

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enstilar, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, piana na skórę

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram piany na skórę zawiera 50 mikrogramów kalcypotriolu (*Calcipotriolum*) w postaci kalcypotriolu jednowodnego i 0,5 mg betametazonu (*Betamethasonum*) w postaci betametazonu dipropionianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Butylohydroksytoulen (E321) 50 mikrogramów/g piany na skórę

Pełny wykaz składników pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Piana na skórę.

Po wyciśnięciu, formuje się biała lub prawie biała piana.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Leczenie zaostrzeń

Enstilar należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie. Jeśli po tym okresie konieczne jest kontynuowanie lub wznowienie leczenia, należy je kontynuować po kontroli lekarskiej i pod regularnym nadzorem.

##### Długotrwałe leczenie podtrzymujące

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź po 4 tygodniach leczenia produktem Enstilar raz na dobę, kwalifikują się do długotrwałego leczenia podtrzymującego. Produkt Enstilar należy nanosić dwa razy w tygodniu przez dwa nie następujące po sobie dni na powierzchnię skóry wcześniej dotkniętą łuszczycą zwykłą. Pomiędzy aplikacjami powinno upłynąć 2 -3 dni bez leczenia produktem Enstilar. W przypadku nawrotu objawów należy ponownie rozpocząć leczenie zaostrzenia raz na dobę, jak opisano powyżej.

##### Dawka maksymalna

Maksymalna dawka dobową produktu Enstilar nie powinna być większa niż 15 g, czyli np. jedno opakowanie 60 g powinno wystarczyć na przynajmniej 4 dni leczenia.

W wyniku jednego pełnego przyciśnięcia dozownika przez około 1 minutę jest dostarczane 15 g produktu. Dwusekundowa aplikacja dostarcza około 0,5 g. Wskazówką może być fakt, iż 0,5 g piany powinno wystarczyć do pokrycia powierzchni w przybliżeniu równej wielkości dorosłej dłoni.

W przypadku stosowania innych stosowanych miejscowo produktów zawierających kalcyptriol jednocześnie z produktem Enstilar, całkowita dawka kalcyptriolu z obu produktów nie powinna być większa niż 15 g na dobę.

Powierzchnia skóry leczonej nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała.

### Populacje szczególne

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Enstilar, piany na skórę, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Enstilar u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone. Aktualne dane dotyczące dzieci w wieku od 12 do 17 lat przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Do stosowania na skórę.

Przed zastosowaniem produktu należy wstrząsnąć pojemnik przez kilka sekund. Produkt Enstilar należy aplikować poprzez wyciskanie, trzymając pojemnik przynajmniej 3 cm od skóry. Pianę można wyciskać w każdej pozycji, za wyjątkiem pozycji poziomej.

Produkt Enstilar powinien być wyciskany bezpośrednio na miejsca zmienione chorobowo i delikatnie wtarty.

Podczas stosowania produktu Enstilar na owłosioną skórę głowy, lek powinien zostać naniesiony na dłoń, a następnie zaaplikowany opuszkami palców na dotknięty chorobą obszar skóry głowy.

Instrukcja dotycząca mycia włosów znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Po zastosowaniu produktu Enstilar należy umyć ręce (chyba, że produkt był stosowany do leczenia rąk) w celu uniknięcia przypadkowego przeniesienia produktu na inne części ciała, a także niezamierzonego wchłaniania produktu na dłoniach. Należy unikać stosowania opatrunków okluzyjnych, ponieważ zwiększa to ogólnoustrojową absorpcję kortykosteroidów.

W celu uzyskania optymalnego działania nie zaleca się prysznica czy kąpieli bezpośrednio po aplikacji produktu leczniczego Enstilar. Należy pozostawić lek na skórze i/lub skórze głowy przez całą noc lub dzień.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Enstilar jest przeciwwskazany u pacjentów z erytrodermią łuszczycową i łuszczycą krostkową.

Ze względu na zawartość kalcyptriolu nie należy stosować produktu Enstilar u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość kortykosteroidu Enstilar jest przeciwwskazany, jeżeli są na leczonej powierzchni skóry występujące: wirusowe zakażenia skóry (np. opryszczka lub ospa wietrzna), grzybicze lub bakteryjne zakażenia skóry, zakażenia pasożytnicze, zmiany skórne w przebiegu gruźlicy, okołowargowe zapalenie skóry, atrofia skóry, rozstępy skóry, łamliwość żył skórnych, rybia łuska, trądzik pospolity, trądzik różowaty, owrzodzenia i rany (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Wpływ na układ endokrynologiczny:

W czasie stosowania miejscowo kortykosteroidów, mogą także wystąpić działania niepożądane występujące w przypadku stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym, takie jak supresja czynności kory nadnerczy lub wpływ na metaboliczną kontrolę glikemii, co jest związane z wchłanianiem ogólnoustrojowym.

Należy unikać stosowania produktu pod opatrunkami okluzyjnymi, ponieważ zwiększa to ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na dużych powierzchniach uszkodzonej skóry, błonach śluzowych i na fałdach skóry, ponieważ zwiększa to ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenia lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

#### Wpływ na metabolizm wapnia:

Ze względu na zawartość kalcypotriolu w produkcie Enstilar, może wystąpić hiperkalcemia. Po przerwaniu leczenia stężenie wapnia we krwi powraca do wartości prawidłowych. Ryzyko hiperkalcemii jest minimalne, gdy nie jest przekraczana maksymalna dawka dobową (15 g) produktu Enstilar (patrz punkt 4.2).

#### Miejscowe działania niepożądane:

Enstilar zawiera silny kortykosteroid (grupa III), dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia z innymi steroidami tej samej powierzchni skóry.

Skóra twarzy i narządów płciowych jest bardzo wrażliwa na kortykosteroidy. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany na te okolice.

Pacjent musi być poinformowany o prawidłowym sposobie stosowania produktu, aby uniknąć wprowadzenia i przypadkowego naniesienia produktu leczniczego na twarz, usta i oczy. Po każdorazowym nałożeniu produktu leczniczego na skórę, należy dokładnie umyć ręce, aby uniknąć przypadkowego kontaktu produktu z tymi miejscami, a także niezamierzonego wchłaniania produktu na dłoniach.

#### Jednocześnie występujące zakażenia skóry:

W przypadku wtórnego nadkażenia zmian skórnych należy zastosować leczenie przeciwdrobnoustrojowe. W razie nasilenia zakażenia należy przerwać leczenie kortykosteroidami (patrz punkt 4.3).

#### Przerwanie leczenia:

W trakcie leczenia łuszczycy miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej lub efektu „z odbicia” po zaprzestaniu terapii. Dlatego wskazana jest wnikliwa opieka lekarza w okresie następującym po zakończeniu terapii.

#### Długotrwałe stosowanie:

Podczas długotrwałego stosowania zwiększa się ryzyko wystąpienia miejscowych i ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów. Należy przerwać leczenie, jeśli wystąpią niepożądane reakcje związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

#### Niezbadane przypadki stosowania:

Brak doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego Enstilar w leczeniu łuszczycy kropelkowej.

#### Ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe:

W trakcie leczenia produktem Enstilar, lekarz powinien doradzić pacjentowi ograniczenie lub też unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne lub sztuczne źródła promieniowania słonecznego. Miejscowe stosowanie kalcyptriolu w skojarzeniu z promieniowaniem UV może mieć miejsce w sytuacji, gdy lekarz i pacjent uznają, że korzyści z takiego leczenia przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.3).

#### Działania niepożądane na substancje pomocnicze

Enstilar zawiera, jako substancję pomocniczą butylohydroksytoluen (E321), który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem Enstilar.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enstilar u kobiet w ciąży. W badaniach, w których podawano doustnie zwierzętom kalcyptriol nie wykazano działania teratogenne, aczkolwiek wykazano toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach z zastosowaniem glikokortykosteroidów wykazały ich toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3), jednak badania epidemiologiczne (u poniżej 300 zakończonych rozwiązaniem ciąży) nie wykazały wad wrodzonych u niemowląt urodzonych przez kobiety leczone kortykosteroidami w trakcie ciąży. Potencjalne ryzyko u ludzi jest niepewne. Dlatego w okresie ciąży produkt leczniczy Enstilar powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

#### Karmienie piersią

Betametazon przenika do mleka kobiecego, jednak ryzyko niepożądanego działania na dziecko jest bardzo małe w przypadku stosowania dawek leczniczych. Nie ma danych dotyczących przenikania kalcyptriolu do mleka matki. Należy zachować ostrożność w przypadku, kiedy produkt leczniczy Enstilar jest przepisywany kobietom karmiącym piersią. Pacjentkę należy pouczyć, że nie wolno stosować produktu leczniczego Enstilar na piersi w okresie karmienia piersią.

#### Płodność

Badania polegające na podawaniu szczurom doustnych dawek kalcyptriolu lub dipropionianu betametazonu nie wykazały zaburzenia płodności u osobników płci męskiej i żeńskiej ( patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Enstilar nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Ocena częstości występowania działań niepożądanych została przeprowadzona na podstawie analizy zbiorczej danych z badań klinicznych.

Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas leczenia były reakcje w miejscu podania.

Działania niepożądane są wyszczególnione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a poszczególne działania niepożądane wymieniono rozpoczynając od najczęściej raportowanych.

W obrębie każdej grupy o tej samej częstości występowania działania niepożądane wymieniono kolejno, według zmniejszającej się ciężkości objawów.

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10,000$ )

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Hiperkalcemia*
Zaburzenia oka	
Częstość nieznana	Nieostre widzenie**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Hipopigmentacja skóry
Nieznana	Zmiana koloru włosów***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Efekt "z odbicia" Świąd w miejscu aplikacji Podrażnienie w miejscu aplikacji Ból w miejscu aplikacji****

\*Obserwowano przypadki łagodnej hiperkalcemii.

\*\* Patrz także punkt 4.4

\*\*\* Raportowano przypadki przemijającej zmiany koloru włosów białych i siwych włosów do żółtawego koloru po aplikacji na owłosioną skórę głowy.

\*\*\*\* Ból w miejscu aplikacji uwzględnia także pieczenie w miejscu aplikacji.

### Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic między profilami bezpieczeństwa w populacji dorosłych i młodzieży. W otwartym badaniu klinicznym leczono łącznie 106 nastolatków. Więcej informacji na temat tego badania znajduje się w punkcie 5.1

Uważa się, że wymienione poniżej działania niepożądane są związane z grupą farmakologiczną odpowiednio kalcypotriolu i betametazonu:

#### *Kalcypotriol*

Działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu stosowania, świąd, podrażnienie skóry, pieczenie i uczucie klucia, suchość skóry, rumień, wysypkę, zapalenie skóry, wyprysk, zaostrenie łuszczycy, nadwrażliwość na światło oraz reakcje nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczyń i obrzęku twarzy.

Działania ogólnoustrojowe po zastosowaniu miejscowym mogą pojawiać się bardzo rzadko, powodując hiperkalcemię lub hiperkalciurię (patrz punkt 4.4).

#### *Betametazon (w postaci betametazonu dipropionianu)*

Po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego mogą wystąpić reakcje miejscowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania, obejmujące zaniki skóry, teleangiektazje, rozstępy, zapalenie mieszków włosowych, nadmierne owłosienie, zapalenie okołowargowe, uczuleniowe kontaktowe zapalenie skóry, odbarwienia i prosaki koloidowe.

W trakcie leczenia łuszczycy kortykosteroidami do stosowania miejscowego istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Reakcje ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów występują u dorosłych rzadko, lecz mogą być ciężkie. Może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, zakażenia, zaburzona kontrola glikemii w przypadku cukrzycy i wzrost ciśnienia w gałce ocznej, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Reakcje ogólnoustrojowe występują częściej, jeżeli produkt leczniczy stosuje się pod opatrunkiem okluzyjnym (folia, fałdy skóry) albo, kiedy stosowany jest długotrwale oraz na duże powierzchnie skóry (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Stosowanie dawek większych niż zalecane może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy, które po przerwaniu stosowania produktu leczniczego powraca do wartości prawidłowych. Do objawów hiperkalcemii należą: poliuria, zaparcia, osłabienie mięśni, zaburzenia orientacji i śpiączka

Długotrwale i nadmierne miejscowe stosowanie kortykosteroidów może prowadzić do zahamowania czynności kory nadnerczy, zazwyczaj odwracalnej. W takich przypadkach wskazane jest leczenie objawowe.

W razie przewlekłego zatrucia leczenie kortykosteroidami należy odstawiać stopniowo.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe; inne leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego zawierające kalcypotriol, kod ATC: D05AX52

#### Mechanizm działania:

Produkt Enstilar w postaci piany łączy działania farmakologiczne dwóch substancji: kalcypotriolu jednowodnego – syntetycznego analogu witaminy D3 i betametazonu dipropionainu - syntetycznego kortykosteroidu.

W łuszczycy witamina D i jej analogi działają głównie poprzez hamowanie proliferacji i indukowanie zróżnicowania się keratynocytów. Zasadniczy antyproliferacyjny mechanizm działania witaminy D na keratynocyty polega na indukowaniu hamowania transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  i inhibitorów cyklino-zależnych kinaz z następowym zahamowaniem wzrostu w fazie G1 cyklu komórkowego oraz regulację w dół (ang. down-regulation) dwóch czynników proliferacyjnych — odpowiedzi na wczesny wzrost 1 (ang: early growth response factor 1) oraz polokinyzy -2 (ang. polo-like kinase-2).

Dodatkowo, witamina D wykazuje działanie immunomodulujące, hamując aktywację i różnicowanie komórek Th17/Th1 i indukując odpowiedź Th2/Threg.

Kortykosteroidy w łuszczycy hamują układ immunologiczny, zwłaszcza prozapalne cytokiny i chemokiny, a tym samym hamują aktywację komórek T. Na poziomie komórkowym, kortykosteroidy działają poprzez wewnątrzkomórkowy receptor glikokortykoidowy i ich działanie przeciwzapalne jest wynikiem transrepcji prozapalnych czynników transkrypcji, takich jak jądrowy czynnik  $\kappa$ B, aktywator proteiny -1 i czynnik regulujący interferon-3.

Stosowane w skojarzeniu kalcyptriol jednowodny i betametazonu dipropionian wykazują silniejsze działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne, niż każdy z tych składników osobno.

#### Działanie farmakodynamiczne:

##### Dane z krótkoterminowej obserwacji

W warunkach maksymalnego wykorzystania, odpowiedź nadnerczy na działanie ACTH określono poprzez pomiar stężenia kortyzolu w surowicy krwi u pacjentów zarówno z rozległą łuszczycą skóry gładkiej oraz owłosionej skóry głowy. U żadnego z 35 pacjentów nie stwierdzono zahamowanego wydzielania kortyzolu w surowicy po 30 i 60 minutach po stymulacji ACTH. W związku z tym, wydaje się, że ryzyko supresji nadnerczy w wyniku stosowania produktu Enstilar u pacjentów z rozległą łuszczycą przez 4 tygodnie jest małe. Podobnie, nie stwierdzono objawów nieprawidłowego metabolizmu wapnia w następstwie stosowania produktu Enstilar w przypadku rozległej łuszczycy przez 4 tygodnie.

##### Dane z długoterminowej obserwacji

Odpowiedź nadnerczy na działanie ACTH oceniano u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, obejmującą co najmniej 10% powierzchni ciała. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enstilar lub podłoże piany dwa razy w tygodniu przez okres do 52 tygodni (długotrwałe leczenie podtrzymujące). Pacjenci, u których wystąpił nawrót, byli leczeni produktem Enstilar raz dziennie przez 4 tygodnie, a następnie kontynuowano leczenie z randomizacją.

Wyniki badania były zgodne z niskim ryzykiem zahamowania czynności kory nadnerczy u pacjentów z rozległą łuszczycą (BSA 10-30%) stosujących produkt Enstilar dwa razy w tygodniu przez okres do 52 tygodni. W badaniu nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na metabolizm wapnia.

#### Skuteczność kliniczna:

##### Dane z krótkoterminowej obserwacji

Skuteczność stosowania produktu leczniczego Enstilar raz na dobę zbadano w trzech 4-tygodniowych, badaniach klinicznych z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby bądź zaślepionych dla badacza, obejmujących ogółem ponad 1100 pacjentów z łuszczycą (także łuszczycą owłosionej skóry głowy w badaniu 2) , o co najmniej łagodnym stopniu zaawansowania w ocenie nasilenia choroby przez badacza (ang: Investigator's Global Assessment - IGA), z zajęciem co najmniej 2% powierzchni ciała (ang. Body Surface Area -BSA) oraz zmodyfikowanym wskaźnikiem nasilenia łuszczycy i pola zmian (ang. modified Psoriasis Area Severity Index - m-PASI) przynajmniej o wartości 2. Globalna ocena badacza była przeprowadzana na podstawie 5-stopniowej skali objawów zmian łuszczycowych (brak objawów, prawie brak objawów, objawy łagodne, umiarkowane, ciężkie).

Pierwszorzędownym punktem końcowym byli pacjenci z „sukcesem leczenia” (bez lub prawie bez objawów w przypadku pacjentów z przynajmniej umiarkowanymi objawami na początku leczenia, bez

objawów dla pacjentów z łagodną postacią choroby na początku leczenia) na podstawie PGA w tygodniu 4.

#### Charakterystyka wyjściowa związana z chorobą

	<b>Badanie 1 (N=426)</b>	<b>Badanie 2 (N=302)</b>	<b>Badanie 3 (N=376)</b>
<b>Ciężkość choroby na początku (PGA):</b>			
<b>Łagodne</b>	65 (15.3%)	41 (13.6%)	63 (16.8%)
<b>Umiarkowane</b>	319 (74.9%)	230 (76.2%)	292 (77.7%)
<b>Ciężkie</b>	42 (9.9%)	31 (10.3%)	21 (5.6%)
<b>Średnie BSA (zakres)</b>	7,5% (2-30%)	7,1% (2-28%)	7,5% (2-30%)
<b>Średnie m-PASI (zakres)</b>	7,5 (2.0-47.0)	7,6 (2.0-28.0)	6,8 (2.0-22.6)

#### Procent pacjentów z „sukcesem leczenia” skóry gładkiej na podstawie oceny PGA w tygodniu 4

	<b>Enstilar</b>	<b>Podłoże piany</b>	<b>Betametazon w podłożu piany</b>	<b>Kalcypotriol w podłożu piany</b>	<b>Daivobet maść</b>	<b>Podłoże maści</b>
<b>Badanie 1</b>	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
<b>Badanie 2</b>	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
<b>Badanie 3</b>	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego „sukces leczenia” skóry ciała (PGA) w tygodniu 4 wykazały, że produkt Enstilar jest istotnie statystycznie bardziej efektywny niż wszystkie leki porównywane i odpowiedzi na leczenie obserwowane we wszystkich stanach, w odniesieniu do ciężkości choroby na początku leczenia.

W badaniu 2, wpływ produktu Enstilar na owłosioną skórę głowy badano jako procent pacjentów z „sukcesem leczenia” skóry głowy w odniesieniu do PGA w tygodniu 4.

#### Procent pacjentów z „sukcesem leczenia” owłosionej skóry głowy na podstawie oceny PGA w tygodniu 4

	<b>Enstilar</b>	<b>Betametazon w podłożu piany</b>	<b>Kalcypotriol w podłożu piany</b>
<b>Badanie 2</b>	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilar był statystycznie istotnie bardziej efektywny w porównaniu z kalcypotriolem i wykazywał większy współczynnik sukcesu leczenia niż betametazon, aczkolwiek w tym porównaniu nie stwierdzono istotności statystycznej.

Działanie produktu Enstilar na świąd a także bezsenność związaną ze świądem obserwowano w badaniu 1 z zastosowaniem wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analogue Scale - VAS) mieszczącej się w granicach od 0 mm (brak świądu/brak bezsenności) do 100 mm (najsilniejszy świąd, jaki można sobie wyobrazić/ utrata snu. Istotnie statystycznie większa liczba pacjentów w grupie stosującej Enstilar w porównaniu z grupą stosującą podłoże osiągnęła 70% redukcję świądu i związanej ze świądem bezsenności od dnia 3 i przez cały okres leczenia.

Wpływ produktu Enstilar, na jakość życia był oceniany w badaniu 1 z użyciem generycznego kwestionariusza EQ-5D-5L i specyficznego, dermatologicznego kwestionariusza DLQI.



Statystycznie istotną poprawę jakości życia na korzyść produktu Enstilar wykazano w DLQI od pierwszego tygodnia i poprzez cały okres leczenia oraz dla EQ-5D-5L w 4 tygodniu.

Dane z długoterminowej obserwacji

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem Enstilar oceniano w randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym podłożem (badanie czwarte). Pacjentom podawano raz na dobę w fazie otwartej badania produkt leczniczy Enstilar przez 4 tygodnie, a następnie osoby, które odpowiedziały na leczenie były losowo przydzielane do grupy otrzymującej Enstilar (długotrwałe leczenie podtrzymujące) lub podłoże piany dwa razy w tygodniu przez okres do 52 tygodni. Pacjenci w obu ramionach leczenia, u których doszło do nawrotu choroby, byli leczeni produktem Enstilar raz dziennie przez 4 tygodnie, a osoby odpowiadające kontynuowały leczenie randomizowane.

#### Wyjściowa charakterystyka związana z chorobą (wszyscy zrandomizowani pacjenci)

	<b>Badanie czwarte (N=545)</b>
Nasilenie choroby (PGA)	
Łagodna	58 (10,6%)
Umiarkowana	447 (82,0%)
Ciężka	40 (7,3%)
Średnia BSA (zakres)	8,3 (1,0-38,0)
Średnia m-PASI (zakres)	7,8 (2,0-28,0)

U pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie podtrzymujące produktem Enstilar odnotowano dłuższy czas do pierwszego nawrotu choroby, większą liczbę dni w okresie remisji w czasie trwania badania i mniej nawrotów niż u osób otrzymujących podłoże piany. Poniższa tabela przedstawia podsumowanie danych dotyczących nawrotu choroby w tym badaniu.

#### Podsumowanie skuteczności do 52 tygodni długotrwałego leczenia podtrzymującego (badanie czwarte)

Punkt końcowy	Dane zaobserwowane w badaniu		Wynik analizy statystycznej (N=521)*	
	<u>Długotrwałe leczenie podtrzymujące + leczenie nawrotów</u> (N=256)	<u>Podłoże + leczenie nawrotów</u> (N=265)	Szacunki [95% CI]	p-wartość
<b>Pierwszorzędowy: Czas do pierwszego nawrotu</b>	Mediana czasu do pierwszego nawrotu = 56 dni	Mediana czasu do pierwszego nawrotu = 30dni	HR=0,57 [0,47; 0,69] (Redukcja 43% [31%; 53%])	p<0.001
<b>Drugorzędowy: Odsetek dni w okresie remisji</b>	Mediana dni = 69,3%	Mediana dni = 56,6%	DP=11% [8%;14%] (Wzrost 41 [29; 53] days)	p<0.001
<b>Drugorzędowy: Liczba nawrotów</b>	Mediana liczby nawrotów = 2.0	Mediana liczby nawrotów = 3.0	RR=0,54 [0,46;0,63] (Redukcja 46% [37%; 54%])	p<0.001

\* Analiza statystyczna porównuje długotrwałe leczenie podtrzymujące + leczenie nawrotów z podłożem + leczeniem nawrotów

CI: przedział ufności; DP: różnica w proporcji dni w roku; HR: współczynnik ryzyka; N: liczba badanych w całkowitym zbiorze analiz; RR: współczynnik szybkości

Dzieci i młodzież

W 4-tygodniowym, niekontrolowanym, otwartym badaniu z udziałem 106 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz łuszczycą umiejscowioną na ciele obserwowano wpływ leku Enstilar na metabolizm wapnia. Lek Enstilar stosowano w ilości do 105 g na tydzień. Nie

stwierdzono żadnego przypadku hiperkalcemii ani klinicznie istotnych zmian stężenia wapnia w moczu.

Odpowiedź nadnerczy na test prowokacji ACTH była mierzona w podgrupie 33 pacjentów z rozległą łuszczycą plackowatą zajmującą co najmniej 20% skóry głowy i 10% powierzchni ciała. Po 4 tygodniach leczenia lekiem Enstilar u 2 pacjentów poziom kortyzolu wyniósł  $\leq 18$  mcg/dL po 30 minutach po prowokacji ACTH, a po 60 minutach zaobserwowano u tych pacjentów odpowiedź prawidłową. U trzeciego pacjenta stwierdzono minimalną odpowiedź kortyzolu na test prowokacji ACTH wyjściowo co skutkowało brakiem konkluzywnych wyników po leczeniu. U żadnego z tych pacjentów nie zaobserwowano jakichkolwiek objawów klinicznych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po ekspozycji ogólnoustrojowej obie substancje czynne - kalcypotriol i dipropionian betametazonu - są szybko i w znacznym stopniu metabolizowane.

Kalcypotriol jest wydalany głównie z kałem (szczury i świnki), a dipropionian betametazonu z moczem (szczury i myszy). Badania dotyczące dystrybucji w tkankach, przeprowadzone na szczurach po zastosowaniu odpowiednio kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu znakowane radioizotopem wykazały, że nerki i wątroba miały najwyższy poziom radioaktywności.

Zakres przezskórnej absorpcji obu substancji czynnych po aplikacji miejscowej oceniano w badaniu osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) u pacjentów z rozległą łuszczycą (patrz punkt 5.1). Kalcypotriol i dipropionian betametazonu były poniżej dolnej granicy oznaczalności w większości próbek pobranych od 35 pacjentów z rozległą łuszczycą na skórze i głowie leczonych raz na dobę przez 4 tygodnie. Kalcypotriol był oznaczalny u jednego pacjenta, betametazon u 5 pacjentów a metabolity kalcypotriolu i betametazonu były oznaczalne odpowiednio u 3 i 27 pacjentów.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne na zwierzętach z zastosowaniem kortykosteroidów wykazały ich niekorzystny wpływ na płód (rozszczep podniebienia, wady rozwojowe szkieletu). W badaniach dotyczących toksycznego działania na rozrodczość, długotrwałe doustne stosowanie kortykosteroidów u szczurów spowodowało przedłużenie trwania ciąży oraz wystąpienie trudności w trakcie porodu. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie przeżywalności potomstwa, zmniejszenie masy ciała oraz przyrostu masy ciała. Nie odnotowano upośledzenia płodności. Znaczenie wyników tych badań w odniesieniu do ludzi jest nieznanne.

Wykazano toksyczne działanie kalcypotriolu na matkę i płód w badaniach na szczurach i królikach, w których kalcypotriol podawano doustnie w dawkach odpowiednio 54  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dobę i 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dobę. Nieprawidłowości płodu z równoczesną toksycznością dla matki obejmowały objawy sugerujące niedojrzałość układu kostnego (niecałkowite skostnienie kości łonowej oraz paliczek kończyny przedniej, powiększone ciemiączko) oraz zwiększoną częstość występowania nadliczbowych żeber.

Dane niekliniczne otrzymane z konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności nie wykazały jakiegokolwiek niebezpieczeństwa dla ludzi.

W badaniach na myszach dotyczących działania rakotwórczego kalcypotriolu po podaniu na skórę oraz po doustnym podaniu u szczurów, nie wykazano szczególnego ryzyka dla ludzi.

Badania na myszach, dotyczące działania fotorakotwórczego mogą sugerować, że kalcypotriol zwiększa działanie promieniowania ultrafioletowego (UVR) indukujące powstawanie nowotworów skóry.

W badaniach na myszach dotyczących działania rakotwórczego betametazonu po podaniu na skórę oraz w badaniach dotyczących działania rakotwórczego po podaniu doustnym przeprowadzonym na szczurach, nie wykazano szczególnego ryzyka dla ludzi.

W trakcie miejscowych badań tolerancji przeprowadzonych na świnkach, Enstilar spowodował łagodne do umiarkowanych podrażnienia skóry.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wazelina biała  
Polioksypropylen eter stearylowy  
Parafina ciekła  
*all-rac- $\alpha$* -Tokoferol  
Butylohydroksytoluen  
Butan  
Dimetylowy eter

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania: 6 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Uwaga:

Skrajnie łatwopalny aerozol.

Pojemnik pod ciśnieniem: ogrzanie grozi wybuchem.

Chronić przed światłem słonecznym.

Nie wystawiać na działanie temperatury powyżej 50°C.

Nie przekłuwać ani nie spalać nawet po zużyciu.

Nie wyciskać nad otwartym ogniem lub innym źródłem zapłonu.

Przechowywać z dala od iskier, otwartego ognia i innych źródeł zapłonu.

Nie palić papierosów w pobliżu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik aluminiowy pokryty od wewnątrz lakierem poliamidoimidowym, z zaworem oraz dozownikiem (PP/Poliacetal) z nasadką ochronną z PP, w tekturowym pudełku.

Pojemnik zawiera 60 g piany, nie uwzględniając ilości nośnika.

Wielkości opakowań:

60 g i 2 x 60 g.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23299

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

01.07.2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.09.2020