

Sp. zn. suks151065/2020
a k sp. zn. suks163656/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enstilar 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g kožní pěna

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram kožní pěny obsahuje calcipotriolum 50 mikrogramů (jako calcipotriolum monohydricum) a betamethasonum 0,5 mg (jako betamethasoni dipropionas).

Pomocná látka se známým účinkem
butylhydroxytoluen (E 321) 50 mikrogramů/g kožní pěny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kožní pěna.

Po stlačení aplikátoru se tvoří bílá až téměř bílá pěna.
Pěna má podobu neexpandující pěny, která postupně po nastříkání klesá.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topická léčba psoriasis vulgaris u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba vzplanutí

Enstilar se má nanášet jednou denně na postižená místa. Doporučená délka trvání léčby jsou 4 týdny. Pokud je po této době nutné v léčbě pokračovat nebo ji znovu zahájit, má léčba pokračovat až po lékařském vyšetření a pod pravidelným dohledem.

Dlouhodobá udržovací léčba

Pacienti, kteří reagovali ve 4 týdnech na léčbu přípravkem Enstilar jednou denně, jsou vhodní pro dlouhodobou udržovací léčbu. Přípravek Enstilar má být aplikován dvakrát týdně ve dvou po sobě nenásledujících dnech na oblasti dříve postižené psoriasis vulgaris. Mezi aplikacemi mají být 2-3 dny bez léčby přípravkem Enstilar.

Pokud se objeví známky relapsu, má být znovu zahájena léčba vzplanutí, jak je popsáno výše.

Maximální dávka

Maximální denní dávka přípravku Enstilar nemá překročit 15 g, tj. jedna 60g nádobka má vystačit na nejméně 4 dny léčby. 15 g odpovídá množství, které je z nádobky aplikováno, pokud je aplikátor zcela stlačen po dobu přibližně jedné minuty. Dvousekundová aplikace odpovídá přibližně množství 0,5 g. Pro představu, 0,5 g pěny má pokrýt plochu kůže odpovídající zhruba velikosti dlaně dospělého člověka.

Pokud jsou kromě přípravku Enstilar používány další topické přípravky s obsahem kalcipotriolu, nesmí celková denní dávka kalcipotriolu obsaženého ve všech přípravcích překročit 15 g.

Celková ošetřená plocha těla nemá překročit 30 %.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin a jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Enstilar u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo závažnými poruchami funkce jater nebyla hodnocena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Enstilar u dětí do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje u dětí od 12 do 17 let věku jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Kožní podání.

Před použitím je třeba nádobku protřepat po dobu několika sekund. Přípravek Enstilar se aplikuje ze vzdálenosti nejméně 3 cm od kůže. Pěnu lze aplikovat držením nádobky v jakékoli poloze kromě horizontální.

Enstilar se má aplikovat přímo na postižené oblasti kůže a jemně vmasírovat.

V případě použití na vlasovou pokožku má být přípravek Enstilar nastříkán do dlaně a poté konečky prstů aplikován na postižená místa vlasové pokožky. Pokyny k umytí vlasů jsou uvedeny v příbalové informaci.

Po použití přípravku Enstilar je třeba si umýt ruce (pokud nejsou ruce ošetřovanou oblastí), aby se zamezilo neúmyslnému rozšíření na jiné části těla stejně jako neúmyslnému vstřebávání přípravku na rukou. Je nutné se vyhnout aplikaci pod okluzivní obvaz, jelikož s tím zvyšuje systémová absorpce kortikosteroidů. Sprchování ani koupání bezprostředně po aplikaci přípravku Enstilar se nedoporučuje. Nechte pěnu působit na vlasové pokožce a/nebo na kůži během noci nebo v průběhu dne.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Enstilar je kontraindikován u erytrodermní a pustulózní psoriázy.

Vzhledem k obsahu kalcipotriolu je Enstilar kontraindikován u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku (viz bod 4.4).

Vzhledem k obsahu kortikosteroidu je Enstilar kontraindikován při následujících stavech ošetřované oblasti: virové (např. herpetické infekce nebo varicella) kožní léze, mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy tuberkulózy, periorální dermatitida, atrofická kůže, atrofické strie, fragilita kožních žil, ichthyóza, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, vředy a rány (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na endokrinní systém

Kvůli systémové absorpci se mohou objevit i během topické léčby kortikosteroidy nežádoucí účinky, které byly pozorovány u systémové léčby kortikosteroidy, jako je suprese kůry nadledvin nebo porucha kompenzace diabetu mellitu.

Je nutné se vyhnout aplikaci pod okluzivní obvaz, jelikož se tím zvyšuje systémová absorpce kortikosteroidů. Je nutné se vyhnout aplikaci na velké plochy poškozené kůže, na sliznice nebo do

kožních záhybů, protože se tím zvyšuje systémová absorpce kortikosteroidů (viz bod 4.8).

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidu může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Účinky na metabolismus vápníku

Vzhledem k obsahu kalcipotriolu v přípravku Enstilar se může vyskytnout hyperkalcemie. Po přerušení léčby se hladina vápníku v séru normalizuje. Pokud není překročena maximální denní dávka přípravku Enstilar (15 g), je riziko hyperkalcemie minimální. (viz bod 4.2).

Místní nežádoucí účinky

Enstilar obsahuje silný steroid skupiny III, a proto se musí vyloučit současná léčba jinými steroidy ve stejné ošetřované oblasti.

Kůže obličeje a genitálií je velmi citlivá na kortikosteroidy. Tento léčivý přípravek se nemá na tyto oblasti používat.

Pacient musí být poučen o správném použití léčivého přípravku, aby se vyhýbal aplikaci a náhodnému přenosu na obličej, do úst a do očí. Aby se zabránilo náhodnému zanesení do těchto míst, stejně jako neúmyslnému vstřebávání přípravku na ruku, je nutné si po každé aplikaci umýt ruce.

Souběžné infekce kůže

Pokud jsou léze sekundárně infikovány, mají být léčeny antibiotiky. Zhorší-li se však infekce, léčba kortikosteroidy má být ukončena (viz bod 4.3).

Přerušení léčby

Při léčbě psoriázy topickými kortikosteroidy existuje po přerušení léčby možné riziko rebound fenoménu. Lékařský dohled má proto pokračovat i po přerušení léčby.

Dlouhodobé používání

Dlouhodobé používání kortikosteroidů může zvyšovat riziko lokálních a systémových nežádoucích účinků. V případě nežádoucích účinků spojených s dlouhodobým používáním kortikosteroidu se má léčba přerušit (viz bod 4.8).

Nehodnocené použití

Neexistují zkušenosti s použitím přípravku Enstilar u kapkovité psoriázy.

Nežádoucí reakce na pomocnou látku

Enstilar obsahuje pomocnou látku butylhydroxytoluen (E 321), který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Enstilar.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání přípravku Enstilar těhotným ženám není dostatek údajů. Při perorálním podávání u zvířat studie s kalcipotriolem neodhalily teratogenní účinky, avšak prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Studie s glukokortikoidy na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), ale řada epidemiologických studií (méně než 300 ukončených těhotenství) neodhalila vrozené anomálie u dětí narozených ženám léčených kortikosteroidy během těhotenství. Potenciální riziko pro člověka není jisté. Proto se Enstilar může používat během těhotenství pouze, pokud očekávaný přínos převáží případné riziko.

Kojení

Betamethason přechází do mateřského mléka, nicméně riziko nežádoucích účinků u kojence je při terapeutických dávkách velmi malé. O vylučování kalcipotriolu do mateřského mléka nejsou k dispozici žádné údaje. Při předepisování přípravku Enstilar kojícím ženám je zapotřebí opatrnosti. Pacientka má být upozorněna, že během kojení nemá aplikovat Enstilar na pokožku prsou.

Fertilita

Studie s perorálními dávkami kalcipotriolu nebo betamethason-dipropionátu na potkanech neprokázaly poškození samčí ani samičí fertility (viz bod 5.3). Údaje týkající se vlivu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Enstilar nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Odhad četností výskytu nežádoucích účinků je založen na souhrnné analýze údajů z klinických studií. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při léčbě jsou reakce v místě aplikace.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (SOC) dle MedDRA a jednotlivé nežádoucí účinky jsou uvedeny počínaje nejčastěji hlášenými. V rámci každé skupiny četnosti se nežádoucí účinky uvádějí v pořadí podle klesající závažnosti.

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace	
Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	folikulitida
Poruchy imunitního systému	
Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	hyperkalcemie*
Poruchy oka	
Není známo	rozmazané vidění**
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	kožní hypopigmentace
Není známo	změny barvy vlasů***
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	rebound fenomén svědění v místě aplikace podráždění v místě aplikace bolest v místě aplikace****
Není známo	erytém v místě aplikace*****

* Byla pozorována mírná hyperkalcemie.

** Viz bod 4.4.

*** U kombinovaných přípravků s obsahem kalcipotriolu a betamethasonu bylo hlášeno přechodné zbarvení bílých nebo šedivých vlasů dožluta v místě aplikace.

**** V bolesti v místě aplikace je zahrnuto pálení v místě aplikace.

***** Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Pediatrická populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi bezpečnostními profily u dospělých a dospívajících pacientů. V jedné otevřené klinické studii bylo léčeno celkem 106 dospívajících

pacientů. Další podrobnosti týkající se této studie jsou uvedeny v bodě 5.1.

Následující nežádoucí účinky jsou považovány za související s farmakologickou třídou kalcipotriolu a betamethasonu, v uvedeném pořadí:

Kalcipotriol:

Nežádoucí účinky zahrnují reakce v místě aplikace, pruritus, podráždění kůže, pocit pálení a bodání, suchou kůži, erytém, vyrážku, dermatitidu, zhoršení psoriázy, fotosenzitivitu a hypersenzitivní reakce včetně velmi vzácných případů angioedému a faciálního edému.

Po topickém podání se mohou velmi vzácně objevit systémové účinky způsobující hyperkalcemii nebo hyperkalciurii (viz bod 4.4).

Betamethason (jako dipropionát):

Po topickém podání, zejména při dlouhodobém používání, se mohou vyskytnout lokální reakce včetně atrofie kůže, teleangiektázie, strií, folikulitidy, hypertrichózy, periorální dermatitidy, alergické kontaktní dermatitidy, depigmentace a koloidních milíí.

Při léčbě psoriázy lokálními kortikosteroidy existuje riziko vzniku generalizované pustulózní psoriázy.

Systémové nežádoucí účinky po topickém použití kortikosteroidů jsou u dospělých vzácné, avšak mohou být závažné. Zejména po dlouhodobé léčbě se může vyskytnout suprese kůry nadledvin, katarakta, infekce, poruchy kompenzace diabetu mellitu a zvýšení nitroočního tlaku. Systémové nežádoucí účinky se vyskytují častěji při aplikaci pod okluzi (plastová fólie, kožní záhyby), při aplikaci na velké kožní plochy a při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Používání vyšších než doporučených dávek může způsobit zvýšení hladiny vápníku v séru, která se upraví po přerušení léčby. Symptomy hyperkalcemie zahrnují polyurii, zácpu, svalovou slabost, zmatenost a kóma.

Nadměrné dlouhodobé používání topických kortikosteroidů může vést k supresi kůry nadledvin, která je obvykle reverzibilní. V těchto případech může být indikována symptomatická léčba.

V případě chronické toxicity se musí léčba kortikosteroidy ukončovat postupně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsoriatika, jiná antipsoriatika pro lokální aplikaci, kalcipotriol, kombinace, ATC kód: D05AX52

Mechanismus účinku

Kožní pěna Enstilar kombinuje farmakologické účinky monohydrát-kalcipotriolu jakožto syntetického analoga vitaminu D3 a betamethason-dipropionátu jakožto syntetického kortikosteroidu.

Účinek vitaminu D a jeho analog u psoriázy spočívá zejména v potlačení proliferace keratinocytů a indukci diferenciaci keratinocytů. Základní antiproliferativní mechanismus vitaminu D

v keratinocytech zahrnuje indukci faktoru inhibice růstu transformujícího růstového faktoru TGF- β a inhibitorů cyklin-dependentních kináz s následným pozastavením růstu ve fázi G1 buněčného cyklu a „down“ regulací dvou proliferačních faktorů časně růstové odpovědi egr-1 a polo-like kinázy PLK-2.

Navíc má vitamin D imunomodulační účinek, potlačuje aktivaci a diferenciaci Th17/Th1 buněk zatímco indukuje odpověď Th2/Treg.

U psoriázy kortikosteroidy potlačují imunitní odpověď, zejména prozánětlivých cytokinů a chemokinů, a tím inhibují aktivaci T buněk. Na molekulární úrovni kortikosteroidy působí prostřednictvím intracelulárního receptoru pro glukokortikoidy a působí protizánětlivě díky transrepressi prozánětlivých transkripčních faktorů jako je nukleární faktor κ B, aktivací protein AP-1, a interferon regulující faktor IRF-3.

Kombinací monohydrátu kalcipotriolu a betamethason-dipropionátu je dosaženo vyšších protizánětlivých a antiproliferativních účinků než u každé z látky samostatně.

Farmakodynamické účinky

Krátkodobé údaje

U pacientů s rozsáhlou psoriázou na těle a v kapiliciu, kteří byli léčeni maximálními dávkami po dobu až 4 týdnů, byla odpověď nadledvin na ACTH stanovena měřením hladin sérového kortizolu. Žádný z 35 pacientů neměl snížené hladiny sérového kortizolu 30 nebo 60 minut po ACTH stimulaci. Proto se dá, že riziko adrenální suprese při používání přípravku Enstilar u rozsáhlé psoriasis vulgaris po dobu 4 týdnů je nízké. Stejně tak nebyly zaznamenány žádné abnormality metabolismu vápníku při používání přípravku Enstilar v léčbě rozsáhlé psoriasis vulgaris po dobu 4 týdnů.

Dlouhodobé údaje

Odpověď nadledvin na stimulaci ACTH byla hodnocena u dospělých subjektů se středně závažnou až závažnou psoriásou vulgaris postihující alespoň 10 % plochy těla. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Enstilar nebo pěnového vehikula dvakrát týdně po dobu až 52 týdnů (dlouhodobá udržovací léčba). Pacienti, u kterých došlo k relapsu, byli léčeni přípravkem Enstilar jednou denně po dobu 4 týdnů, poté pokračovali v randomizované léčbě.

Výsledky studie byly v souladu s nízkým rizikem adrenální suprese u pacientů se závažnou psoriázou (BSA 10–30 %), kteří používali přípravek Enstilar dvakrát týdně, a jak je uvedeno, po dobu až 52 týdnů. V této studii nebyl žádný klinicky významný účinek na metabolismus vápníku.

Klinická účinnost

Krátkodobé údaje

Účinnost přípravku Enstilar při aplikaci jednou denně byla sledována ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených nebo trojitě zaslepených, čtyřtýdenních klinických studiích zahrnujících více než 1 100 subjektů s alespoň mírnou formou psoriázy (stanoveno dle Physician's Global Assessment of disease severity (PGA)) na těle (a též kapiliciu ve Studii 2), postihující alespoň 2 % plochy těla (BSA) s modifikovaným indexem PASI – Psoriasis Area Severity Index (m-PASI) nejméně 2. Globální hodnocení lékaře vychází z 5bodové škály (nepřítomné, téměř nepřítomné, mírné, středně závažné a závažné) založené na průměrné psoriatické lézi.

Primárním cílovým parametrem byli pacienti s „úspěšnou léčbou“ („nepřítomné“ nebo „téměř nepřítomné“ u pacientů s alespoň středně závažným onemocněním na počátku sledování, „nepřítomné“ u pacientů s mírným onemocněním na počátku sledování) podle PGA v týdnu 4.

Výchozí charakteristiky související s onemocněním

	Studie 1 (n = 426)	Studie 2 (n = 302)	Studie 3 (n = 376)
Výchozí závažnost onemocnění (PGA):			
Mírné	65 (15,3 %)	41 (13,6 %)	63 (16,8 %)
Středně závažné	319 (74,9 %)	230 (76,2 %)	292 (77,7 %)
Závažné	42 (9,9 %)	31 (10,3 %)	21 (5,6 %)

Střední hodnota BSA (rozmezí)	7,5 % (2-30 %)	7,1 % (2-28 %)	7,5 % (2-30 %)
Střední hodnota m-PASI (rozmezí)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Procento pacientů s „úspěšnou léčbou“ (podle PGA) na těle v týdnu 4

	Enstilar	Pěnové vehikulum	Betamethason-dipropionát v pěnovém vehikulu	Kalcipotriol v pěnovém vehikulu	Daivobet mast	Mast'ové vehikulum
Studie 1	(n = 323) 53,3 %	(n = 103) 4,8 %	-	-	-	-
Studie 2	(n = 100) 45,0 %	-	(n = 101) 30,7 %	(n = 101) 14,9 %	-	-
Studie 3	(n = 141) 54,6 %	(n = 49) 6,1 %	-	-	(n = 135) 43,0 %	(n = 51) 7,8 %

Výsledky pro primární cílový parametr „úspěšná léčba“ (PGA) těla v týdnu 4 ukázaly, že přípravek Enstilar je statisticky významně účinnější než všechny srovnávané přípravky a odpovědi byly zaznamenány ve všech kategoriích závažnosti onemocnění na počátku sledování.

Ve Studii 2 byl zkoumán účinek přípravku Enstilar na psoriázu v kapiliciu jako procento pacientů s „úspěšnou léčbou“ (podle PGA) v kapiliciu v týdnu 4.

Procento pacientů s „úspěšnou léčbou“ (podle PGA) v kapiliciu v týdnu 4

	Enstilar	Betamethason-dipropionát v pěnovém vehikulu	Kalcipotriol v pěnovém vehikulu
Studie 2	(n = 100) 53,0 %	(n = 100) 47,5 %	(n = 101) 35,6 %

Enstilar byl statisticky významně účinnější ve srovnání s kalcipotriolem a byl také spojený s vyšší účinností léčby než betamethason-dipropionát, ale srovnání s ním nebylo statisticky významné.

Účinek přípravku Enstilar na svědění a spánek ovlivněný svěděním byl sledován ve Studii 1 s použitím vizuální analogové škály (VAS) v rozmezí od 0 mm (žádné svědění/žádná ztráta spánku z důvodu svědění) až 100 mm (nejhorší svědění, jaké si lze představit/největší možná ztráta spánku). Statisticky významný vyšší počet pacientů ve skupině léčené přípravkem Enstilar dosáhl 70% snížení svědění a ztráty spánku v souvislosti se svěděním v porovnání s vehikulem ode dne 3 až po celou dobu léčby.

Vliv přípravku Enstilar na kvalitu života byl hodnocen ve Studii 1 za použití obecného dotazníku EQ-5D-5L a dermatologicky specifického dotazníku DLQI. Bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení kvality života u přípravku Enstilar v DLQI od týdnu 1 až po celou dobu léčby a v EQ-5D-5L v týdnu 4.

Dlouhodobé údaje

Účinnost a bezpečnost léčby přípravkem Enstilar byla zkoumána v randomizované, dvojité zaslepené studii kontrolované vehikulem (Studie 4). Pacienti byli léčeni jednou denně nezaslepeným přípravkem Enstilar po dobu 4 týdnů a ti, kteří na léčbu reagovali, byli poté randomizováni k používání přípravku Enstilar (dlouhodobá udržovací léčba), nebo pěnového vehikula dvakrát týdně po dobu až 52 týdnů. Pacienti v obou léčebných ramenech, u kterých došlo k relapsu, byli léčeni jednou denně přípravkem Enstilar po dobu 4 týdnů a pacienti, kteří na léčbu reagovali, poté pokračovali v randomizované léčbě.

Výchozí charakteristiky související s onemocněním (všichni randomizovaní pacienti)

	Studie 4 (n = 545)
--	---------------------------

Výchozí závažnost onemocnění (PGA)	
Mírné	58 (10,6 %)
Středně závažné	447 (82,0 %)
Závažné	40 (7,3 %)
Střední hodnota BSA (rozmezí)	8,3 (1,0-38,0)
Střední hodnota m-PASI (rozmezí)	7,8 (2,0-28,0)

Pacienti na dlouhodobě udržovací léčbě přípravkem Enstilar měli delší dobu do prvního relapsu, větší poměr dní v remisi během studie a méně relapsů než subjekty používající pěnové vehikulum. Níže uvedená tabulka uvádí přehled účinku na relaps v této studii.

Shrnutí účinnosti dlouhodobé udržovací léčby až 52 týdnů (Studie 4)

Cílový parametr	Pozorované údaje ve studii		Výsledky statistické analýzy (n = 521)*	
	<u>Dlouhodobá udržovací léčba + léčba relapsů</u> (n = 256)	<u>Vehikulum + léčba relapsů</u> (n = 265)	Odhady [95% CI]	p-hodnota
Primární: Doba do prvního relapsu	Střední doba do prvního relapsu = 56 dní	Střední doba do prvního relapsu = 30 dní	HR = 0,57 [0,47; 0,69] (Snížení o 43 % [31 %; 53 %])	p < 0,001
Sekundární: Poměr dní v remisi	Střední poměr dní = 69,3 %	Střední poměr dní = 56,6 %	DP = 11 % [8 %; 14 %] (Nárůst o 41 [29; 53] dní)	p < 0,001
Sekundární: Počet relapsů	Střední počet relapsů = 2,0	Střední počet relapsů = 3,0	RR = 0,54 [0,46; 0,63] (Snížení o 46 % [37 %; 54 %])	p < 0,001

* Statistická analýza porovnávající dlouhodobou udržovací léčbu + léčbu relapsů s vehikulem + léčbou relapsů

CI: Interval spolehlivosti; DP: Rozdíl v poměru dnů za rok; HR: Poměr rizika; n: Počet subjektů v plném analytickém setu; RR: Poměr výskytu

Pediatrická populace

Účinky na metabolismus vápníku byly zkoumány v nekontrolované otevřené čtyřtýdenní studii u 106 dospívajících od 12 do 17 let věku s psoriázou v kapiliciu a na těle. Pacienti používali až 105 g přípravku Enstilar týdně. Nebyly hlášeny žádné případy hyperkalcemie ani žádné klinicky významné změny obsahu vápníku v moči.

Odpověď nadledvin na stimulaci ACTH byla měřena v podskupině u 33 subjektů s extenzivní ložiskovou psoriázou postihující nejméně 20 % kapilicia a 10 % plochy povrchu těla. Po 4 týdnech léčby přípravkem Enstilar měli 2 pacienti 30 minut po stimulaci ACTH hladinu kortizolu ≤ 18 mikrogramů/dl, avšak po 60 minutách měli odpověď normální. Třetí pacient měl při testu stimulace ACTH ve výchozím stavu minimální kortizolovou odpověď, což vedlo k neprůkazným výsledkům po léčbě. Nikdo z těchto případů nevykazoval jakékoliv klinické projevy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po systémové expozici jsou obě léčivé látky – kalcipotriol a betamethason-dipropionát – rychle a ve velkém rozsahu metabolizovány.

Hlavní cestou vylučování kalcipotriolu je stolice (potkani a miniprasata) a betamethason-dipropionátu moč (potkani a myši). U potkanů ukázaly studie tkáňové distribuce s radioaktivně značeným kalcipotriolem a betamethason-dipropionátem, že ledviny a játra vykazují nejvyšší hodnoty radioaktivity.

Rozsah percutánní absorpce dvou léčivých látek po lokální aplikaci přípravku Enstilar byl stanoven ve studii osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny u subjektů s rozsáhlým postižením psoriasis vulgaris (viz bod 5.1). Kalcipotriol a betamethason-dipropionát byly pod dolní hranicí měřitelnosti u většiny vzorků 35 pacientů, u kterých byla jednou denně po dobu 4 týdnů léčena rozsáhlá psoriáza postihující tělo a kapilicium. Kalcipotriol byl měřitelný v určitém časovém období u jednoho pacienta,

betamethason-dipropionát u 5 pacientů a metabolity kalcipotriolu byly detekovatelné u 3 pacientů a metabolity betamethason-dipropionátu u 27 pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie s kortikosteroidy na zvířatech vykazovaly reprodukční toxicitu (rozštěp patra, malformace kostry). Ve studiích reprodukční toxicity při dlouhodobém perorálním podávání kortikosteroidů potkanům byla zjištěna prodloužená březost a prodloužený a těžký porod. Navíc byl pozorován pokles přežívání potomstva, snížení tělesné hmotnosti a nižší přírůstek tělesné hmotnosti. Nedošlo k žádnému narušení fertility. Význam pro člověka není znám.

Kalcipotriol vykazoval maternální a fetální toxicitu u potkanů a králíků při podávání perorálních dávek 54 µg/kg/den resp. 12 µg/kg/den. Fetální abnormality pozorované u současné maternální toxicity zahrnovaly známky nedostatečné skeletální zralosti (neúplná osifikace pubických kostí a článků prstů předních končetin, zvětšená fontanela) a zvýšený výskyt nadpočetných žeber.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie dermální kancerogenity kalcipotriolu a betamethason-dipropionátu na myších a perorální kancerogenity na potkanech neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Enstilar způsobil mírné až středně závažné podráždění kůže ve studii lokální snášenlivosti na miniprasatech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

tekutý parafin
stearopolypropylenglykol 1125
tokoferol-alfa
bílá vazelína
butylhydroxytoluen (E 321)
butan
methylether

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření: 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Varování:

Extrémně hořlavý aerosol.

Tlaková nádobka: může se roztrhnout, pokud je vystavena horku.

Chraňte před slunečním zářením.

Nevystavujte teplotám nad 50 °C.

Nepropichujte a nepalte ani po vyprázdnění.

Nestříkejte do otevřeného ohně nebo jiného zdroje vznícení.

Neuchovávejte v blízkosti vzniku jisker, otevřeného ohně nebo jiných zdrojů vznícení.

V blízkosti nádoby nekuřte.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníková nádoba s vnitřní stranou potaženou polyamid-imidovým lakem, opatřená kontinuálním ventilem a aplikátorem.

Nádoba obsahuje 60 g pěny, nejsou zahrnuty hnací plyny.

Velikosti balení: 60 g, 2x 60 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

46/254/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 6. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 2. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).