

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enstilar, 50 mikrogrammi/0,5 mg/g nahavaht

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm nahavahtu sisaldab 50 mikrogrammi kaltsipotriooli (monohüdraadina) ja 0,5 mg beetametasooni (dipropionaadina).

INN. *Calcipotriolum, betamethasonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Butüülhüdroksütolueen (E321) 50 mikrogrammi/g nahavahus.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Nahavaht.

Pärast pihustamist moodustub valge või valkjane vaht.

Vaht on väliselt mittepaisuv vaht, mis pärast pihustamist järk-järgult laiali valgub.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Psoriasis vulgaris'e paikne ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ägenemise ravi

Enstilar vahtu tuleb haigusest kahjustatud nahapiirkonnale kanda üks kord ööpäevas. Soovitatav ravikuur on 4 nädalat. Kui pärast seda perioodi on vaja ravi jätkata või uuesti alustada, peab sellele eelnema meditsiiniline läbivaatus ja ravi peab jätkuma regulaarse järelevalve all.

Pikaajaline säilitusravi

Patsiendid, kes on saavutanud ravivastuse pärast 4 nädalat kestnud ravi Enstilar'iga üks kord ööpäevas, on sobivad saama pikaajalist säilitusravi. Enstilar'i tuleb manustada kaks korda nädalas kahel mittejärjestikusel päeval *psoriasis vulgaris*'est eelnevalt haaratud piirkondadesse. Ravimi manustamiskordade vahele peab jääma 2...3 päeva, mil Enstilar'i ei manustata.

Kui tekivad ägenemise ilmingud, tuleb uuesti alustada ägenemise ravi, nagu eespool kirjeldatud.

Maksimaalne annus

Enstilar'i maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 15 g, st ühest 60-grammisest Enstilar spreipudelist peab jätkuma vähemalt neljaks ravipäevaks. 15 g vastab kogusele, kui vajutatakse pihustinuppu ligikaudu üheks minutiks lõpuni alla. Kahe sekundi jooksul pihustades saab ligikaudu 0,5 g. Orienteeriks: 0,5 g vahtu peaks katma ligikaudu täiskasvanu käelaba suuruse nahapinna.

Kui lisaks Enstilar'ile kasutatakse veel teisi kaltsipotriooli sisaldavaid lokaalselt manustatavaid preparaate, ei tohi kõigi kaltsipotriooli sisaldavate preparaatide koguanus ületada 15 g ööpäevas.

Ravitav kehapindala ei tohi ületada 30%.

Patsientide erirühmad

Neeru- ja maksakahjustus

Enstilar nahavahu ohutust ja efektiivsust raske neerupuudulikkusega või maksafunktsiooni raske häirega patsientidel ei ole hinnatud.

Lapsed

Enstilar nahavahu ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed 12...17 aasta vanuste laste kohta on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Kutaanne.

Spreipudelit tuleb enne kasutamist mõni sekund raputada. Enstilar'i tuleb pihustada, hoides spreipudelit vähemalt 3 cm kaugusel nahast. Vahtu võib pihustada, hoides spreipudelit mis tahes asendis, välja arvatud horisontaalselt.

Enstilar'i tuleb pihustada otse igale kahjustatud nahapiirkonnale ja õrnalt sisse hõõruda.

Kui kasutatakse peanahal, tuleb Enstilar'i pihustada peopessa ja kanda sõrmeotstega kahjustatud peanaha piirkonda. Juuste pesemise juhised on toodud pakendi infolehes.

Pärast Enstilar'i kasutamist tuleb käed pesta (välja arvatud juhul, kui Enstilar'i kasutatakse käte raviks), et vältida ravimi juhuslikku levikut teistele kehaosadele, samuti ravimi soovimatut imendumist käelt. Oklusiivsidemete kasutamist tuleb vältida, sest need suurendavad kortikosteroidide süsteemset imendumist. Vahetult pärast Enstilar'i kasutamist ei ole soovitatav duši alla ega vanni minna. Laske vahul jääda peanahale ja/või nahale terveks ööks või päevaks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Enstilar on vastunäidustatud erütrodermilise ja pustuloosse psoriaasi korral.

Kaltsipotrioolisisalduse tõttu on Enstilar vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev kaltsiumi ainevahetuse häire (vt lõik 4.4).

Kortikosteroidisisalduse tõttu on Enstilar vastunäidustatud järgmiste seisundite esinemisel ravitavas piirkonnas: naha viiruskahjustused (nt herpes või tuulerõuged), seente poolt põhjustatud või bakteriaalsed nahanakkused, parasiitnakkused, tuberkuloosi manifesteerumine nahal, perioraalne dermatiit, atroofiline nahk, atroofilised striiad, nahaveenide fragiilsus, ihtüoos, *acne vulgaris*, *acne rosacea*, *rosacea*, haavandid ja haavad (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toimed endokriinsüsteemile

Süsteemse imendumise tõttu võivad ka kortikosteroidide lokaalse manustamise korral tekkida süsteemse kortikosteroidraviga seotud kõrvaltoimed, nagu adrenokortikaalne supressioon või diabeedi korral raskused vere glükoosisalduse reguleerimisel.

Tuleb vältida oklusiivsideme kasutamist ravitaval piirkonnal, kuna see suurendab kortikosteroidide süsteemset imendumist. Vältida tuleb kasutamist ulatuslikel kahjustatud nahapindadel, limaskestadel või nahavoltides, kuna sel moel suureneb kortikosteroidide süsteemne imendumine (vt lõik 4.8).

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaalutleda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Toimed kaltsiumi ainevahetusele

Enstilar'i kaltsipotrioolisisalduse tõttu võib tekkida hüperkaltseemia. Kui ravi katkestatakse, seerumi kaltsiumisisaldus normaliseerub. Hüperkaltseemia oht on minimaalne, kui Enstilar'i maksimaalset ööpäevast annust (15 g) ei ületata (vt lõik 4.2).

Lokaalsed kõrvaltoimed

Enstilar sisaldab tugevatoimelist III grupi steroidi ning samaaegset ravi teiste steroididega samas piirkonnas peab vältima.

Näo- ja suguelundite nahk on kortikosteroidide suhtes väga tundlikud. Nendes piirkondades ei tohi seda ravimit kasutada.

Patsiendile tuleb selgitada ravimi õiget kasutamist, et vältida selle kandmist ja juhuslikku sattumist näole, suhu ja silma. Pärast iga kasutamist tuleb käed pesta, et vältida ravimi juhuslikku levikut nendesse piirkondadesse, samuti ravimi soovimatut imendumist kätelt.

Kaasnevad nahainfektsioonid

Kui nahakahjustusele tekib sekundaarne infektsioon, tuleb seda ravida antibiootikumidega. Infektsiooni süvenemisel tuleb ravi kortikosteroididega katkestada (vt lõik 4.3).

Ravi katkestamine

Psoriaasi ravimisel lokaalsete kortikosteroididega võib ravi katkestamisel esineda tagasilöögiefekt. Seetõttu peab ravijärgses perioodis jätkuma patsiendi meditsiiniline jälgimine.

Pikaajaline kasutamine

Kortikosteroidide pikaajalise kasutamise korral suureneb lokaalsete ja süsteemsete kõrvaltoimete tekkerisk. Kortikosteroidide pikaajalisest kasutamisest tingitud kõrvaltoimete tekkimisel tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.8).

Hindamata kasutusala

Enstilar'i kasutamise kohta tilkpsoriaasi puhul kogemus puudub.

Abiainetest tingitud kõrvaltoimed

Enstilar sisaldab abiainena butüülhüdrosütolueeni (E321), mis võib põhjustada lokaalseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiit) või silmade ja limaskestade ärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid Enstilar'iga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Enstilar'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud, et suukaudsel manustamisel ei ole kaltsipotrioolil teratogeenset toimet, kuid on täheldatud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Glükokortikoididega tehtud loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3), kuid mitmed epidemioloogilised uuringud (vähem kui 300 raseda andmed) ei ole näidanud kaasasündinud väärarenguid lastel, kes sündisid naistel, keda raseduse

ajal raviti kortikosteroididega. Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seetõttu tohib Enstilar'i raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui ravist saadav võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski.

Imetamine

Beetametasoon eritub rinnapiima, kuid terapeutiliste annuste korral on imikul tekkivate kõrvaltoimete risk väga väike. Kaltsipotriooli eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. Enstilar'i määramisel rinnaga toitvale naisele tuleb olla ettevaatlik. Patsienti tuleb juhendada, et imetamise ajal ei tohi Enstilar'i kasutada rindade piirkonnas.

Fertiilsus

Uuringutes rottidega, kellele manustati suukaudset kaltsipotriooli või beetametasoondipropionaati, ei täheldatud isastel ega emastel loomade fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3). Andmed inimese fertiilsuse kohta puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Enstilar ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissageduste hindamine põhineb kliiniliste uuringute koondandmete analüüsil.

Ravi ajal kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid manustamiskoha reaktsioonid.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa ning individuaalsed kõrvaltoimed on loetletud alates kõige sagedamini teatatutest. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

| | |
|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | |
| Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) | Follikuliit |
| Immuunsüsteemi häired | |
| Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) | Ülitundlikkus |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | |
| Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) | Hüperkaltseemia* |
| Silma kahjustused | |
| Teadmata | Nägemise ähmastumine** |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | |
| Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) | Naha hüpopigmentatsioon |
| Teadmata | Juuste värvi muutus*** |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | |
| Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) | Tagasilöögiefekt Sügelus manustamiskohas Ärritus manustamiskohas Valu manustamiskohas**** |

* On täheldatud kerget hüperkaltseemiat.

** Vt lõik 4.4.

*** Kaltsipotriooli ja beetametasooni kombineeritult sisaldavate ravimite kasutamise korral on teatatud juuste ajutisest värvimuutusest peanahale manustamisel (valged või hallid juuksekarvad omandavad kollaka värvuse).

**** Manustamiskoha valu hõlmab manustamiskoha põletustunnet.

Lapsed

Täiskasvanute ja noorukite ohutusprofiilides ei ole kliiniliselt olulisi erinevusi täheldatud. Üks avatud kliiniline uuring hõlmas 106 nooruki ravi. Lisateavet selle uuringu kohta vt lõik 5.1.

Arvatakse, et allpool loetletud kõrvaltoimed on seotud kaltsipotriooli ja beetametasooni ravimite rühma kuuluvate ravimitega:

Kaltsipotriool:

Kõrvaltoimete hulka kuuluvad manustamiskoha reaktsioonid, sügelus, nahaärritus, põletus- ja torkimistunne, naha kuivus, erüteem, lööve, dermatiit, psoriaasi ägenemine, valgustundlikkus- ja ülitundlikkusreaktsioonid, sh väga harvadel juhtudel angioödeem ja näo turse.

Väga harva võivad tekkida süsteemsed toimed pärast lokaalset kasutamist, põhjustades hüperkaltseemiat või hüperkaltsiuriat (vt lõik 4.4).

Beetametasoon (dipropionaadina):

Pärast paikset manustamist, eriti pikaajalisel manustamisel, võivad esineda lokaalsed reaktsioonid, sh naha atroofia, teleangiektasia, striiad, follikuliit, hüpertrihhoos, perioraalne dermatiit, allergiline kontaktdermatiit, depigmentatsioon ja kolloidmiiliumid.

Psoriaasi ravimisel paiksete kortikosteroididega on risk generaliseerunud pustuloosse psoriaasi tekkimiseks.

Kortikosteroidide lokaalsest kasutamisest tingitud süsteemsed reaktsioonid esinevad täiskasvanutel harva, kuid siiski võivad need olla rasked. Esineda võivad adrenokortikaalne supressioon, katarakt, infektsioonid, raskused vere glükoosisalduse kontrollimisel diabeedi korral ja silmasisese rõhu tõus, eriti pärast pikaajalist ravi. Süsteemsed reaktsioonid tekivad sagedamini, kui kasutatakse oklusiivset (kile) või nahavoltides, kui manustatakse suurtele nahapindadele ja kui ravi on pikaegne (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitatud annusest suuremas annuses kasutamine võib põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist, mis ravi katkestamisel väheneb. Hüperkaltseemia sümptomite hulka kuuluvad polüuuria, kõhukinnisus, lihasnõrkus, segasus ja kooma.

Lokaalsete kortikosteroidide liigne pikaajaline kasutamine võib põhjustada adrenokortikaalset supressiooni, mis on tavaliselt pöörduv. Näidustatud võib olla sümptomaatiline ravi.

Kroonilise toksilisuse korral tuleb kortikosteroidravi lõpetada järk-järgult.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Psoriaasivastased ained. Teised psoriaasivastased ained paikseks kasutamiseks, kaltsipotriool, kombinatsioonid. ATC-kood: D05AX52

Toimemehhanism

Enstilar nahavahus on kombineeritud kaltsipotrioolhüdraadi, mis on sünteetilise D₃-vitamiini analoog, ja beetametasoondipropionaadi, mis on sünteetiline kortikosteroid, farmakoloogilised toimed.

Psoriaasi korral toimivad D-vitamiin ja selle analoogid peamiselt keratinotsüütide proliferatsiooni pärssijate ja keratinotsüütide diferentseerumise indutseerijatena. D-vitamiini peamiseks keratinotsüütide proliferatsiooni pärssivaks mehhanismiks on kasvu inhibeeriva faktori, transformeeriva kasvufaktor-beeta ja tsükliinsõltuva kinaasi inhibiitorite indutseerimine, mille tulemusel jääb rakutsüklil seisma G1 faasis ning surutakse maha kahe proliferatsioonifaktori, EGR1 (*early growth response-1*) ja PLK2 (*polo-like kinase-2*), ekspressioon.

Lisaks on D-vitamiinil immuunsüsteemi moduleeriv toime ning see vähendab Th17-/Th1-rakkude aktiveerumist ja diferentseerumist, indutseerides samas Th2/Treg vastust.

Psoriaasi korral pärsvivad kortikosteroidid immuunsüsteemi talitlust, eriti põletikku tekitavaid tsütokiine ja kemokiine, pärssides sellega T-rakkude aktiveerumist. Molekulaartasandil toimivad kortikosteroidid rakusisese glükokortikoidretseptori kaudu ning nende põletikuvastane toime tuleneb proinflammatoorsete transkriptsioonifaktorite, nagu tuumafaktor κB, aktivaatorvalk 1 ja interferooni regulaatorfaktor 3, transrepressioonist.

Kombineeritult on kaltsipotrioolmonohüdraadi ja beetametasoondipropionaadi põletikuvastane ja proliferatsioonivastane toime suurem kui kummalgi koostisosal üksikuna.

Farmakodünaamilised toimed

Lühiajalised andmed

Neerupeatiste reaktsioon adrenokortikotropiinile määrati seerumi kortisoolisisalduse mõõtmisega patsientidel, kellel oli nii peanaha kui ka keha ulatuslik psoriaas ja kes kasutasid ravimit maksimaalses annuses kuni nelja nädala jooksul. Mitte ühelgi 35-st patsiendist ei esinenud 30 ega 60 minutit pärast adrenokortikotropiiniga stimuleerimist seerumi kortisoolisisalduse vähenemist. Seega ilmnes, et Enstilar'i kasutamisel ulatusliku *psoriasis vulgaris*'e raviks nelja nädala jooksul on neerupeatiste supressiooni risk väike. Samuti ei täheldatud Enstilar'i kasutamisel ulatusliku *psoriasis vulgaris*'e raviks nelja nädala jooksul häireid kaltsiumi ainevahetuses.

Pikaajalised andmed

Neerupeatiste vastust AKTH stimulatsioonile hinnati mõõduka kuni raske *psoriasis vulgaris*'ega täiskasvanutel, kellel oli haigusest haaratud vähemalt 10% kehapinnast. Uuritavad randomiseeriti saama Enstilar'i või vehiiklit (vaht) kaks korda nädalas kuni 52 nädala jooksul (pikaajaline säilitusravi). Uuritavaid, kellel tekkis ägenemine, raviti Enstilar'iga üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel jätkus randomiseeritud ravi.

Uuringu tulemused näitasid neerupeatiste supressiooni väikest riski ulatusliku psoriaasiga uuritavatel (kehapinna haaratus 10...30%), kes kasutasid Enstilar'i kaks korda nädalas kuni 52 nädala jooksul. Selles uuringus ei täheldatud kliiniliselt olulist mõju kaltsiumi ainevahetusele.

Kliiniline efektiivsus

Lühiajalised andmed

Kord ööpäevas kasutatud Enstilar'i efektiivsust uuriti kolmes randomiseeritud 4-nädalases topeltpimedas uuringus või uurija jaoks pimedas uuringus, kuhu kaasati üle 1100 vähemalt kerge raskusastmega keha (teises uuringus ka peanaha) psoriaasiga patsiendi (raskusastet hinnati arsti üldhinnangu meetodi (*Physician's Global Assessment*, PGA) abil), kelle kehapinnast (*body surface area*, BSA) oli kahjustunud vähemalt 2% ning kelle psoriaasi raskusastme ja pindala kohandatud indeks (*modified Psoriasis Area Severity Index*, m-PASI) oli vähemalt 2. Arst andis oma üldhinnangu,

kasutades 5-palli skaalat (puhas, peaaegu puhas nahk, kerge, mõõdukas või raske kahjustus), hinnates keskmist psoriaasikahjustust.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli ravivastusega uuritavate arv vastavalt PGA-le („puhas“ või „peaaegu puhas“ nahk uuritavatel, kellel oli uuringu alguses vähemalt mõõduka raskusastmega haigus, ning „puhas“ uuritavatel, kellel oli uuringu alguses kerge raskusastmega haigus) 4. nädalal.

Uuringueelsed haigusnäitajad

| | Esimene uuring (N = 426) | Teine uuring (N = 302) | Kolmas uuring (N = 376) |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Haiguse raskusaste uuringu alguses (PGA) | | | |
| Kerge | 65 (15,3%) | 41 (13,6%) | 63 (16,8%) |
| Mõõdukas | 319 (74,9%) | 230 (76,2%) | 292 (77,7%) |
| Raske | 42 (9,9%) | 31 (10,3%) | 21 (5,6%) |
| Keskmine BSA (vahemik) | 7,5% (2...30%) | 7,1% (2...28%) | 7,5% (2...30%) |
| Keskmine m-PASI (vahemik) | 7,5 (2,0...47,0) | 7,6 (2,0...28,0) | 6,8 (2,0...22,6) |

Ravivastusega uuritavate protsent 4. nädalal vastavalt keha PGA-le

| | Enstilar | Toimeaineta vaht | BDP vahus | Kaltsipotriool vahus | Daivobet salv | Toimeaineta salv |
|-----------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------|
| Esimene uuring | (N = 323) 53,3% | (N = 103) 4,8% | – | – | – | – |
| Teine uuring | (N = 100) 45,0% | – | (N = 101) 30,7% | (N = 101) 14,9% | – | – |
| Kolmas uuring | (N = 141) 54,6% | (N = 49) 6,1% | – | – | (N = 135) 43,0% | (N = 51) 7,8% |

Esmase tulemusnäitaja (ravivastus 4. nädalal vastavalt keha PGA-le) alusel osutus Enstilar kõigist võrdlusravimitest statistiliselt oluliselt efektiivsemaks ning näitas ravivastust võrreldes haiguse uuringueelse raskusastmega kõigis vaadeldud kategooriates.

Teises uuringus hinnati Enstilar'i toimet peanaha psoriaasile ravivastusega uuritavate protsendi alusel 4. nädalal vastavalt peanaha PGA-le.

Ravivastusega uuritavate protsent 4. nädalal vastavalt peanaha PGA-le

| | Enstilar | BDP vahus | Kaltsipotriool vahus |
|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| Teine uuring | (N = 100) 53,0% | (N = 101) 47,5% | (N = 101) 35,6 % |

Enstilar oli statistiliselt oluliselt efektiivsem kui kaltsipotriool ning näitas ka beetametasoondipropionaadiga (BDP) võrreldes paremaid ravitulemusi, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Esimeses uuringus uuriti Enstilar'i toimet sügelusele ja sügelusest põhjustatud unepuudusele, kasutades visuaalset analoogskaalat (*visual analogue scale*, VAS), mille ulatus on 0 mm (sügelust/unepuudust ei ole üldse) kuni 100 mm (kõige raskem sügelus/unepuudus, mida on võimalik ette kujutada). Võrreldes toimeaineta kandjat saanud rühmaga, saavutati Enstilar'i rühmas statistiliselt oluliselt suuremal arvul uuritavatest sügeluse ja sügelusest tingitud unepuuduse 70% vähenemine alates 3. päevast ja see jätkus kogu raviperioodi jooksul.

Esimeses uuringus hinnati Enstilar'i toimet elukvaliteedile üldise EQ-5D-5L küsimustiku ja dermatoloogiaspetsiifilise DLQI küsimustiku alusel. Enstilar'i ravirühmas ilmnes statistiliselt oluliselt

suurem elukvaliteedi paranemine DLQI küsimustiku alusel alates 1. nädalast, mis jätkus kogu raviperioodi vältel, ning EQ-5D-5L küsimustiku alusel 4. nädalal.

Pikaajalised andmed

Enstilar'i ravi efektiivsust ja ohutust uuriti randomiseeritud topeltpimedas vehiikel-kontrolliga uuringus (uuring neli). Uuritavad said avatud ravi Enstilar'iga üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul ja ravivastuse saavutamisel randomiseeriti nad seejärel saama Enstilar'i (pikaajaline säilitusravi) või vehiiklit (vaht) kaks korda nädalas 52 nädala jooksul. Mõlema ravirühma uuritavaid, kellel tekkis ägenemine, raviti Enstilar'iga üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul ning ravivastuse saavutanud uuritavad jätkasid seejärel randomiseeritud ravi.

Uuringueelsed haigusnäitajad (kõik randomiseeritud isikud)

| | Uuring neli (N=545) |
|--|----------------------------|
| Haiguse raskusaste uuringu alguses (PGA) | |
| Kerge | 58 (10,6%) |
| Mõõdukas | 447 (82,0%) |
| Raske | 40 (7,3%) |
| Keskmine BSA (vahemik) | 8,3 (1,0...38,0) |
| Keskmine m-PASI (vahemik) | 7,8 (2,0...28,0) |

Uuritavatel, kes said pikaajalist säilitusravi Enstilar'iga, täheldati pikemat aega esimese ägenemise tekkeni, suuremat uuringu ajal remissioonis oldud päevade osakaalu ja vähem ägenemisi kui vehiiklit (vaht) kasutanud uuritavatel. Alltoodud tabelis on toodud toime ägenemistele selles uuringus.

Kuni 52-nädalase pikaajalise säilitusravi efektiivsuse kokkuvõte (uuring neli)

| Tulemusnäitaja | Uuringus täheldatud andmed | | Statistilise analüüsi tulemused (N=521)* | |
|--|---|--|---|------------------|
| | <u>Pikaajaline säilitusravi + ägenemise ravi (N=256)</u> | <u>Vehiikel + ägenemise ravi (N=265)</u> | Hinnangväärtused [95% CI] | p-väärtus |
| Esmane: aeg esimese ägenemise tekkeni | Esimese ägenemise tekkeni kulunud aja mediaan=56 päeva | Esimese ägenemise tekkeni kulunud aja mediaan=30 päeva | HR=0,57 [0,47; 0,69] (vähenemine 43% [31%; 53%]) | p<0,001 |
| Teisene: remissioonis oldud päevade osakaal | Päevade osakaalu mediaan=69,3% | Päevade osakaalu mediaan=56,6% | DP=11% [8%;14%] (suurenemine 41 [29; 53] päeva) | p<0,001 |
| Teisene: ägenemiste arv | Ägenemiste arvu mediaan=2,0 | Ägenemiste arvu mediaan=3,0 | RR=0,54 [0,46; 0,63] (vähenemine 46% [37%; 54%]) | p<0,001 |

*Statistiline analüüs võrdles pikaajalist säilitusravi + ägenemise ravi ning vehiikli kasutamist + ägenemise ravi.

CI: usaldusvahemik; DP: päevade osakaalu erinevus aastas; HR: riskitiheduste suhe; N: uuritavate arv täielikus analüüsikogumis; RR: kordajate suhe

Lapsed

Mõju kaltsiumi metabolismile uuriti ühes kontrollita avatud 4-nädalases uuringus, milles osales 106 peanaha ja keha psoriaasiga noorukit vanuses 12...17 aastat. Uuritavad kasutasid kuni 105 g Enstilar'i nädalas. Ühtegi hüperkaltseemia juhtu ja kliiniliselt olulisi muutusi uriini kaltsiumisisalduses ei teatatud.

Neerupeatiliste vastust adrenokortikotropiini suhtes mõõdeti 33 patsiendil, kellel oli ulatuslik naastuline psoriaas, mis hõlmas vähemalt 20% peanahast ja 10% kehapinnast. Pärast 4-nädalast ravi Enstilar'iga oli kahel isikul kortisooli tase ≤ 18 mcg/dl 30 minutit pärast adrenokortikotropiiniga

stimuleerimist, kuid normaalne vastus oli 60 minutit pärast stimulatsiooni. Kolmandal isikul oli algtaseme kortisooli vastus adrenokortikotropiini suhtes minimaalne, mistõttu olid ravijärgsed tulemused ebaselged. Ühelgi neist juhtudest ei olnud kliinilisi ilminguid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Süsteemse ekspositsiooni järgselt metaboliseeritakse mõlemad toimeained (kaltsipotriool ja beetametasoondipropionaat) kiiresti ja ulatuslikult.

Kaltsipotriool eritub peamiselt roojaga (rottidel ja minisigadel) ning beetametasoondipropionaat uriiniga (rottidel ja hiirtel). Radioaktiivselt märgistatud kaltsipotriooli ja beetametasoondipropionaadiga tehtud jaotuvusuuringud rottidel näitasid, et kõrgeim radioaktiivsuse tase oli maksas ja neerudes.

HPA-telje uuringus määrati ulatusliku hariliku psoriaasiga uuritavatel kahe toimeaine naha kaudu imendumise määr pärast Enstilar'i lokaalset kasutamist (vt lõik 5.1). Enamikul 35-st keha ja peanaha ulatusliku psoriaasiga neli nädalat ravi saanud patsiendist jäi kaltsipotriooli ja beetametasoondipropionaadi sisaldus vereproovides allapoole määramispiiri. Ühel uuritaval oli kaltsipotriool mingil ajahetkel määratav, beetametasoondipropionaat oli määratav viiel uuritaval ning kaltsipotriooli ja beetametasoondipropionaadi metaboliidid olid tuvastatavad vastavalt kolmel ja 27-l uuritaval.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kortikosteroididega tehtud loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (suulaelõhe, skeleti väärarengud). Kortikosteroidide pikaajalise suukaudse manustamise kohta läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel täheldati pikenenud gestatsiooniaega ning pikenenud ja rasket poegimist. Lisaks täheldati järeltulijate elulemuse vähenemist, kehakaalu langust ning kehakaalu suurenemise vähenemist. Fertiilsuse häirumist ei täheldatud. Nende leidude asjakohasus inimestel ei ole teada.

Rottidel ja küülikutel on kaltsipotriool suukaudsel manustamisel annustes vastavalt 54 µg/kg ööpäevas ja 12 µg/kg ööpäevas põhjustanud emaslooma mürgistust ja lootetoksilisust. Emaslooma mürgistusega kaasnevate loote väärarengute hulka kuulusid luustiku ebaküpsusele viitavad nähud (häbemeluu ja esijäsemete distaalsete lülide mittetäielik luustumine ja suurenenud lõgemed) ning lisaroiete sagenenud esinemine.

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Hiirtel läbi viidud dermaalsed ja rottidel läbi viidud suukaudsed kartsinogeensuse uuringud kaltsipotriooli ja beetametasoondipropionaadiga ei näidanud spetsiifilist ohtu inimestele.

Lokaalse taluvuse uuringus minisigadel põhjustas Enstilar kergelt kuni mõõdukat nahaärritust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Vedel parafiin
Polüoksüpropüleenstearüüleeter
All-rac-alfa-tokoferool
Valge vaseliin
Butüülhüdrosütolueen (E321)
Butaan

Dimetüüleeter

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmast avamist: 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoiatus:

Eriti tuleohtlik aerosool.

Mahuti on rõhu all: võib kuumenemisel plahvatada.

Hoida päikesevalguse eest kaitstult.

Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.

Mitte läbi torgata ega põletada, ka mitte pärast kasutamist.

Mitte pihustada leekidesse või muusse süüteallikasse.

Hoida sädemete, leekide ja muude süüteallikate eest kaitstult.

Mitte suitsetada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüamiidimiidist sisekihiga alumiiniumist spreipudel, mis on varustatud pideventiili ja pihustiga.

Spreipudel sisaldab 60 g vahtu, arvestamata propellente.

Pakendi suurused: 60 g, 2 x 60 g.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

LEO Pharma A/S

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

962818

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.04.2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2021