

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Enstilar 50 mikrogramov/g + 0,5 mg/g  
dermálna pena

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram dermálnej peny obsahuje 50 mikrogramov kalcipotriolu (vo forme monohydrátu) a 0,5 mg betametazónu (vo forme dipropionátu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

50 mikrogramov butylhydroxytoluénu (E321) v 1 g dermálnej peny.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Dermálna pena.

Po nastriekaní sa tvorí biela až sivobiela pena.

Pena má vzhľad neexpandujúcej peny, ktorá sa po nastriekaní postupne rozpadá.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Lokálna liečba ložiskovej psoriázy (psoriasis vulgaris) u dospelých.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Liečba vzplanutia ochorenia*

Pena Enstilar sa nanáša na postihnutú oblasť raz denne. Odporúčaná dĺžka liečby je 4 týždne. Ak po skončení tohto obdobia treba v liečbe pokračovať alebo ju opätovne začať, má sa v nej pokračovať po lekárskom vyšetrení a pod pravidelným dohľadom.

##### *Dlhodobá udržiavacia liečba*

Pacienti, ktorí odpovedali na 4-týždňovú liečbu Enstilarom používaným raz denne, sú vhodní na dlhodobú udržiavaciu liečbu. Enstilar sa má aplikovať dvakrát týždenne – v dvoch dňoch, ktoré nenasledujú po sebe – na oblasti, ktoré už boli postihnuté ložiskovou psoriázou. Medzi jednotlivými aplikáciami majú byť 2 – 3 dni bez liečby Enstilarom.

Ak sa objavia prejavy recidívy, treba opäť začať liečbu vzplanutia opísanú vyššie.

### *Maximálna dávka*

Denná maximálna dávka Enstilaru nemá presiahnuť 15 g, t. j. jedna 60 g nádoba má vydržať najmenej 4 dni liečby. 15 g zodpovedá množstvu podanému z nádoby, keď je poháňacie zariadenie úplne stlačené približne jednu minútu. Podaním trvajúcim dve sekundy sa uvoľní približne 0,5 g. Pre lepšiu predstavu: 0,5 g peny má pokryť oblasť kože zodpovedajúcej zhruba ploche povrchu ruky dospelého.

Ak sa spolu s Enstilarom používajú iné lokálne lieky obsahujúce kalcipotriol, celková dávka všetkých liekov obsahujúcich kalcipotriol nemá presiahnuť 15 g na deň.

Celková liečená plocha povrchu tela nemá prekročiť 30 %.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek a pečene*

Bezpečnosť a účinnosť peny Enstilar u pacientov so závažnou nedostatočnosťou obličiek ani závažnými poruchami funkcie pečene neboli hodnotené.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť peny Enstilar u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje u detí vo veku 12 až 17 rokov sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

### Spôsob podávania

Na dermálne použitie.

Pred použitím sa má nádoba niekoľko sekúnd pretrepávať. Enstilar sa aplikuje nastriekaním na kožu, pričom nádobu treba počas aplikácie držať najmenej 3 cm od kože. Peny možno nastriekať držaním nádoby v akejkolvek polohe, okrem horizontálnej.

Enstilar sa má nastriekať priamo na každú postihnutú oblasť kože a jemne votrieť. Ak sa používa na vlasatú časť hlavy, Enstilar sa má nastriekať do dlane a končekmi prstov potom naniesť na postihnuté oblasti vlasatej časti hlavy. V písomnej informácii pre používateľa sú uvedené pokyny na umývanie vlasov. Po použití Enstilaru sa majú umyť ruky (pokiaľ sa Enstilar nepoužíva na liečbu rúk), aby sa náhodou nedostal na iné časti tela a aby tiež nedošlo k nežiaducej absorpcii lieku na rukách. Je potrebné sa vyhnúť nanášaniu pod okluzívne obvazy, pretože to zvyšuje systémovú absorpciu kortikosteroidov. Ihneď po použití Enstilaru sa neodporúča sprchovať ani kúpať. Peny nechajte na vlasatej časti hlavy a/alebo na koži cez noc alebo cez deň.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Enstilar je kontraindikovaný v prípade erytrodermickej a pustulóznejs psoriázy.

Kvôli obsahu kalcipotriolu je Enstilar kontraindikovaný u pacientov so známymi poruchami metabolizmu vápnika (pozri časť 4.4).

Kvôli obsahu kortikosteroidu je Enstilar kontraindikovaný vtedy, ak sa v liečenej oblasti objavia: vírusové lézie kože (napr. herpes alebo ovčie kiahne), mykotické alebo bakteriálne infekcie kože, parazitické infekcie, kožné prejavy súvisiace s tuberkulózou, periorálna dermatitída, atrofická koža, atrofické striede, krehkosť ciev kože, ichthyóza, akné vulgaris, akné rosacea, rosacea, vredy a rany (pozri časť 4.4).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Účinky na endokrinný systém

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytujú v súvislosti s liečbou systémovými kortikosteroidmi, ako je adrenokortikálna supresia alebo zhoršená glykemická kontrola diabetes mellitus, sa z dôvodu systémovej absorpcie môžu objaviť aj počas lokálnej liečby kortikosteroidmi.

Je potrebné sa vyhnúť nanášaniu pod okluzívne obvazy, pretože to zvyšuje systémovú absorpciu kortikosteroidov. Je potrebné vyhnúť sa nanášaniu na veľké plochy poškodenej kože, na sliznice alebo do záhybov kože, pretože to zvyšuje systémovú absorpciu kortikosteroidov (pozri časť 4.8).

##### Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

##### Účinky na metabolizmus vápnika

Kvôli obsahu kalcipotriolu v Enstilar sa môže vyskytnúť hyperkalcémia. Sérová hladina vápnika sa po prerušení liečby upraví na normálnu hodnotu. Ak sa neprekročí maximálna denná dávka Enstilaru (15 g), riziko vzniku hyperkalcémie je minimálne (pozri časť 4.2).

##### Lokálne nežiaduce reakcie

Enstilar obsahuje silno účinný steroid zo skupiny III, preto je potrebné sa vyhnúť súbežnej liečbe toho istého miesta inými steroidmi.

Koža tváre a pohlavných orgánov je na kortikosteroidy veľmi citlivá. Liek sa v týchto miestach nemá používať.

Pacient musí byť poučený o správnom používaní, aby nedošlo k aplikácii lieku na tvár, do úst a očí alebo aby si ho tam náhodou nepreniesol. Po každom použití sa majú umyť ruky, aby sa liek náhodou nepreniesol na tieto miesta a aby sa predišlo nežiaducej absorpcii lieku na rukách.

##### Súbežné infekcie kože

Ak sa lézie sekundárne infikujú, majú sa liečiť antimikrobiálnou liečbou. Ak sa však infekcia zhorší, liečba kortikosteroidmi sa má ukončiť (pozri časť 4.3).

##### Ukončenie liečby

Pri liečbe psoriázy lokálnymi kortikosteroidmi existuje po ukončení liečby riziko vzniku „rebound“ účinkov. Preto má byť pacient pod dohľadom lekára aj po ukončení liečby.

##### Dlhodobé používanie

Pri dlhodobom používaní kortikosteroidov sa môže zvýšiť riziko vzniku lokálnych a systémových nežiaducich reakcií. V prípade výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s dlhodobým používaním kortikosteroidov je potrebné liečbu prerušiť (pozri časť 4.8).

### Používanie, ktoré nebolo hodnotené

S používaním Enstilaru v prípade *psoriasis guttata* nie sú žiadne skúsenosti.

### Nežiaduce reakcie na pomocné látky

Enstilar obsahuje ako pomocnú látku butylhydroxytoluén (E 321), ktorý môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Enstilarom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Enstilaru u gravidných žien. V štúdiách na zvieratách, ktorým bol kalcipotriol podávaný perorálne, sa nedokázali žiadne teratogénne účinky, hoci reprodukčná toxicita bola preukázaná (pozri časť 5.3). V štúdiách na zvieratách s glukokortikoidmi sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3), ale vo viacerých epidemiologických štúdiách (menej ako 300 pôrodom ukončených gravidít) sa neodhalili žiadne vrodené anomálie u detí, ktoré sa narodili ženám liečeným kortikosteroidmi počas gravidity. Možné riziko pre ľudí nie je jasné. Počas gravidity sa má preto Enstilar používať len v prípade, ak možný prínos preukáže svoju opodstatnenosť oproti možnému riziku.

### Dojčenie

Betametazón prechádza do materského mlieka, ale riziko výskytu nežiaducej reakcie u dojčat'a je pri terapeutických dávkach veľmi malé. Neexistujú žiadne údaje o vylučovaní kalcipotriolu do materského mlieka. Pri predpisovaní Enstilaru žene počas dojčenia sa má postupovať s opatrnosťou. Pacientka má byť poučená, aby počas dojčenia nepoužívala Enstilar v oblasti prs.

### Fertilita

V štúdiách na potkanoch s perorálnymi dávkami kalcipotriolu alebo betametazónidipropionátu sa neukázalo žiadne zhoršenie samčej ani samičej fertility (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitu u ľudí.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Enstilar nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Odhad frekvencie nežiaducich reakcií je založený na súhrnnej analýze údajov z klinických štúdií.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby sú reakcie v mieste podania.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a jednotlivé nežiaduce reakcie sú uvedené počínajúc najčastejšie hlásenými. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )  
Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )  
Neznáme (z dostupných údajov)

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	folikulitída
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	precitlivenosť
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	hyperkalciémia*
<b>Poruchy oka</b>	
Neznáme	rozmazané videnie**
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	hipopigmentácia kože
Neznáme	zmeny zafarbenia vlasov***
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	„rebound“ účinok svrbenie v mieste podania podráždenie v mieste podania bolesť v mieste podania****
Neznáme	erytém v mieste podania*****

\* Pozorovala sa mierna hyperkalciémia.

\*\* Pozri časť 4.4.

\*\*\* Pri liekoch obsahujúcich kombináciu kalcipotriolu a betametazónu sa zaznamenala prechodná zmena sfarbenia bielych alebo sivých vlasov v mieste aplikácie lieku vo vlasatej časti hlavy na farbu žltkastú.

\*\*\*\* Bolesť v mieste podania zahŕňa pálenie v mieste podania.

\*\*\*\*\* Na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

### Pediatrická populácia

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely medzi bezpečnostným profilom populácie dospelých a populácie dospievajúcich. Celkovo bolo liečených 106 dospievajúcich jedincov v jednej otvorenej klinickej štúdií. Ďalšie podrobnosti týkajúce sa tejto štúdie pozri v časti 5.1

Nasledovné nežiaduce reakcie sa považujú za nežiaduce reakcie súvisiace s farmakologickými skupinami, do ktorých patrí kalcipotriol, resp. betametazón.

#### Kalcipotriol:

Nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie v mieste podania, svrbenie, podráždenie kože, pocit pálenia a pichania, suchú kožu, sčervenenie, vyrážku, dermatitídu, zhoršenie psoriázy, citlivosť na svetlo a reakcie z precitlivenosti vrátane veľmi zriedkavých prípadov angioedému a edému tváre.

Po lokálnom použití sa veľmi zriedkavo môžu objaviť systémové účinky a môžu spôsobiť hyperkalciémiu alebo hyperkalciúriu (pozri časť 4.4).

#### Betametazón (vo forme dipropionátu):

Po lokálnom použití sa môžu objaviť lokálne reakcie, najmä pri dlhodobom používaní, zahŕňajúce atrofiu kože, teleangiektáziu, strie, folikulitídu, hypertrichózu, periorálnu dermatitídu, alergickú kontaktnú dermatitídu, depigmentáciu a koloidné mlie.

Pri liečbe psoriázy lokálnymi kortikosteroidmi existuje možné riziko generalizovanej pustulóznejs psoriázy.

Systémové reakcie spôsobené lokálnym používaním kortikosteroidov sú u dospelých zriedkavé, ale môžu byť závažné. Najmä pri dlhodobom používaní sa môže objaviť adrenokortikálna supresia, šedý

zákal, infekcie, zhoršenie glykemickej kontroly diabetes mellitus a zvýšenie vnútroočného tlaku. Systémové reakcie sa objavujú častejšie, ak sa používa pod oklúziu (plastická hmota, do záhybov kože), pri používaní na rozsiahle plochy kože a počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Použitie vyššej dávky ako je odporúčaná môže spôsobiť zvýšenú sérovú hladinu vápnika, ktorá po ukončení liečby ustúpi. Príznaky hyperkalciémie zahŕňajú polyúriu, zápchu, svalovú slabosť, zmätenosť a kómu.

Nadmerné dlhodobé používanie lokálnych kortikosteroidov môže viesť k adrenokortikálnej supresii, ktorá je zvyčajne reverzibilná. V takýchto prípadoch môže byť indikovaná symptomatická liečba.

V prípade chronickej toxicity sa liečba kortikosteroidmi musí postupne ukončiť.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antipsoriatika; iné antipsoriatika na lokálne použitie; kalcipotriol, kombinácie; ATC kód: D05AX52.

#### Mechanizmus účinku

Enstilar pena v sebe zlučuje farmakologické účinky kalcipotriol hydrátu ako syntetického analógu vitamínu D3 a betametazónpropionátu ako syntetického kortikosteroidu.

Vitamín D a jeho analógy účinkujú pri psoriáze predovšetkým tak, že inhibujú proliferáciu keratinocytov a indukujú diferenciáciu keratinocytov. Základný antiproliferatívny mechanizmus vitamínu D v keratinocytoch zahŕňa indukciu rastového inhibičného faktora transformujúceho rastového faktora- $\beta$  a inhibítorov cyklín-dependentných kináz, s následným zastavením rastu v G1 fáze bunkového cyklu plus pokles počtu dvoch proliferatívnych faktorov „early growth response-1“ a „polo-like kináza-2“.

Vitamín D má navyše imunomodulačný účinok, potláča aktiváciu a diferenciáciu Th17/Th1 buniek, zatiaľ čo Th2/Treg odpoveď je indukovaná.

Kortikosteroidy pri psoriáze potláčajú imunitný systém, najmä prozápalové cytokíny a chemokíny, a tým inhibujú aktiváciu T buniek. Na molekulárnej úrovni kortikosteroidy účinkujú prostredníctvom intracelulárneho glukokortikoidného receptora a protizápalová funkcia je zapríčinená transrepreziou prozápalových transkripčných faktorov, ako je nukleárny faktor  $\kappa$ B, aktivátorový proteín-1 a interferón regulačný faktor-3.

Kombinácia kalcipotriol monohdrátu s betametazónpropionátom má väčší protizápalový a antiproliferatívny účinok ako jednotlivé zložky samostatne.

## Farmakodynamické účinky

### *Krátkodobé údaje*

Pri maximálnych podmienkach použitia u účastníkov s rozsiahlou psoriázou na tele a vo vlasatej časti hlavy liečených po dobu 4 týždňov bola odpoveď nadobličiek na ACTH stanovená meraním sérových hladín kortizolu. Žiadny z 35 účastníkov nemal potlačené sérové hladiny kortizolu 30 alebo 60 minút po stimulácii ACTH. Preto sa v prípade Enstilaru zdá, že riziko adrenálnej supresie je nízke, ak sa používa na rozsiahlu ložiskovú psoriázu počas obdobia 4 týždňov. Podobne sa neobjavili žiadne známky abnormálneho metabolizmu vápnika po použití Enstilaru na rozsiahlu ložiskovú psoriázu počas 4 týždňov.

### *Dlhodobé údaje*

Odpoveď nadobličiek na stimuláciu ACTH sa hodnotila u dospelých účastníkov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou postihujúcou najmenej 10 % plochy povrchu tela. Účastníci boli randomizovaní tak, že používali dvakrát týždenne maximálne 52 týždňov buď Enstilar alebo penové vehikulum (dlhodobá udržiavacia liečba). Účastníci, u ktorých sa objavila recidíva, boli liečení Enstilarom raz denne počas 4 týždňov a potom pokračovali v randomizovanej liečbe.

Výsledky štúdie zodpovedali nízkemu riziku adrenálnej supresie u účastníkov s rozsiahlou psoriázou (plocha povrchu tela [body surface area, BSA] 10 – 30 %), ktorí používali Enstilar dvakrát týždenne a ako je popísané vyššie, počas 52 týždňov. V tejto štúdii sa neprejavil žiadny klinicky významný účinok na metabolizmus vápnika.

## Klinická účinnosť

### *Krátkodobé údaje*

Účinnosť Enstilaru používaného raz denne sa skúmala v troch randomizovaných, dvojito zaslepených alebo zaslepených pre skúšajúceho lekára, 4-týždňových klinických štúdiách, ktoré zahŕňali viac ako 1 100 účastníkov so psoriázou na tele (tiež vo vlasatej časti hlavy v štúdii 2) minimálne miernej závažnosti podľa celkového hodnotenia závažnosti choroby lekármi (Physician's Global Assessment of disease severity, PGA) postihujúcej najmenej 2 % plochy povrchu tela (body surface area, BSA) a s modifikovaným indexom závažnosti oblasti psoriázy (modified Psoriasis Area Severity Index, m-PASI) najmenej 2. Celkové lekárske hodnotenie sa vykonáva použitím 5-bodovej škály (čistá, takmer čistá, mierna, stredne závažná a závažná) založenej na priemernej psoriatickej lézii.

Primárnym koncovým ukazovateľom boli účastníci s „úspechom liečby“ („čistá“ alebo „takmer čistá“ u účastníkov s minimálne stredne závažným ochorením na začiatku, „čistá“ u účastníkov s miernym ochorením na začiatku) podľa PGA v 4.týždni.

### **Východiskové charakteristiky súvisiace s ochorením:**

	<b>Štúdia 1 (n = 426)</b>	<b>Štúdia 2 (n = 302)</b>	<b>Štúdia 3 (n = 376)</b>
<b>Závažnosť ochorenia na začiatku (PGA):</b>			
<b>mierna</b>	65 (15,3 %)	41 (13,6 %)	63 (16,8 %)
<b>stredne závažná</b>	319 (74,9 %)	230 (76,2 %)	292 (77,7 %)
<b>závažná</b>	42 (9,9 %)	31 (10,3 %)	21 (5,6 %)
<b>Priemerná BSA (rozmedzie)</b>	7,5 % (2 – 30 %)	7,1 % (2 – 28 %)	7,5 % (2 – 30 %)
<b>Priemerný m-PASI (rozmedzie)</b>	7,5 (2,0 – 47,0)	7,6 (2,0 – 28,0)	6,8 (2,0 – 22,6)

### Percento účastníkov s „úspechom liečby“ podľa PGA tela v 4. týždni:

	<b>Enstilar</b>	<b>Penové vehiku- lum</b>	<b>Betametazón- dipropionát v penovom vehikule</b>	<b>Kalcipotriol v penovom vehikule</b>	<b>Masť Daivobet</b>	<b>Masťové vehikulum</b>
<b>Štúdia 1</b>	(n = 323) 53,3 %	(n = 103) 4,8 %	-	-	-	-
<b>Štúdia 2</b>	(n = 100) 45,0 %	-	(n = 101) 30,7 %	(n = 101) 14,9 %	-	-
<b>Štúdia 3</b>	(n = 141) 54,6 %	(n = 49) 6,1 %	-	-	(n = 135) 43,0 %	(n = 51) 7,8 %

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa „úspech liečby“ (PGA) tela v 4. týždni ukázali, že Enstilar bol štatisticky významne účinnejší ako všetky zahrnuté komparátory a odpovede sa pozorovali vo všetkých východiskových kategóriách závažnosti ochorenia.

V štúdiu 2 bol účinok Enstilaru na psoriázu vo vlasatej časti hlavy skúmaný ako percento účastníkov s „úspechom liečby“ podľa PGA vlasatej časti hlavy v 4. týždni.

### Percento účastníkov s „úspechom liečby“ podľa PGA vlasatej časti hlavy v 4. týždni:

	<b>Enstilar</b>	<b>Betametazón- dipropionát v penovom vehikule</b>	<b>Kalcipotriol v penovom vehikule</b>
<b>Štúdia 2</b>	(n = 100) 53,0 %	(n = 101) 47,5 %	(n = 101) 35,6 %

Enstilar bol štatisticky významne účinnejší v porovnaní s kalcipotriolom a tiež súvisel s vyššou mierou úspechu liečby než betametazón-dipropionát, toto porovnanie však nedosiahlo štatistickú významnosť.

Účinok Enstilaru na svrbenie a úbytok spánku spojený so svrbením bol skúmaný v štúdiu 1 s použitím vizuálnej analógovej škály (VAS) pohybujúcej sa od 0 mm (žiadne svrbenie/vôbec žiadny úbytok spánku) do 100 mm (najhoršie svrbenie, aké si viete predstaviť/najhorší možný úbytok spánku). Štatisticky významne vyšší počet účastníkov v skupine s Enstilarom v porovnaní s vehikulom dosiaholo 70 % zníženie týkajúce sa svrbenia a úbytku spánku spojeného so svrbením od 3. dňa a po celý čas liečby.

Účinok Enstilaru na kvalitu života bol skúmaný v štúdiu 1 s použitím generického dotazníka EQ-5D-5L a dermatologicky špecifického DLQI dotazníka. Štatisticky významne väčšie zlepšenie kvality života v prospech lieku Enstilar sa preukázalo pri DLQI od 1. týždňa a po celý čas liečby a pri EQ-5D-5L v 4. týždni.

### *Dlhodobé údaje*

Účinnosť a bezpečnosť liečby Enstilarom sa skúmala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, vehikulom kontrolovanej štúdiu (štúdia 4). Účastníci boli liečení raz denne Enstilarom v otvorenom režime počas 4 týždňov a respondéri boli potom randomizovaní tak, že používali dvakrát týždenne maximálne 52 týždňov Enstilar alebo penové vehikulum (dlhodobá udržiavacia liečba). Účastníci v oboch liečebných skupinách, u ktorých sa objavila recidíva, boli liečení raz denne Enstilarom počas 4 týždňov a tí, ktorí odpovedali na liečbu, potom pokračovali v randomizovanej liečbe.



### Východiskové charakteristiky súvisiace s ochorením (všetci randomizovaní účastníci):

	<b>Štúdia 4 (n = 545)</b>
<b>Závažnosť ochorenia na začiatku (PGA):</b>	
mierna	58 (10,6 %)
stredne závažná	447 (82,0 %)
závažná	40 (7,3 %)
<b>Priemerná BSA (rozmedzie)</b>	8,3 (1,0 – 38,0)
<b>Priemerný m-PASI (rozmedzie)</b>	7,8 (2,0 – 28,0)

Účastníci na dlhodobej udržiavacej liečbe Enstilarom mali dlhší čas do nástupu prvej recidívy, vyšší podiel dní v remisii počas štúdie a nižší počet recidív ako účastníci používajúci penové vehikulum. V tabuľke nižšie je uvedený prehľad účinku na recidívu v tejto štúdii.

### Zhrnutie účinnosti dlhodobej udržiavacej liečby trvajúcej maximálne 52 týždňov (štúdia 4)

Koncový ukazovateľ	Údaje pozorované v štúdiu		Výsledky štatistickej analýzy (n = 521)*	
	<u>Dlhodobá udržiavacia liečba + liečba recidívy</u> (n = 256)	<u>Liečba vehikulom + liečba recidívy</u> (n = 265)	Odhady [95 % CI]	hodnota p
<b>Primárny: čas do prvej recidívy</b>	medián času do prvej recidívy = 56 dní	medián času do prvej recidívy = 30 dní	HR = 0,57 [0,47; 0,69] (zníženie o 43 % [31 %; 53 %])	p < 0,001
<b>Sekundárny: podiel dní v remisii</b>	medián podielu dní = 69,3 %	medián podielu dní = 56,6 %	DP = 11 % [8 %; 14 %] (nárast o 41 [29; 53] dní)	p < 0,001
<b>Sekundárny: Počet recidív</b>	medián počtu recidív = 2,0	medián počtu recidív = 3,0	RR = 0,54 [0,46; 0,63] (zníženie o 46 % [37 %; 54 %])	p < 0,001

\* Štatistická analýza porovnávala dlhodobú udržiavaciu liečbu + liečbu recidívy vehikulom + liečbu recidívy.

CI (confidence interval): interval spoľahlivosti.

DP (difference in proportion of days per year): rozdiel v podiele dní za rok.

HR (hazard ratio): pomer prínosu a rizika.

N: počet účastníkov v celom analyzovanom súbore.

RR (rate-ratio): pomer miery.

### Pediatrická populácia

Účinky na metabolizmus vápnika sa skúmali v nekontrolovanej, otvorenej, 4-týždňovej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 106 dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov so psoriázou vo vlasatej časti hlavy a na tele. Účastníci používali maximálne 105 g Enstilaru týždenne. Nezaznamenali sa žiadne prípady hyperkalcémie ani žiadne klinicky relevantné zmeny hladiny vápnika v moči.

Odpoveď nadobličiek na stimuláciu ACTH bola stanovená v podskupine 33 účastníkov s rozsiahlou ložiskovou psoriázou postihujúcou najmenej 20 % plochy vlasatej časti hlavy a 10 % plochy povrchu tela. Po 4 týždňoch liečby Enstilarom mali 2 účastníci 30 minút po stimulácii ACTH hladinu kortizolu ≤ 18 mikrogramov/dl, po 60 minútach však mali normálnu odpoveď. Tretí účastník mal na začiatku štúdie pri ACTH stimulačnom teste minimálnu kortizolovú odpoveď, čo viedlo k nepresvedčivým výsledkom po liečbe. Žiadny z týchto prípadov nemal žiadny klinický prejav.

## 5.2 Famakokinetické vlastnosti

Po systémovej expozícii sa obe liečivá, kalcipotriol a betametazón-dipropionát, rýchlo a vo veľkej miere metabolizujú.

Hlavná cesta vylučovania kalcipotriolu je prostredníctvom stolice (potkany a miniprasiatka) a betametazón-dipropionátu prostredníctvom moču (potkany a myši). Štúdie distribúcie rádioaktívne označeného kalcipotriolu a betametazón-dipropionátu do tkanív potkanov ukázali, že obličky a pečeň vykazovali najvyššiu úroveň rádioaktivity.

Rozsah perkutánnej absorpcie dvoch liečiv po lokálnom podaní Enstilaru sa určil v štúdiu HPA osi u účastníkov s rozsiahlou ložiskovou psoriázou (pozri časť 5.1). Hladiny kalcipotriolu a betametazón-dipropionátu boli pod spodnou hranicou kvantifikácie vo väčšine vzoriek od 35 pacientov liečených raz denne počas 4 týždňov na rozsiahlu psoriázu zahŕňajúcu telo a vlasatú časť hlavy. U jedného účastníka bol kalcipotriol kvantifikovateľný v istom časovom bode, betametazón-dipropionát u 5 účastníkov, metabolity kalcipotriolu boli rozpoznateľné u 3 účastníkov a metabolity betametazón-dipropionátu boli rozpoznateľné u 27 účastníkov.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách kortikosteroidov na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (rázštep podnebia, malformácie kostí). V štúdiách zameraných na reprodukčnú toxicitu perorálnych kortikosteroidov dlhodobo podávaných potkanom sa zistil predĺžený čas gravidity a predĺžený a ťažký pôrod. Navyše sa pozorovalo znížené prežívanie potomkov, úbytok a prírastok telesnej hmotnosti. Zníženie fertility sa nepreukázalo. Relevantnosť výsledkov pre ľudí nie je známa.

Kalcipotriol preukázal maternálnu a fetálnu toxicitu u potkanov a králikov po perorálnom podaní dávok 54 µg/kg/deň a 12 µg/kg/deň, v tomto poradí. Abnormality plodu pozorované pri súbežnej maternálnej toxicite zahŕňali prejavy naznačujúce kostrovú nezrelosť (neúplnú osifikáciu lonových kostí a článkov prstov na predných končatinách a zväčšené fontanely) a zvýšenú incidenciu nadpočetných rebier.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie kožnej karcinogenity s kalcipotriolom a betametazón-dipropionátom na myšiach a perorálnej karcinogenity na potkanoch neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiu lokálnej znášateľnosti na miniprasiatkach spôsobil Enstilar mierne až stredne závažné podráždenie kože.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

tekutý parafín  
polyoxypropylénstearyléter  
all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol  
biela vazelína  
butylhydroxytoluén (E 321)  
bután  
dimetyléter

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

Po prvom otvorení: 6 mesiacov.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Varovanie:

Mimoriadne horľavý aerosól.

Nádoba pod tlakom: Pri prehriatí môže prasknúť.

Chráňte pred slnečným žiarením.

Nevystavujte teplotám prevyšujúcim 50 °C.

Ani po použití neprepichujte, ani nezapaľujte.

Nestriekajte v blízkosti otvoreného ohňa alebo iného zdroja vznietenia.

Uchovávajúte mimo dosahu iskier, otvoreného ohňa alebo iného zdroja vznietenia.

Zákaz fajčenia.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliníková nádoba s polyamid-imidovým vnútorným lakom vybavená kontinuálnym ventilom a poháňacím zariadením.

Nádoba obsahuje 60 g peny, nezahŕňa množstvo hnacieho plynu.

Veľkosti balenia: 60 g a 2 x 60 g.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

46/0286/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 7. jún 2016

Schválený text k rozhodnutiu o predĺžení, ev. č.: 2020/03266-PRE  
Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/03310-ZME

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk))