

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enstilar 50 mikrog/g + 0,5 mg/g ihovahto

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 gramma ihovahtoa sisältää 50 mikrogrammaa kalsipotriolia (monohydraattina) ja 0,5 mg beetametasonia (dipropionaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Butyylihydroksitolueeni (E321) 50 mikrog/g ihovahto.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Ihovahto.

Sumutteesta muodostuu valkoinen tai luonnonvalkoinen vaahto.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Psoriaasin (*psoriasis vulgaris*) paikallinen hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pahenemisvaiheiden hoito

Enstilar-vaahtoa levitetään psoriaasiläiskille kerran päivässä. Suositeltava hoidon kesto on 4 viikkoa. Hoidon jatkaminen tai uudelleen aloittaminen tulee tehdä lääketieteellisen arvion jälkeen ja säännöllisessä seurannassa.

Ylläpitohoito

Ylläpitohoitoon soveltuvat potilaat, jotka ovat saaneet vasteen 4 viikon hoitojaksolla kerran päivässä annosteltaessa.

Enstilar-vaahtoa levitetään kaksi kertaa viikossa ihoalueille, joilla on ollut psoriaasiläiskiä.

Annostelujen välillä tulee olla 2-3 päivää, jolloin Enstilar-vaahtoa ei käytetä. Mikäli oireet pahenevat tulee siirtyä pahenemisvaiheiden hoidon mukaiseen annosteluun.

Enimmäisannos

Enstilar-vaahdon päivittäinen enimmäisannos ei saa ylittää 15 grammaa. Yksi 60 gramman pullo riittää vähintään 4 hoitopäivän ajan. 15 grammaa vastaa määrää, jonka saa pullosta pidettäessä suutinta täysin pohjassa noin minuutin ajan. Kahden sekunnin painallus vastaa 0,5 g vaahtoa. 0,5 g vaahtoa riittää kattamaan noin aikuisen käden pinta-alaa vastaavan ihoalueen.

Jos samanaikaisesti käytetään muita paikallisia kalsipotriolia sisältäviä valmisteita Enstilar-valmisteen lisäksi, päivittäin käytettävä kalsipotrioli-valmisteiden kokonaismäärä ei saa ylittää 15 g.

Hoidettava ihoalue saa olla korkeintaan 30 % kehon pinta-alasta.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Enstilar-vaahdon tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan toimintahäiriö.

Pediatriset potilaat

Enstilar-vaahdon tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot 12-17 vuotiaista lapsista on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Iholle.

Pulloa pitää ravistaa muutaman sekunnin ajan ennen käyttöä. Enstilar-valmiste suihkutetaan iholle pitämällä pullo vähintään 3 cm etäisyydellä ihosta. Vaahto voidaan suihkuttaa pitämällä pulloa missä tahansa asennossa paitsi vaakatasossa.

Enstilar-vahto levitetään suoraan vaurioituneelle ihoalueelle ja hierotaan kevyesti. Käytettäessä hiuspohjaan Enstilar-vahto suihkutetaan kämmenelle ja levitetään hoidettavalle alueelle sormin. Ohjeet hiustenpesuun on annettu pakkausselosteessa.

Kädet pitää pestä Enstilar-vaahdon käytön jälkeen (paitsi jos Enstilar-vaahtoa käytetään käsien hoitoon), jottei valmistetta joudu vahingossa muualle kehoon sekä vältetään lääkkeen tahaton imeytyminen käsistä. Käyttöä okklusiositeen alla pitää välttää, koska se lisää kortikosteroidin systeemistä imeytymistä. Suihkua tai kylpyä pitää välttää heti Enstilar-vaahdon levittämisen jälkeen. Anna vaahdon vaikuttaa hiuspohjassa ja/tai iholla yön tai päivän ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Enstilar on vasta-aiheinen erythrodermisen ja pustulaarisen psoriaasin hoidossa.

Enstilar-vaahdon sisältämän kalsipotriolin vuoksi, Enstilar on vasta-aiheinen potilailla, joilla on seerumin kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä (ks. kohta 4.4).

Enstilar-vaahdon sisältämän kortikosteroidin vuoksi Enstilar on vasta-aiheinen mikäli hoidettavalla ihoalueella esiintyy seuraavia: virusperäisiä ihovaurioita (esim. herpes tai vesirokko), ihon sieni- tai bakteeritulehdus, loisinfektio, tuberkuloosiin liittyvää ihon oireilua, perioraalinen dermatiitti, ihoatrofiaa, arpijuovia, ihon pintaverisuonten haurautta, iktyoosi, akne, ruusufinni, haavaumia tai haavoja (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset umpieritykseen:

Johtuen valmisteen systeemisestä imeytymisestä iholta, paikallisessa kortikosteroidihoidossa voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin annettaessa kortikosteroideja systeemisesti. Tällaisia haittavaikutuksia ovat lisämunuaisten kuorikerroksen suppressio ja huonontunut diabeteksen hoitotasapaino.

Käyttöä okklusiositeen alla pitää välttää, koska tämä lisää kortikosteroidin systeemistä imeytymistä. Käyttöä laajoilla vahingoittuneilla ihoalueilla, limakalvoilla tai ihopoimuissa pitää välttää, koska tämä lisää kortikosteroidien systeemistä imeytymistä (ks. kohta 4.8.).

Näköhäiriö

Systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy näön hämärtyminen kaltaisia oireita tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset

sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan:

Enstilar-vaahdon sisältämä kalsipotrioli saattaa aiheuttaa hyperkalsemiaa. Seerumin kalsiumpitoisuus normalisoituu, kun hoito keskeytetään. Hyperkalsemian riski on vähäinen, kun Enstilar-vaahdon päivittäistä enimmäisannosta (15 g) ei ylitetä (ks. kohta 4.2).

Paikalliset haitat:

Enstilar sisältää vahvaa ryhmän III steroidia ja samanaikaista hoitoa muilla steroideilla samalla hoitoalueella pitää välttää.

Kasvojen ja sukupuolielinten iho on hyvin herkkä kortikosteroideille. Valmistetta ei saa käyttää näillä ihoalueilla.

Potilaalle pitää neuvoa lääkevalmisteen oikea käyttö, jotta vältetään valmisteen joutuminen kasvoille, suuhun ja silmiin. Kädet pitää pestä joka käyttökerran jälkeen, jotta valmistetta ei joudu näille alueille sekä vältetään lääkkeen tahaton imeytyminen käsistä.

Samanaikaiset ihoinfektiot:

Sekundäärisesti tulehtuneet ihottumaläiskät pitää hoitaa antimikrobilääkkeellä. Kortikosteroidihoito pitää lopettaa, jos infektio pahenee (ks. kohta 4.3).

Hoidon keskeyttäminen:

Psoriaasin paikallisen kortikosteroidihoidon keskeytys saattaa aiheuttaa oireiden palaamista takaisin entistä voimakkaampina (rebound-vaikutus). Siksi hoidon jälkeinen seuranta on suositeltavaa.

Pitkäaikainen käyttö:

Kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö saattaa lisätä paikallisten ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Hoito pitää keskeyttää, jos pitkäaikaiskäyttöön liittyviä haittavaikutuksia ilmenee (ks. kohta 4.8).

Käyttö, jota ei ole arvioitu:

Enstilar-vaahdon käytöstä ei ole kokemusta *psoriasis guttatan* hoidossa.

UV-altistus:

Enstilar-hoidon aikana lääkäriä suositellaan neuvomaan potilasta rajoittamaan tai välttämään liiallista altistumista keinotekoiselle tai luonnolliselle auringonvalolle. Paikallista kalsipotriolia tulisi käyttää UV-säteilyn kanssa ainoastaan, jos lääkärin ja potilaan mielestä mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit (ks. kohta 5.3).

Apuaineiden aiheuttamat haittavaikutukset:

Enstilar sisältää apuaineena butyylihydroksitolueenia (E321), joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Enstilar-valmisteella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Enstilar-vaahdon käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Kalsipotriolilla ei ole eläinkokeissa osoitettu teratogeenisiä vaikutuksia, kun kalsipotriolia annettiin eläimille suun kautta. Näissä eläinkokeissa kalsipotriolilla on kuitenkin osoitettu olevan lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Glukokortikoideilla on eläinkokeissa osoitettu olevan lisääntymistoksisuutta. (ks. kohta 5.3.), mutta useat epidemiologiset tutkimukset (alle 300 raskauden lopputuloksesta) eivät ole osoittaneet

synnynnäisiä epämuodostumia lapsilla, joiden äitejä on raskauden aikana hoidettu kortikosteroideilla. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole varmuutta. Siksi Enstilar-vaahtoa tulisi raskauden aikana käyttää ainoastaan, kun oletettu hyöty on mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

Beetametasoni erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta haittavaikutusvaara lapselle on hyvin pieni, kun käytetään ohjeen mukaista annostusta. Ei tiedetä, erittyykö kalsipotrioli ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta pitää noudattaa, kun määrätään Enstilar-vaahtoa imettäville naisille. Potilasta tulee neuvoa, ettei Enstilar-vaahtoa pidä käyttää rinnan iholla imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annettiin kalsipotriolia tai beetametasonidipropionaattia suun kautta, ei havaittu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Tutkimustietoa vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enstilar-vaahdolla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Arvio haittavaikutusten esiintymistiheyksistä perustuu kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tulosten analyysiin.

Yleisimmät hoidon aikana ilmoitetut haittavaikutukset ovat hoidettavan ihoalueen reaktioita. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan ja yksittäiset haittavaikutukset on lueteltu yleisyysjärjestyksessä yleisimmistä alkaen. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	
Melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Follikuliitti
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Hyperkalsemia*
Silmät	
Tuntematon	Näön hämärtyminen**

Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Ihon hypopigmentaatio
Tuntematon	Hiusten värjäytyminen***
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Rebound-vaikutus Ihottuma hoidettavalla ihoalueella Ärsytys hoidettavalla ihoalueella Kipu hoidettavalla ihoalueella****

* Lievää hyperkalsemiaa on havaittu.

** Ks. myös kohta 4.4

*** Käytettäessä hiuspohjaan ohimenevää valkoisen tai harmaan tukan värjäytymistä kellertäväksi antopaikassa on raportoitu kalsipotriolin ja beetametasonin yhdistelmävalmisteilla.

**** Kipu hoidettavalla ihoalueella sisältää myös hoidettavan ihoalueen kuumotuksen.

Seuraavat haittavaikutukset katsotaan liittyvän kalsipotriolin ja beetametasonin luokiteltuihin haittavaikutuksiin:

Pediatriset potilaat

Aikuisten ja nuorten turvallisuusprofiilien välillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja. Yhdessä avoimessa kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin yhteensä 106 nuorta. Lisätietoja tästä tutkimuksesta kohdassa 5.1.

Kalsipotrioli:

Haittavaikutuksia ovat hoidettavan ihoalueen reaktiot, kutina, ihon ärsytys, kuumotuksen ja pistelyn tunne iholla, kuiva iho, eryteema, ihottuma, dermatiitti, psoriaasioireiden lisääntyminen, valoherkkyys- ja yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien hyvin harvoin angioedeema ja kasvojen turvotus.

Systeemisiä vaikutuksia saattaa hyvin harvoin esiintyä paikallisen käytön jälkeen. Näitä ovat hyperkalsemia tai kalsiumin erittyminen virtsaan (ks. kohta 4.4.)

Beetametasoni (dipropionaattina):

Erityisesti pitkäaikaisen paikallisen käytön seurauksena voi esiintyä ihon paikallisia reaktioita, kuten ihon atrofiaa, telangiektasioita, ihojuovia (stria), folliculiittia, liiallista karvankasvua, perioraalista dermatiittia, allergista kontaktidermatiittia, depigmentaatiota ja *miliun colloidale*-muutoksia.

Kun psoriaasia hoidetaan paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla, yleistyneen pustulaarisen psoriaasin puhkeaminen on mahdollista.

Paikallisesta käytöstä johtuvat systeemiset vaikutukset ovat aikuisilla harvinaisia, joskin ne saattavat olla vakavia. Erityisesti pitkäaikaisen hoidon jälkeen saattaa esiintyä lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoimintaa, kaihi, infektiota, huonontunut diabeteksen hoitotasapaino ja silmänpaineen nousua. Systeemisiä vaikutuksia esiintyy useammin, kun valmistetta on käytetty okklusion alla (muovi, ihopoimu), laajoille ihoalueille ja pitkäaikaisena hoitona (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Annostussuosituksen ylittäminen voi nostaa seerumin kalsiumpitoisuutta, joka laskee hoidon lopettamisen jälkeen. Hyperkalsemian oireita ovat polyuria, ummetus, lihasten heikkous, sekavuus ja kooma.

Liiallinen pitkäaikainen paikallinen kortikosteroidien käyttö voi aiheuttaa lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoimintaa, joka on tavallisesti palautuvaa. Oireiden mukainen hoito on tarpeen.

Kun kyseessä on krooninen toksisuus, kortikosteroidihoito täytyy lopettaa asteittain.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psoriaasilääkkeet, muut ulkoisesti käytettävät psoriaasilääkkeet, kalsipotrioli, yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: D05AX52.

Vaikutusmekanismi:

Enstilar-vahto on valmiste, jossa yhdistyvät kalsipotriolihydraatin, joka on synteettinen D₃-vitamiinia lanogi sekä beetametasonidipropionaatin, joka on synteettinen kortikosteroidi, farmakologiset vaikutukset.

Psoriaasin hoidossa D-vitamiini ja sen analogit hillitsevät keratinosyyttien liiallista solujakautumista ja stimuloivat keratinosyyttien erilaistumista. D-vitamiinin keratinosyytin solujakautumista estävä vaikutusmekanismi perustuu kasvutekijä-β estäjän sekä sykliini-riippuvaisen kinaasin estäjän induktioon. Tämä aiheuttaa solun kasvun pysähtymisen solusyklin G1-vaiheessa ja lisäksi alassäättele kahta solunjakautumistekijää (early growth response-1 ja polo-like kinase-2).

Lisäksi D-vitamiinilla on immunomoduloiva vaikutus: D-vitamiini suppressoi Th17/Th1 solujen aktivaatiota sekä erilaistumista ja indusoi Th2/Treg vastetta.

Psoriaasin hoidossa kortikosteroidit heikentävät immuunivastetta, erityisesti tulehdusta edistäviä sytokiineja ja kemokiineja, siten estäen T-solujen aktivaation. Molekyylitasolla kortikosteroidit vaikuttavat solunsisäisen glukokortikoidireseptorin välityksellä ja anti-inflammatorinen vaikutus johtuu tulehdusta edistävien transkriptiotekijöiden kuten NF-kappa B:n, aktivaattoriproteiini 1:n ja interferonia säätelevän tekijä 3:n transrepressiosta.

Yhdistelmähoitona kalsipotriolimono-hydraatti ja beetametasonidipropionaatti saavat aikaan paremman anti-inflammatorisen ja antiproliferatiivisen vaikutuksen kuin kumpikaan ainoana hoitona käytettynä.

Farmakodynaamiset vaikutukset:

Tutkimustieto lyhyen aikavälin käytöstä

Potilaita, joilla oli laaja-alainen psoriaasi vartalolla ja päänahassa, hoidettiin 4 viikon ajan maksimikäytön olosuhteissa ja lisämunuaisen kuorikerroksen vaste ACTH-hormoniin määritettiin seerumin kortisolipitoisuuksista.

Kenelläkään 35 potilaasta ei todettu seerumin kortisolipitoisuuden alentumista 30 tai 60 minuuttia ACTH-stimulaation jälkeen. Kun Enstilar-vahtoa käytetään laaja-alaisen psoriaasin (*psoriasis vulgaris*) hoidossa 4 viikon ajan, vaikuttaa riski lisämunuaiskuoren toiminnan vähenemiseen pieneltä. Myöskään kalsiumaineenvaihdunnassa ei havaittu poikkeavaa Enstilar-vaahdon käytön seurauksena, kun laaja-alaista psoriaasia (*psoriasis vulgaris*) hoidettiin 4 viikon ajan.

Tutkimustieto pitkän aikavälin käytöstä

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH-hormoniin arvioitiin aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea psoriaasi kattaen vähintään 10 % kehon pinta-alasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan Enstilar- tai plasebo-vahtoa 2 kertaa viikossa enintään 52 viikkoa (ylläpitohoito). Potilaita

joiden psoriaasi-ihottuma paheni hoidettiin Enstilar-vaahdolla kerran päivässä 4 viikon ajan, jonka jälkeen satunnaistettua hoitoa jatkettiin.

Tutkimustulokset ovat yhtenevät lisämunuaiskuoren toiminnan vähenemisen pienen riskin suhteen laaja-alaista psoriaasia (BSA 10-30%) sairastavilla potilailla, jotka käyttävät Enstilar-vaahtoa kaksi kertaa viikossa korkeintaan 52 viikkoa. Tässä tutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kalsiumin aineenvaihduntaan.

Kliininen teho:

Tutkimustieto lyhyen aikavälin käytöstä

Kerran päivässä käytettävän Enstilar-vaahdon tehoa on tutkittu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tai tutkijoiden osalta sokkoutetussa, 4 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin on osallistunut yli 1100 tutkimushenkilöä, joilla on psoriaasi vartalolla (myös päänahassa Trial Two-tutkimuksessa). Tutkimushenkilöiden psoriaasi on vaikeusasteeltaan vähintään lievä ”Physician’s Global Assessment of disease severity”(PGA) -luokituksen mukaan, kattaen vähintään 2 % kehon pinta-alasta (body surface area, BSA), ja m-PASI (modified Psoriasis Area Severity Index)-arvo vähintään 2. PGA-luokittelu tehdään käyttäen 5-portaista asteikkoa (oireeton, erittäin lievä, lievä, keskivaikea, vaikea) keskimääräisen psoriaasiläiskän perusteella. Ensisijainen päätetapahtuma olivat potilaat, joilla saavutettiin ”onnistunut hoitotulos” (”oireeton” tai ”melkein oireeton” potilailla, joilla oli vähintään keskivaikea sairaus lähtövaiheessa tai ”oireeton” potilailla, joilla oli lievä sairaus lähtövaiheessa) PGA:n mukaisesti viikolla 4.

Lähtötilanteen muuttajat

	Trial One- tutkimus (N=426)	Trial Two- tutkimus (N=302)	Trial Three- tutkimus (N=376)
Sairauden vaikeusaste lähtövaiheessa (PGA):			
Lievä	65 (15,3 %)	41 (13,6 %)	63 (16,8 %)
Keskivaikea	319 (74,9 %)	230 (76,2 %)	292 (77,7 %)
Vaikea	42 (9,9 %)	31 (10,3 %)	21 (5,6 %)
Keskiarvo BSA (vaihteluväli)	7,5 % (2-30 %)	7,1 % (2-28 %)	7,5 % (2-30 %)
Keskiarvo m-PASI (vaihteluväli)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Potilaiden hoidon onnistumisen osuudet prosentteina vartalon PGA:n mukaisesti (PGA of the body) viikon 4 kohdalla.

	Enstilar	Vaahto- pohja	BDP vaahto- pohjassa	Kalsipotrioli vaahto- pohjassa	Daivobet voide	Voidepohja
Trial One- tutkimus	(N=323) 53,3 %	(N=103) 4,8 %	–	–	–	–
Trial Two- tutkimus	(N=100) 45,0 %	–	(N=101) 30,7 %	(N=101) 14,9 %	–	–
Trial Three- tutkimus	(N=141) 54,6 %	(N=49) 6,1 %	–	–	(N=135) 43,0 %	(N=51) 7,8 %

Tulokset ensisijaiselle päätetapahtumalle, ”onnistunut hoito” (PGA) vartalon osalta viikon 4 kohdalla, osoittivat Enstilar-vaahdon tilastollisesti merkittävästi tehokkaammaksi kuin kaikki vertailussa käytetyt valmisteet ja vaste havaittiin kaikilla lähtötilanteessa määritetyillä sairauden vaikeusastetta kuvaavilla muuttujilla.

Trial Two-tutkimuksessa, Enstilar-vaahdon tehoa päänahan psoriaasiin tutkittiin potilaiden hoidon onnistumisen prosentiosuuksilla päänahan PGA:n mukaisesti viikon 4 kohdalla.

Potilaiden hoidon onnistumisen osuudet prosentteina päänahan PGA:n mukaisesti (PGA of the scalp) viikon 4 kohdalla.

	Enstilar	BDP vaahtopohjassa	Kalsipotrioli vaahtopohjassa
Trial Two-tutkimus	(N=100) 53,0 %	(N=101) 47,5 %	(N=101) 35,6 %

Enstilar oli tilastollisesti merkittävästi tehokkaampi verrattuna kalsipotrioliin ja yhdistettiin suurempaan hoidon onnistumiseen kuin BDP, mutta tämä ero ei ollut tilastollisesti merkittävä.

Enstilar-valmisteen tehoa kutinaan ja kutinaan liittyviin unihäiriöihin tutkittiin (Trial One-tutkimus) käyttäen visuaalianalogiasteikkoa (visual analog scale, VAS) nolasta (ei kutinaa/ei unihäiriötä) sataan mm (pahin mahdollinen kutina/pahin mahdollinen unihäiriö). Tilastollisesti merkittävästi suurempi määrä potilaita Enstilar-ryhmästä verrattuna vaahtopohjaa saaneeseen ryhmään koki 70 % vähemmän kutinaa ja kutinasta johtuvia unihäiriöitä päivästä 3 lähtien ja läpi koko hoidon ajan.

Enstilar-valmisteen vaikutusta elämänlaatuun tutkittiin Trial One-tutkimuksessa käyttäen yleistä EQ-5D-5L -kyselylomaketta ja dermatologisesti spesifistä DLQI -kyselylomaketta. Enstilar-vaahdon käytön aikana havaittiin tilastollisesti merkittävä elämänlaadun paraneminen mitattuna DLQI:lla viikosta 1 alkaen ja jatkuen koko hoitajakson ajan sekä EQ-5D-5L-kyselylomakkeella viikolla 4.

Tutkimustieto pitkän aikavälin käytöstä

Enstilar-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (Trial Four). Potilaita hoidettiin avoimessa vaiheessa Enstilar-vaahdolla kerran päivässä 4 viikon ajan. Hoitovasteen saaneet potilaat satunnaistettiin saamaan Enstilar-vaahtoa (ylläpitohoito) tai plasebo-vaahtoa kaksi kertaa viikossa korkeintaan 52 viikkoa. Molemmissa hoitoryhmissä potilaat joiden psoriaasi-ihottuma paheni hoidettiin Enstilar-vaahdolla kerran päivässä 4 viikon ajan, jonka jälkeen satunnaistettua hoitoa jatkettiin.

Lähtötilanteen muuttujat (kaikki satunnaistetut potilaat)

	Trial Four-tutkimus (N=545)
Sairauden vaikeusaste lähtövaiheessa (PGA)	
Lievä	58 (10.6%)
Keskivaikea	447 (82.0%)
Vaikea	40 (7.3%)
Keskiarvo BSA (vaihteluväli)	8.3 (1.0-38.0)
Keskiarvo m-PASI (vaihteluväli)	7.8 (2.0-28.0)

Ylläpito-hoidossa Enstilar-vaahdolla hoidetuilla potilailla aika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen oli pidempi ja pahenemisvaiheita oli vähemmän kuin potilailla joita hoidettiin plasebo-vaahdolla. Alla oleva taulukko esittää yhteenvetona tutkimuksessa havaitut vaikutukset pahenemisvaiheisiin.

Yhteenveto ylläpito-hoidosta korkeintaan 52 viikon ajan (Trial Four)

Pääte tapahtuma	Tutkimusdata		Tilastollinen analyysi (N=521)*	
	Ylläpitohoito + pahenemisvaiheiden hoito (N=256)	Plasebo + pahenemisvaiheiden hoito (N=265)	Arvio [95% CI]	p-arvo
Ensisijainen: Aika ensimmäiseen	Mediaaniaika ensimmäiseen	Mediaaniaika ensimmäiseen	HR=0.57 [0.47; 0.69] (43% vähentyminen)	p<0.001

pahenemisvaiheeseen	pahenemisvaiheeseen =56 päivää	pahenemisvaiheeseen =30 päivää	[31%; 53%]	
Toissijainen: Oireettomien päivien osuus	Päivien osuus, mediaani=69.3%	Päivien osuus, mediaani=56.6%	DP=11% [8%;14%] (41 päivän lisäys [29; 53])	p<0.001
Toissijainen: Pahenemisvaiheiden määrä	Pahenemisvaiheiden määrä, mediaani=2.0	Pahenemisvaiheiden määrä, mediaani =3.0	RR=0.54 [0.46;0.63] (46% vähentyminen [37%; 54%])	p<0.001

*Tilastollisessa analyysissä verrattiin ylläpitohoito+pahenemisvaiheiden hoitoa plasebo+pahenemisvaiheiden hoitoon

CI: Luottamusväli; DP: Ero päivien osuudessa vuodessa; HR: Riskitehtävien suhde; N: Potilaiden määrä; RR: Ilmaantumistihteyksien suhde

Pediatriset potilaat

Vaikutuksia kalsiumin aineenvaihduntaan selvitettiin kontrolloimattomassa avoimessa 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 106 iältään 12-17 vuotiasta nuorta, joilla oli hiuspohjan ja vartalon psoriasis ja jotka käyttivät Enstilar-vaahtoa enintään 105 g/viikko. Hyperkalsemiaa tai kliinisesti merkittäviä muutoksia virtsan kalsiumarvoissa ei raportoitu.

Lisämunuaisen kuorikerroksen vastetta ACTH-hormoniin mitattiin 33 tutkimuspotilaalta, joilla oli laaja-alainen plakkipsoriaasi kattaen vähintään 20 % hiuspohjan pinta-alasta ja 10 % vartalon ihon pinta-alasta. 4 viikon Enstilar-hoidon jälkeen 2 tutkimushenkilön kortisolitaso oli ≤ 18 mikrog/dl 30 minuuttia ACTH-hormonin annon jälkeen, mutta vaste oli normaali 60 minuutin kuluttua. Yhden tutkimushenkilön lähtötason kortisolivaste ACTH-kokeessa oli minimaalinen, mistä syystä hoidon jälkeen tehdyn ACTH-kokeen tulkinta oli epävarma. Missään näistä tapauksista ei esiintynyt kliinisiä oireita.

5.2 Farmakokineetiikka

Systeemisen altistumisen jälkeen, molemmat vaikuttavat aineet – kalsipotrioli ja beetametasonidipropionaatti – metaboloituvat nopeasti ja laaja-alaisesti.

Pääasiallisesti kalsipotrioli poistuu elimistöstä ulosteen mukana (rotat ja minipossut) ja beetametasonidipropionaatti poistuu virtsan mukana (rotat ja hiiret). Tutkittaessa lääkeaineiden jakautumista kudoksiin rotilla käyttäen radioleimattua kalsipotriolia ja beetametasonidipropionaattia voitiin osoittaa, että korkeimmat radioaktiivisuuspitoisuudet olivat munuaisissa ja maksassa.

Molempien vaikuttavien aineiden perkutaanisen imeytymisen määrää on tutkittu Enstilar-vaahdon paikallisen käytön jälkeen HPA-akselin tutkimuksessa potilailla, joilla on laaja-alainen *psoriasis vulgaris* (ks. kohta 5.1). Kalsipotriolin ja beetametasonidipropionaatin määrät olivat alle alemman määritysrajan useimmissa näytteissä 35 hoidetusta potilaasta, jotka saivat hoitoa kerran päivässä 4 viikon ajan laaja-alaiseen kehon tai päänahan psoriaasiin. Kalsipotrioli oli määritettävissä jollain ajanhetkellä yhdellä potilaalla, beetametasonidipropionaatti 5 potilaalla ja kalsipotriolin metaboliitteja oli havaittavissa 3 potilaalla sekä beetametasonidipropionaatin metaboliitteja 27 potilaalla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä suoritettavat tutkimukset ovat osoittaneet kortikosteroideilla olevan lisääntymistoksisia vaikutuksia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumia). Rotille tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa, joissa annettiin kortikosteroideja suun kautta, havaittiin pitkittyneitä raskauksia ja pitkittyneitä ja vaikeita synnytyksiä. Lisäksi huomattiin, että henkiin jäävien pentujen määrä väheni, ruumiinpaino ja painonnousu laskivat. Hedelmällisyyteen ei todettu olevan vaikutusta. Havaintojen merkitys ihmiselle on tuntematon.

Eläimillä suoritettavat tutkimukset ovat osoittaneet kalsipotriolilla olevan toksisia vaikutuksia emoon ja sikiöön rotilla ja kaneilla, kun kalsipotriolia annettiin suun kautta 54 µg/kg/päivä (rotille) ja and 12 µg/kg/päivä (kaneille). Samanaikaisesti maternaalisen toksisuuden kanssa havaitut sikiön

epämuodostumat osoittivat merkkejä luuston kypsymättömyydestä (luutumishäiriöitä häpyluussa ja etujalan varvasluissa, laajentuneet aukileet) ja ylimääräisten kylkiluiden ilmaantuvuus lisääntyi.

Non-kliinisistä tutkimuksissa ei ole todettu erityistä vaaraa ihmisille perustuen tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, toistuvan annostelun toksisuuteen ja geenitoksisuuteen.

Kalsipotriolin ihokarsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja oraalista karsinogeenisuutta rotilla. Kumpikaan tutkimus ei viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hiirillä tehtyjen fotokarsinogeenisuustutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kalsipotrioli saattaa tehostaa UV-säteilyn vaikutusta ihokasvaimien synnyssä.

Beetametasonidipropionaatin ihokarsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja oraalista karsinogeenisuutta rotilla. Kumpikaan tutkimus ei viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Paikallisen siedettävyyden tutkimuksessa minipossuilla, Enstilar aiheutti lievää tai keskivaikeaa ihoärsytystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Nestemäinen parafiini
Polyoksipropyleenistearyylieetteri
All-rac- α -Tokoferoli
Valkovaseliini
Butyylihydroksitolueeni (E321)
Butaani
Dimetyylieetteri

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.
Avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Varoitus:

Erittäin helposti syttyvä aerosoli.
Painepakkaus. Voi revetä kuumennettaessa.
Suojaa auringonvalolta.
Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.
Ei saa puhkaista eikä polttaa edes tyhjänä.
Ei saa suihkuttaa avotuleen tai muuhun sytytyslähteeseen.
Pidä kaukana kipinöistä, avotulesta ja muista sytytyslähteistä.
Tupakointi kielletty.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Polyamidi-imidillä vuorattu alumiininen painepakkaus, jossa on venttiili ja suutin.
Pullo sisältää 60 grammaa vaahtoa, johon ei sisälly ponneaineen määrä.

Pakkauskoot: 60 g ja 2 x 60 g
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33277

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.6.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.9.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta, www.fimea.fi