarstaničnih glukokortikoidnih receptora, a za njihovu protuupalnu funkciju zaslužna je transrepresija proinflamacijskih faktora transkripcije, poput nuklearnog faktora  $\kappa B$ , aktivatora proteina-1 i interferonskog regulacijskog faktora-3.

U kombinaciji, kalcipotriol monohidrat i betametazon dipropionat potiču bolji protuupalni i antiproliferacijski učinak nego same pojedinačne komponente.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Podaci iz kratkotrajne primjene*

U uvjetima maksimalne primjene, u ispitanika s ekstenzivnom psorijazom na tijelu i vlasištu koja se liječi do 4 tjedna, adrenalni odgovor na ACTH određen je mjerenjem razina kortizola u serumu. Nijedan od 35 ispitanika nije imao potisnute razine kortizola u serumu nakon 30 ili 60 minuta od ACTH stimulacije. Stoga izgleda da je za Enstilar rizik od adrenalne supresije nizak kada se primjenjuje na ekstenzivnu psorijazu vulgaris tijekom 4 tjedna. Također nije bilo naznaka abnormalnog metabolizma kalcija nakon primjene lijeka Enstilar na ekstenzivnu psorijazu vulgaris tijekom 4 tjedna.

##### *Podaci iz dugotrajne primjene*

Adrenalni odgovor na ACTH test ispitivan je u odraslih ispitanika s umjerenom do teškom psorijazom vulgaris koja je zahvaćala najmanje 10% površine tijela. Ispitanici su randomizirani na primanje ili lijeka Enstilar ili vehikuluma u obliku pjene dvaput tjedno tijekom do 52 tjedna (dugotrajna terapija održavanja). Ispitanici koji su imali relaps liječeni su lijekom Enstilar jednom dnevno tijekom 4 tjedna, a zatim su nastavili randomizirano liječenje.

Rezultati ispitivanja bili su u skladu s niskim rizikom za adrenalnu supresiju u ispitanika s ekstenzivnom psorijazom (10-30% površine tijela) koji Enstilar primjenjuju dvaput tjedno te na opisani način do 52 tjedna. Nije bilo klinički značajnog učinka na metabolizam kalcija u ovom ispitivanju.

#### Klinička djelotvornost

##### *Podaci iz kratkotrajne primjene*

Djelotvornost primjene lijeka Enstilar jednom dnevno istražena je u tri randomizirana, dvostruko slijepa ili za istraživače slijepa, četverotjedna klinička ispitivanja u koja je bilo uključeno više od 1100 ispitanika s psorijazom po tijelu (također i po vlasištu u ispitivanju br. 2) čija je ozbiljnost bila barem blaga prema

liječničkoj globalnoj procjeni ozbiljnosti bolesti (PGA, engl. *Physician's Global Assessment*) te je zahvaćala barem 2% površine tijela (BSA, engl. *body surface area*) i imala modificirani indeks ozbiljnosti psorijaze (m-PASI, engl. *Psoriasis Area Severity Index*) s vrijednošću od barem 2. Liječnička globalna procjena radi se pomoću ljestvice od 5 točaka (čisto, gotovo čisto, blago, umjereno, teško) na temelju prosječne psorijatičke lezije.

Primarni krajnji ishod bili su ispitanici s „uspješnim liječenjem“ (‘čisto’ ili ‘gotovo čisto’ za ispitanike s barem umjerenom bolesti na početku ispitivanja, ‘čisto’ za ispitanike s blagom bolesti na početku ispitivanja) prema liječničkoj globalnoj procjeni (PGA) nakon 4 tjedna.

#### Početne vrijednosti karakteristika vezanih za bolest

	1. ispitivanje (N=426)	2. ispitivanje (N=302)	3. ispitivanje (N=376)
<b>Početna ozbiljnost bolesti (PGA):</b>			
<b>Blaga</b>	65 (15,3%)	41 (13,6%)	63 (16,8%)
<b>Umjerena</b>	319 (74,9%)	230 (76,2%)	292 (77,7%)
<b>Teška</b>	42 (9,9%)	31 (10,3%)	21 (5,6%)
<b>Srednji BSA (raspon)</b>	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
<b>Srednji m-PASI (raspon)</b>	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

#### Postotak ispitanika s „uspješnim liječenjem“ prema liječničkoj globalnoj procjeni (PGA) tijela nakon 4 tjedna

	Enstilar	Pjena vehikulum	BDP u pjeni vehikulumu	Kalcipotriol u pjeni vehikulumu	Daivobet mast	Mast vehikulum
<b>1. ispitivanje</b>	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
<b>2. ispitivanje</b>	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
<b>3. ispitivanje</b>	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Rezultati za primarni krajnji ishod „uspješnog liječenja“ (PGA) tijela nakon 4 tjedna pokazali su da je Enstilar statistički značajno učinkovitiji od svih uključenih komparatora, a odgovori su zabilježeni u svim kategorijama početnih vrijednosti ozbiljnosti bolesti.

U 2. ispitivanju, učinak lijeka Enstilar na psorijazu vlasišta ispitivan je kao postotak ispitanika s „uspješnim liječenjem“ prema liječničkoj globalnoj procjeni (PGA) vlasišta nakon 4 tjedna.

#### Postotak ispitanika s „uspješnim liječenjem“ prema liječničkoj globalnoj procjeni (PGA) vlasišta nakon 4 tjedna

	Enstilar	BDP u pjeni vehikulumu	Kalcipotriol u pjeni vehikulumu
<b>2. ispitivanje</b>	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilar je statistički bio značajno učinkovitiji u usporedbi s kalcipotriolom i također povezan s višom



stopom uspješnog liječenja nego BDP, ali ova usporedba nije postigla statistički značaj.

Učinak lijeka Enstilar na svrbež i pomanjkanje sna vezano za svrbež istraživano je u prvom ispitivanju pomoću vizualne analogne skale (VAS) u rasponu od 0 mm (nema svrbeža/uopće nema pomanjkanja sna) do 100 mm (najgori svrbež koji možete zamisliti/najgore moguće pomanjkanje sna). Statistički značajno veći broj ispitanika u skupini liječenoj lijekom Enstilar u usporedbi s pjenom vehikulomom postigao je smanjenje od 70% kod svrbeža i pomanjkanju sna vezanom za svrbež od 3. dana i tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Učinak lijeka Enstilar na kvalitetu života ispitan je u 1. ispitivanju pomoću generičkog upitnika EQ-5D-5L i dermatološki specifičnog upitnika DLQI. Statistički značajno veće poboljšanje kvalitete života u korist lijeka Enstilar zabilježeno je za DLQI od 1. tjedna i tijekom cijelog razdoblja liječenja te za upitnik EQ-5D-5L nakon 4. tjedna.

#### Podaci iz dugotrajne primjene

Djelotvornost i sigurnost liječenja lijekom Enstilar ispitane su u randomiziranom, dvostruko slijepom i vehikulomom kontroliranom ispitivanju (Trial Four). Ispitanici su u otvorenom tipu ispitivanja liječeni lijekom Enstilar jednom dnevno tijekom 4 tjedna, a bolesnici koji su odgovorili na liječenje zatim su randomizirani na Enstilar (dugotrajnu terapiju održavanja) ili vehikulum u obliku pjene dvaput dnevno tijekom do 52 tjedna. Ispitanici u obje liječene skupine koji su imali relaps liječeni su jednom dnevno lijekom Enstilar tijekom 4 tjedna, a oni koji su odgovorili na to liječenje zatim su nastavili randomizirano liječenje.

#### **Početne karakteristike vezane za bolest (svi randomizirani ispitanici)**

	<b>Trial Four (N=545)</b>
Početna težina bolesti (PGA)	
Blaga	58 (10,6%)
Umjerena	447 (82,0%)
Teška	40 (7,3%)
Srednja površina tijela (raspon)	8,3 (1,0-38,0)
Srednja vrijednost m-PASI (raspon)	7,8 (2,0-28,0)

Ispitanici na dugotrajnoj terapiji održavanja lijekom Enstilar imali su dulje vrijeme do prvog relapsa, veći udio dana u remisiji tijekom ispitivanja te manji broj relapsa nego ispitanici koji su koristili vehikulum u obliku pjene. Donja tablica sadrži pregled učinka na relaps u ovom ispitivanju.

#### **Sažetak djelotvornosti do 52 tjedna na dugotrajnoj terapiji održavanja (Trial Four)**

Mjera ishoda	Opazeni podaci u ispitivanju		Rezultati statističke analize (N=521)*	
	Dugotrajna terapija održavanja + liječenje relapsa (N=256)	Vehikulum + liječenje relapsa (N=265)	Procjene [95% CI]	p-vrijednost
<b>Primarna: vrijeme do prvog relapsa</b>	Medijan vremena do prvog relapsa = 56 dana	Medijan vremena do prvog relapsa = 30 dana	HR=0,57 [0,47; 0,69] (smanjenje za 43% [31%; 53%])	p<0,001
<b>Sekundarna: udio dana u</b>	Medijan udjela dana = 69,3%	Medijan udjela dana = 56,6%	DP=11% [8%; 14%] (porast za 41 [29; 53] dan)	p<0,001

remisiji				
<b>Sekundarna: broj relapsa</b>	Medijan broja relapsa =2,0	Medijan broja relapsa = 3,0	RR=0,54 [0,46; 0,63] (smanjenje za 46% [37%; 54%])	p<0,001

\*Statistička analiza uspoređivala je dugotrajnu terapiju održavanja + liječenje relapsa u odnosu na vehikulum + liječenje relapsa.

CI: interval pouzdanosti (*confidence interval*); DP: razlika u udjelu dana u godini (*difference in proportion of days per year*); HR: omjer hazarda (*hazard ratio*); N: broj ispitanika u punom skupu za analizu (*number of subjects in full analysis set*); RR: omjer stopa (*rate ratio*).

### Pedijatrijska populacija

U nekontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju u trajanju od 4 tjedna kod 106 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s psorijazom na vlasištu i tijelu ispitivali su se učinci na metabolizam kalcija. Ispitanici su koristili do 105 g lijeka Enstilar tjedno. Nisu zabilježeni slučajevi hiperkalcemije ni klinički značajnih promjena kod vrijednosti kalcija u urinu.

Adrenalni odgovor na ACTH test izmjeren je u podskupu od 33 ispitanika s ekstenzivnom plak psorijazom koja je obuhvaćala najmanje 20% vlasišta i 10% površine tijela. Nakon 4 tjedna liječenja lijekom Enstilar, 2 ispitanika imala su razinu kortizola  $\leq 18$   $\mu\text{g/dl}$  u 30 minuta nakon ACTH testa, ali su imali normalan odgovor u 60 minuta. Treći ispitanik imao je na početku ispitivanja minimalni odgovor kortizola na ACTH test s dvojbene rezultata nakon liječenja. Niti jedan od ovih slučajeva nije imao nikakve kliničke manifestacije.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon sistemskog izlaganja, obje djelatne tvari - kalcipotriol i betametazon dipropionat – brzo se i opsežno metaboliziraju.

Glavni put izlučivanja kalcipotriola je putem fecesa (štakori i patuljaste svinje), a za betametazon dipropionat putem mokraće (štakori i miševi). Kod štakora, ispitivanja distribucije u tkivima s radiooznačenim kalcipotriolom i betametazon dipropionatom pokazala su da su bubrezi i jetra imali najvišu razinu radioaktivnosti.

Opseg perkutane apsorpcije ovih dvaju aktivnih sastojaka nakon topikalne primjene lijeka Enstilar određen je u HPA osi ispitivanja u ispitanika s ekstenzivnom psorijazom vulgaris (vidjeti dio 5.1). Kalcipotriol i betametazon dipropionat bili su ispod donje granice kvantifikacije u većini uzoraka uzetih od 35 bolesnika liječenih jednom dnevno tijekom 4 tjedna zbog ekstenzivne psorijaze koja je zahvaćala tijelo i vlasište. Kalcipotriol je bilo moguće količinski odrediti u određenoj vremenskoj točki kod 1 ispitanika, betametazon dipropionat u 5 ispitanika, a metabolite kalcipotriola bilo je moguće utvrditi kod 3 ispitanika, odnosno metabolite betametazon dipropionata u 27 ispitanika.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kortikosteroida na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (rascjep nepca, malformacije skeleta). U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti s dugoročnom oralnom primjenom kortikosteroida na štakorima, zabilježene su produžena gestacija te produžen i težak okot. Nadalje, zapažena su smanjenja u preživljenju potomaka, tjelesnoj težini i porastu tjelesne težine. Nije bilo oštećenja plodnosti. Značaj za ljude nije poznat.

Kalcipotriol je iskazao maternalnu i fetalnu toksičnost u štakora i kunića kada je davan oralno u dozama od 54 µg/kg/dan, odnosno 12 µg/kg/dan. Fetalne abnormalnosti zabilježene s istodobnom maternalnom toksičnošću uključivale su znakove indikativne za nedozrelost skeleta (nekompletna osifikacija stidnih kostiju i falangi prednjih nogu te povećane fontanele) i povećanu incidenciju prekobrojnih rebara.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja dermalne karcinogenosti kalcipotriola i betametazondipropionata na miševima te ispitivanja oralne karcinogenosti na štakorima nije pokazalo posebne rizike za ljude.

U ispitivanju lokalne podnošljivosti na patuljastim svinjama Enstilar je uzrokovao blagu do umjerenu nadraženost kože.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

parafin, tekući  
polioksipropilenstearileter  
sav-rac- $\alpha$ -tokoferol  
vazelin, bijeli  
butilhidroksitoluen (E321)  
butan  
dimetileter

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Oprez:

Izuzetno zapaljiv aerosol.

Spremnik pod tlakom: Može prsnuti ako se zagrijava.

Zaštititi od sunca.

Ne izlagati temperaturi iznad 50°C.

Ne bušiti ni spaljivati, čak ni nakon uporabe.

Ne prskati prema otvorenom plamenu ili drugom izvoru zapaljenja.

Držati podalje od iskri, otvorenog plamena i drugih izvora zapaljenja.

Zabranjeno pušenje.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminijski spremnik s unutarnjim slojem od poliamidimida opremljen s kontinuiranim ventilom i

aktivatorom.

Spremnik sadrži 60 g pjene, ne uključujući količinu propelenata.

Veličine pakiranja: 60 g i 2 x 60 g

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Danska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-453098022

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 06.04.2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16.03.2021.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20.10.2022.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (<http://www.halmed.hr>).