

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enstilar 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Schaum zur Anwendung auf der Haut

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Schaum zur Anwendung auf der Haut enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol (als Monohydrat) und 0,5 mg Betamethason (als Dipropionat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Butylhydroxytoluol (E321) 50 Mikrogramm/g Schaum zur Anwendung auf der Haut

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schaum zur Anwendung auf der Haut

Nach dem Sprühen bildet sich ein weißer bis cremefarbiger Schaum.

Der Schaum hat das Aussehen eines sich nicht ausdehnenden Schaums, der nach dem Sprühen allmählich in sich zusammenfällt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung von Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung des Psoriasissschubs

Enstilar Schaum soll einmal täglich auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen werden. Die empfohlene Anwendungsdauer beträgt 4 Wochen. Wenn es nötig ist, die Behandlung danach fortzusetzen oder neu zu starten, soll die Behandlung nach ärztlicher Kontrolle und unter regelmäßiger Überwachung fortgeführt werden.

Langzeit-Erhaltungsbehandlung

Patienten, die auf die einmal tägliche, vierwöchige Behandlung mit Enstilar angesprochen haben, eignen sich für eine Langzeit-Erhaltungsbehandlung. Enstilar sollte zweimal wöchentlich an zwei nicht aufeinanderfolgenden Tagen an den Körperstellen angewendet werden, die zuvor von Psoriasis vulgaris betroffen waren. Zwischen den Anwendungen sollten 2-3 Tage ohne Enstilar-Behandlung liegen.

Wenn Anzeichen eines Rezidivs auftreten, soll die Behandlung des Psoriasissschubs, wie oben beschrieben, wieder aufgenommen werden.

Maximaldosis

Die tägliche Maximaldosis von Enstilar soll 15 g nicht überschreiten, eine 60 g Sprühdose soll für mindestens 4 Behandlungstage reichen. 15 g entspricht der Menge, die abgegeben wird, wenn der Sprühkopf ungefähr eine Minute lang vollständig gedrückt wird. Eine 2 Sekunden Anwendung setzt ungefähr 0,5 g frei. Hinweis: 0,5 g Schaum bedecken einen Hautabschnitt, der etwa der Fläche einer erwachsenen Hand entspricht.

Bei der Anwendung von anderen topischen Arzneimitteln zusätzlich zu Enstilar, die Calcipotriol enthalten, soll die Gesamtdosis aller Calcipotriol-haltigen Arzneimittel 15 g am Tag nicht überschreiten.

Die zu behandelnde Hautfläche soll 30 % der Körperoberfläche nicht überschreiten.

Spezielle Patientengruppen

Nieren- und Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enstilar Schaum bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Lebererkrankungen wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enstilar Schaum bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht untersucht. Die derzeit verfügbaren Daten bei Kindern im Alter von 12 bis 17 Jahren sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben, es kann jedoch keine Dosisempfehlung ausgesprochen werden.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Die Sprühdose soll vor Gebrauch ein paar Sekunden geschüttelt werden. Enstilar soll mit einem Abstand von 3 cm von der Haut aufgesprüht werden. Beim Sprühen kann die Dose in jede Ausrichtung gehalten werden, außer waagrecht.

Enstilar soll direkt auf jede betroffene Hautstelle aufgesprüht und sanft eingerieben werden.

Bei Anwendung auf der Kopfhaut soll Enstilar in die Handinnenfläche gesprüht und dann mit den Fingerspitzen auf die betroffenen Kopfhautbereiche aufgetragen werden. Die Packungsbeilage enthält eine Anleitung zum Waschen der Haare.

Die Hände müssen nach jeder Anwendung von Enstilar gewaschen werden (außer Enstilar wird zur Behandlung der Hände benutzt), um eine versehentliche Übertragung auf andere Stellen des Körpers sowie unbeabsichtigte Resorption des Medikaments an den Händen zu vermeiden. Eine Anwendung unter Okklusivverbänden soll vermieden werden, da dies die systemische Resorption der Kortikosteroide erhöht. Es wird empfohlen, nicht unmittelbar nach der Anwendung von Enstilar zu duschen oder zu baden. Lassen Sie den Schaum über den Tag oder über die Nacht auf der Kopfhaut und/oder der Haut.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Enstilar ist kontraindiziert bei erythrodermischer und pustulöser Psoriasis.

Enstilar enthält Calcipotriol und ist deshalb bei Patienten mit bekannten Störungen des Kalziumstoffwechsels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des enthaltenen Kortikosteroids ist Enstilar kontraindiziert bei folgenden Voraussetzungen im Behandlungsfeld: Virusbedingten Hautläsionen (z. B. Herpes, Varizellen), mykotischen oder bakteriellen Hautinfektionen, parasitären Infektionen, Hauterkrankungen als Folge von Tuberkulose, perioraler Dermatitis, Hautatrophien, Striae distensae, erhöhter Fragilität der Hautgefäße, Ichthyose, Akne vulgaris, Akne Rosacea, Rosacea, Ulzera und Wunden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einfluss auf das Hormonsystem:

Bedingt durch systemische Resorption können auch nach topischer Anwendung Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer systemischen Kortikoidbehandlung beobachtet wurden, auftreten, wie z. B. adrenokortikale Suppression oder Beeinflussung der metabolischen Kontrolle eines Diabetes mellitus.

Eine Anwendung unter Okklusivverbänden ist zu vermeiden, da dies die systemische Resorption der Kortikosteroide erhöht. Die Anwendung auf großen Flächen geschädigter Haut, auf Schleimhäuten oder in Hautfalten soll vermieden werden, da dies die systemische Resorption von Kortikosteroiden steigert (siehe Abschnitt 4.8).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Einfluss auf den Kalzium-Metabolismus:

Aufgrund des Gehaltes an Calcipotriol in Enstilar kann eine Hyperkalzämie auftreten. Nach Absetzen der Behandlung normalisiert sich der Serumkalziumspiegel. Das Risiko einer Hyperkalzämie ist minimal, wenn die maximale Tagesdosis von Enstilar (15 g) nicht überschritten wird (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale unerwünschte Reaktionen:

Enstilar enthält ein Steroid der Stärkeklasse 3 und eine gleichzeitige Behandlung der gleichen Behandlungsfläche mit anderen Steroiden muss vermieden werden.

Die Haut im Gesicht und an den Genitalien reagiert sehr empfindlich auf Kortikosteroide. Das Arzneimittel soll nicht auf diesen Stellen angewendet werden.

Der Patient muss über die korrekte Anwendung des Arzneimittels aufgeklärt werden, um das Auftragen oder ein versehentliches Übertragen auf Gesicht, Mund oder Augen zu vermeiden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden, um eine versehentliche Übertragung auf diese Stellen sowie unbeabsichtigte Resorption des Medikaments an den Händen zu vermeiden.

Gleichzeitig auftretende Hautinfektionen:

Beim Auftreten sekundärer Infektionen von Hautläsionen ist eine antibakterielle Therapie einzuleiten. Tritt dennoch eine Verschlechterung der Infektion auf, ist die Behandlung mit Kortikosteroiden abzubrechen (siehe Abschnitt 4.3).

Absetzen der Behandlung:

Bei der Psoriasis-Behandlung mit topischen Kortikosteroiden besteht das Risiko eines "Rebound-Effekts" nach Beendigung der Behandlung. Daher soll die medizinische Überwachung auch in der Zeit nach der Behandlung fortgeführt werden.

Langzeitanwendung:

Bei Langzeitanwendung von Kortikosteroiden besteht ein erhöhtes Risiko für lokale und systemische Nebenwirkungen. Falls Nebenwirkungen aufgrund der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden auftreten, soll die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ungeprüfte Anwendung:

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Enstilar bei Psoriasis guttata vor.

Nebenwirkungen aufgrund von Hilfsstoffen:

Enstilar enthält Butylhydroxytoluol (E321) als Hilfsstoff, das örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) oder Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien mit Enstilar zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Über die Anwendung von Enstilar bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Bei oraler Gabe zeigten Tierstudien mit Calcipotriol keine teratogenen Effekte, jedoch wurde Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Glukokortikoiden zeigten zwar eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3); eine Anzahl epidemiologischer Studien (weniger als 300 Ausgänge von Schwangerschaften) ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für das Auftreten von kongenitalen Anomalien bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unklar. Daher soll Enstilar während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit:

Betamethason geht in die Muttermilch über, aber in therapeutischen Dosen ist das Risiko von Nebenwirkungen beim Säugling sehr gering. Zum Übergang von Calcipotriol in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Enstilar soll stillenden Frauen mit Vorsicht verschrieben werden. Die Patientin soll angewiesen werden, Enstilar während der Stillperiode nicht auf die Brust aufzutragen.

Fertilität:

Die orale Gabe von Calcipotriol oder Betamethasondipropionat zeigte in Studien mit Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Tiere (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enstilar hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung sind Reaktionen am Anwendungsort.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA System Organklassen (SOC) aufgeführt, wobei die einzelnen Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der am häufigsten berichteten Nebenwirkung, aufgelistet werden. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100, <1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000, <1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000, <1/1.000$)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich $\geq 1/1.000, <1/100$	Follikulitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich $\geq 1/1.000, <1/100$	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich $\geq 1/1.000, <1/100$	Hyperkalzämie*
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen **
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich $\geq 1/1.000, <1/100$	Hypopigmentierung der Haut
Nicht bekannt	Änderungen der Haarfarbe***
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich $\geq 1/1.000, <1/100$	Rebound Effekt Pruritus am Verabreichungsort Irritationen am Verabreichungsort Schmerzen am Verabreichungsort****

* leichte Hyperkalzämie wurde beobachtet

** Siehe Abschnitt 4.4.

*** Bei Kombinationsprodukten mit Calcipotriol und Betamethason wurde von vorübergehender Farbveränderung bei weißem oder grauem Haar an der Anwendungsstelle hin zu gelblich berichtet.

**** Schmerzen am Verabreichungsort beinhalten das Brennen am Verabreichungsort.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen von Erwachsenen und Jugendlichen beobachtet. Insgesamt 106 Jugendliche wurden in einer offenen klinischen Studie behandelt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Details zu dieser Studie.

Die folgenden Nebenwirkungen werden den pharmakologischen Klassen Calcipotriol bzw. Betamethason zugeordnet:

Calcipotriol:

Zu den Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Applikationsstelle, Pruritus, Hautirritationen, Brennen und Stechen, trockene Haut, Erythem, Hautausschlag, Dermatitis, Verschlechterung der Psoriasis, Photosensibilität und Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich in sehr seltenen Fällen Angio- und Gesichts-Ödem.

Sehr selten können nach topischer Anwendung systemische Effekte, die zu einer Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie führen, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Betamethason (als Dipropionat):

Nach topischer Anwendung können lokale Reaktionen auftreten, besonders bei längerer Anwendung. Diese beinhalten Hautatrophie, Teleangiektasien, Striae, Follikulitis, Hypertrichose, periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Depigmentierung und Kolloidmilium.

Bei der Behandlung von Psoriasis mit topischen Kortikosteroiden besteht zudem das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis.

Systemische Reaktionen nach topischer Kortikosteroid-Anwendung sind bei Erwachsenen selten, können jedoch schwerwiegend sein. Insbesondere nach Langzeitbehandlung können adrenokortikale Suppression, Katarakt, Infektionen, ein Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellage und erhöhter Augeninnendruck auftreten. Systemische Reaktionen treten häufiger bei der Anwendung unter Okklusion (Plastikfolie, Hautfalten), bei großflächiger Anwendung auf der Haut und bei Langzeitbehandlung auf (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung beim

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,

Trasengasse 5,

1200 WIEN,

ÖSTERREICH,

Fax: + 43 (0) 50 555 36207,

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Anwendung von mehr als der empfohlenen Dosis kann zu einem erhöhten Serumkalziumspiegel führen, welcher sich nach Absetzen der Behandlung normalisiert. Die

Symptome einer Hyperkalzämie beinhalten Polyurie, Obstipation, Muskelschwäche, Verwirrtheit und Koma.

Extrem lange Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann zu einer adrenokortikalen Suppression führen, die meist reversibel ist. In solchen Fällen ist eine symptomatische Behandlung indiziert.

Bei Auftreten von chronischer Toxizität ist die Kortikosteroid-Behandlung schrittweise zu beenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsoriatika. Andere Antipsoriatika zur topischen Anwendung, Calcipotriol, Kombinationen. ATC-Code: D05AX52

Wirkungsmechanismus:

Enstilar Schaum kombiniert die pharmakologischen Wirkungen von Calcipotriol Monohydrat als synthetisches Vitamin D₃ Derivat und Betamethason Dipropionat als synthetisches Kortikosteroid.

Bei Psoriasis wirken Vitamin D und seine Derivate hauptsächlich durch die Hemmung der Keratinozytenproliferation und durch die Induktion der Keratoytendifferenzierung. Der zugrundeliegende wachstumshemmende Mechanismus von Vitamin D in Keratinozyten beinhaltet die Induktion des wachstumshemmenden Faktors TGF- β (transforming growth factor beta) und des Zyklin-abhängigen Kinase Inhibitors mit anschließenden Wachstumsstopp in der G1 Phase des Zellzyklus und Down-Regulierung der Proliferationsfaktoren EGR-1 (early growth response-1) und PLK-2 (polo-like-kinase-2).

Vitamin D hat zusätzlich einen immunomodulatorischen Effekt und unterdrückt die Aktivierung und Differenzierung von Th17/Th1 Zellen bei gleichzeitiger Induktion einer TH2/Treg Antwort.

Kortikosteroide unterdrücken bei Psoriasis das Immunsystem, insbesondere die pro-inflammatorischen Zytokine und Chemokine, und hemmen so die Aktivierung von T-Zellen. Auf molekularer Ebene wirken Kortikosteroide mittels intrazellulärem Glukokortikoid-Rezeptor und die anti-inflammatorische Funktion kommt durch die Transrepression pro-inflammatorischer Transkriptionsfaktoren wie Nuclear factor κ B, Activator protein-1 und Interferon regulatory protein-3 zustande.

In Kombination entfalten Calcipotriol Monohydrat und Betamethason Dipropionat größere entzündungshemmende und wachstumshemmende Wirkungen als jede Komponente alleine.

Pharmakodynamik:

Kurzzeit-Daten

Unter Bedingungen mit maximaler Anwendung bei Probanden mit ausgedehnter Psoriasis auf dem Körper und der Kopfhaut, die bis zu 4 Wochen behandelt wurden, wurde die adrenale Antwort auf ACTH durch eine Messung des Kortison-Levels bestimmt. Keiner der 35 Probanden hatte 30-60 Minuten nach ACTH Stimulation erniedrigte Kortisonwerte im Blutserum. Daher scheint das Risiko einer hypophysäradrenalen Unterdrückung niedrig zu sein, wenn Enstilar bei ausgedehnter Psoriasis

vulgaris für 4 Wochen angewendet wird. Ebenso gab es keinen Hinweis auf einen abnormalen Kalziummetabolismus als Folge der Anwendung von Enstilar für 4 Wochen bei ausgedehnter Psoriasis vulgaris.

Langzeit-Daten

Die adrenale Antwort auf die ACTH-Stimulation wurde bei erwachsenen Probanden mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die mindestens 10% der Körperoberfläche betrifft, evaluiert. Die Probanden wurden randomisiert und erhielten zweimal wöchentlich entweder Enstilar oder Schaumvehikel bis zu 52 Wochen lang (Langzeit-Erhaltungsbehandlung). Probanden, bei denen ein Rezidiv auftrat, wurden 4 Wochen lang einmal täglich mit Enstilar behandelt und setzten danach die randomisierte Behandlung fort.

Die Studienergebnisse standen im Einklang mit einem geringen Risiko einer hypophysäradrenalen Unterdrückung bei Probanden mit ausgedehnter Psoriasis (BSA 10-30%), die Enstilar zweimal wöchentlich bis zu 52 Wochen lang wie beschrieben angewendet haben. In dieser Studie gab es keinen klinisch relevanten Effekt auf den Kalziumstoffwechsel.

Klinische Wirksamkeit:

Kurzzeit-Daten

Die Wirksamkeit von Enstilar bei einmal täglichen Anwendung wurde in drei randomisierten, doppelblinden oder Investigator-blinden Studien während 4 Wochen untersucht, mit über 1100 Probanden mit Psoriasis am Körper (in Studie 2 auch Kopfhaut), mit mindestens leichtem Schweregrad gemäß Physician's Global Assessment of disease severity (PGA), mit mindestens 2 % der betroffenen Körperoberfläche (BSA; body surface area) und mit einem m-PASI Wert (modified psoriasis area severity index) von mindestens 2. Die generelle Einstufung durch den Arzt erfolgte mittels einer 5-Stufen Skala (keine, fast keine, leichte, mittelschwere, schwere), basierend auf der durchschnittlichen psoriatischen Läsion.

Der primäre Endpunkt war Probanden mit „Behandlungserfolg“ („keine“, oder „fast keine“ bei Probanden mit mindestens mittelschwerer Erkrankung zu Beginn der Behandlung (Baseline), „keine“ für Probanden mit leichter Erkrankung zu Beginn der Behandlung) gemäß PGA nach Woche 4.

Krankheitsbezogene Basischarakteristika

	Studie 1 (N=426)	Studie 2 (N=302)	Studie 3 (N=376)
Baseline Schweregrad (PGA)			
Leicht	65 (15,3 %)	41 (13,6 %)	63 (16,8 %)
Mittelschwer	319 (74,9 %)	230 (76,2 %)	292 (77,7 %)
Schwer	42 (9,9 %)	31 (10,3 %)	21 (5,6 %)
Ø Körperoberfläche (Bereich)	7,5% (2-30 %)	7,1% (2-28 %)	7,5% (2-30 %)
Ø m-PASI (Bereich)	7,5 (2,0-47,0)	7,6 (2,0-28,0)	6,8 (2,0-22,6)

Anteil Probanden mit “Behandlungserfolg” gemäß PGA am Körper nach Woche 4.

	Enstilar	Vehikel- schaum	BDP in Vehikelschaum	Calcipotriol in Vehikelschaum	Daivobet Salbe	Vehikel- salbe
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 %

Die Ergebnisse des primären Endpunkts "Behandlungserfolg" (PGA) am Körper nach 4 Wochen zeigten, dass Enstilar signifikant stärker wirksam als alle in die Studie einbezogenen Vergleichssubstanzen war. Ein Ansprechen wurde in allen Kategorien der Erfassung des Ausgangsschweregrads der Erkrankung beobachtet.

In Studie 2 wurde die Wirkung von Enstilar auf die Psoriasis der Kopfhaut, bestimmt als Anteil der Probanden mit einem "Behandlungserfolg" gemäß PGA an der Kopfhaut nach 4 Wochen, untersucht.

Anteil der Probanden mit einem "Behandlungserfolg" gemäß PGA der Kopfhaut nach 4 Wochen.

	Enstilar	BDP in Vehikelschaum	Calcipotriol in Vehikelschaum
Studie 2	(N=100) 53.0 %	(N=101) 47.5 %	(N=101) 35.6 %

Enstilar war statistisch signifikant stärker wirksam als Calcipotriol. Außerdem ging Enstilar auch mit einer höheren Behandlungserfolgsrate als BDP einher. Dieser Vergleich erreichte allerdings keine statistische Signifikanz.

Die Wirkung der einmal täglichen Anwendung von Enstilar auf Juckreiz und juckreizbedingte Schlafstörungen wurde in Studie 1 mittels einer visuellen Analogskala (VAS) mit einem Bereich von 0 mm (überhaupt kein Juckreiz/keine Schlafstörungen) bis 100 mm (schlimmster vorstellbarer Juckreiz/schlimmste Schlafstörungen) untersucht. Verglichen mit Vehikel erreichte eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Probanden in der Enstilar-Gruppe eine 70%ige Minderung des Juckreizes und der juckreizbedingten Schlafstörungen ab Tag 3 und während der ganzen Behandlungsdauer.

Der Einfluss von Enstilar auf die Lebensqualität wurde in Studie 1 mittels des generischen EQ-5D-5L Fragebogens und des dermatologischen DLQI Fragebogens untersucht. Der DLQI Fragebogen dokumentierte statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Lebensqualität zugunsten Enstilar ab Woche 1 und während der gesamten Behandlungsdauer, und der EQ-5D-5L Fragebogen in Woche 4.

Langzeit-Daten

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Enstilar wurde in einer randomisierten, doppelblinden Vehikel-kontrollierten Studie (Studie 4) untersucht. Die Probanden wurden einmal täglich für 4 Wochen unverblindet mit Enstilar behandelt und die Responder wurden dann randomisiert, um Enstilar (Langzeit-Erhaltungsbehandlung) oder Vehikelschaum zweimal wöchentlich für bis zu 52 Wochen zu erhalten. Probanden in beiden Behandlungsarmen, die ein Rezidiv erlitten, wurden einmal täglich 4 Wochen lang mit Enstilar behandelt, und diejenigen, die darauf ansprachen, wurden entsprechend ihrer Randomisierung weiterbehandelt.

Krankheitsbezogene Basischarakteristika (alle randomisierten Probanden)

	Studie 4 (N=545)
Baseline Schweregrad (PGA)	
Leicht	58 (10.6%)
Mittelschwer	447 (82.0%)
Schwer	40 (7.3%)
Durchschnitt Körperoberfläche (Bereich)	8.3 (1.0-38.0)
Durchschnitt m-PASI (Bereich)	7.8 (2.0-28.0)

Probanden, die eine Langzeit-Erhaltungsbehandlung mit Enstilar erhielten, wiesen einen längeren Zeitraum bis zum ersten Rezidiv auf, hatten während der Studie einen größeren Anteil an Tagen in Remission und weniger Rezidive als Probanden, die den Vehikelschaum verwendeten. Die nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die in dieser Studie beobachtete Wirkung auf das Rezidiv.

Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Langzeit-Erhaltungsbehandlung bis zu 52 Wochen (Studie 4)

Endpunkt	Beobachtete Daten in der Studie		Ergebnisse der statistischen Analyse (N=521)*	
	<u>Langzeit-Erhaltung + Rezidiv-Behandlung</u> (N=256)	<u>Vehikel + Rezidiv-Behandlung</u> (N=265)	Schätzungen [95% CI]	p-Wert
Primär: Zeit bis zum ersten Rezidiv	Mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv=56 Tage	Mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv=30 Tage	HR=0.57 [0.47; 0.69] (Reduktion um 43% [31%; 53%])	p<0.001
Sekundär: Anteil der Tage in Remission	Medianer Anteil von Tagen=69.3%	Medianer Anteil von Tagen=56.6%	DP=11% [8%;14%] (Anstieg um 41 [29; 53] Tage)	p<0.001
Sekundär: Zahl der Rezidive	Mediane Anzahl von Rezidiven=2.0	Mediane Anzahl von Rezidiven=3.0	RR=0.54 [0.46;0.63] (Reduktion um 46% [37%; 54%])	p<0.001

*Die statistische Analyse hat die Langzeit-Erhaltungsbehandlung + Rezidiv verglichen mit Vehikelbehandlung + Rezidiv

CI: Confidence interval (Konfidenzintervall); DP: Difference in proportion of days per year (Unterschiede im Verhältnis der Tage pro Jahr); HR: Hazard-ratio (Risikoquotient); N: Anzahl der Probanden im vollständigen Analysesatz; RR: Rate-ratio (Ratenverhältnis)

Kinder und Jugendliche

Die Auswirkungen auf den Kalziumstoffwechsel wurden in einer unkontrollierten, offenen, 4-wöchigen Studie an 106 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Psoriasis an Kopfhaut und Körper untersucht. Die Probanden benutzten bis zu 105 g Enstilar pro Woche. Es wurden keine Fälle von Hyperkalzämie und keine klinisch relevanten Veränderungen des Kalziumspiegels im Urin berichtet.

Die adrenale Reaktion auf die ACTH-Stimulation wurde bei einer Teilmenge von 33 Probanden mit umfangreicher Plaque-Psoriasis gemessen, an der mindestens 20% der Kopfhaut und 10% der Körperoberfläche beteiligt waren. Nach 4 Wochen Behandlung mit Enstilar hatten 2 Probanden einen

Cortisolspiegel ≤ 18 mcg/dL bei 30 Minuten nach der ACTH-Stimulation, hatten aber ein normales Ansprechen nach 60 Minuten. Ein dritter Proband hatte eine minimale Cortisolreaktion auf den ACTH-Stimulationstest zu Studienbeginn, was zu nicht eindeutigen Ergebnissen nach der Behandlung führte. Keiner dieser Fälle hatte klinische Manifestationen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach systemischer Exposition werden beide Wirkstoffe – Calcipotriol und Betamethason Dipropionat – rasch und umfassend metabolisiert.

Calcipotriol wird hauptsächlich über den Kot (Ratten und Miniaturschweine) und Betamethasondipropionat hauptsächlich über den Urin (Ratten und Mäuse) ausgeschieden. Studien zur Gewebsverteilung mit radioaktiv markiertem Calcipotriol bzw. Betamethasondipropionat an Ratten ergaben, dass in Nieren und Leber der höchste Grad an Radioaktivität vorlag.

Das Ausmaß der perkutanen Absorption der beiden Wirkstoffe nach topischer Anwendung von Enstilar wurde in der Studie zur HPA-Achse bei Probanden mit großflächiger Psoriasis vulgaris bestimmt (siehe Abschnitt 5.1). Die Konzentrationen von Calcipotriol und Betamethasondipropionat lagen in den meisten Proben von 35 Patienten, deren großflächige Psoriasis an Körper und Kopfhaut für 4 Wochen einmal täglich behandelt wurde, unterhalb der unteren Nachweisgrenze. Zu einigen Zeitpunkten waren Calcipotriol bei einem Probanden, Betamethasondipropionat bei fünf Probanden und Metaboliten von Calcipotriol und Betamethasondipropionat bei drei bzw. 27 Probanden nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen zeigten Kortikosteroide eine Reproduktionstoxizität (Kiefer-Gaumenspalte, Skelettdeformierung). In Langzeitstudien zur Reproduktionstoxizität nach oraler Kortikosteroidgabe kam es bei Ratten zu verlängerter Gestation sowie verlängerter und erschwerter Geburt. Weiterhin war eine erhöhte Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen, ein verringertes Geburtsgewicht und eine verminderte Gewichtszunahme zu beobachten. Die Fertilität blieb unbeeinflusst. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist ungeklärt.

Calcipotriol hat nach oraler Gabe in Dosen von 54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ bzw. 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ bei Ratten bzw. Kaninchen maternale und fötale Toxizität gezeigt. Die unter maternaler Toxizität beobachteten fötalen Abnormitäten umfassten Anzeichen einer Unreife des Skeletts (unvollständige Ossifikation der Schambeine und der Phalangen der Vordergliedmaßen sowie weite Fontanellen) und vermehrtes Auftreten überzähliger Rippen.

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Genotoxizität weisen die nicht-klinischen Daten auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin.

Dermale Karzinogenitätsstudien mit Calcipotriol und Betamethasondipropionat an Mäusen und orale Karzinogenitätsstudien an Ratten ergaben keine besondere Gefährdung des Menschen.

In einer Studie zur lokalen Verträglichkeit an Minischweinen rief Enstilar leichte bis mittelschwere Hautreizungen hervor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dickflüssiges Paraffin
 α -Hydro- ω -octadecyloxypoly(oxypropylen)-11
all-rac-alpha-Tocopherol (Ph. Eur)
weißes Vaseline
Butylhydroxytoluol (E321)
Butan
Dimethylether

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach Anbruch: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Warnhinweis:

Extrem entzündbares Aerosol.

Behälter steht unter Druck: Kann bei Erwärmung platzen.

Vor Sonnenlicht schützen.

Setzen Sie die Sprühdose keiner Temperatur über 50 °C aus.

Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen, auch nicht nach dem Gebrauch.

Nicht in eine offene Flamme oder andere Zündquelle sprühen.

Halten Sie die Sprühdose fern von Funken, offenen Flammen oder anderen Zündquellen.

Nicht Rauchen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumdose mit einem Polyamidimid-Innenlack, ausgestattet mit einem Regelventil und einem Sprühkopf.

Eine Sprühdose enthält 60 g Schaum (Treibmittel nicht eingeschlossen).

Packungsgrößen: 60 g, 2 x 60 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 136938

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.