

30. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Enstilar, kutanskum**

**0. D.SP.NR.**

29711

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enstilar

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et gram kutanskum indeholder 50 mikrogram calcipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betamethason (som dipropionat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Butylhydroxytoluen (E321) 50 mikrogram/g kutanskum.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Kutanskum

Efter sprøjtning dannes en hvid til off-white skum. Skummet ser ud som en ikke-ekspanderende skum, som gradvist falder sammen efter påføringen.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Topikal behandling af psoriasis vulgaris hos voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Behandling ved udbrud*

Enstilar kutanskum påføres det berørte hudområde en gang daglig. Den anbefalede behandlingstid er 4 uger. Hvis det er nødvendigt at fortsætte eller påbegynde behandling igen efter denne periode, bør behandlingen fortsættes efter en læges vurdering, og lægen bør følge patienten regelmæssigt.

*Langvarig vedligeholdelsesbehandling*

Patienter med respons ved 4 ugers behandling med Enstilarén gang dagligt er egnet til langvarig vedligeholdelsesbehandling. Enstilar skal påføres to gange ugentligt på to ikke-fortløbende dage på områder, som tidligere var påvirket af psoriasis vulgaris. Der skal gå 2-3 dage uden behandling med Enstilar mellem hver påføring.

Hvis der forekommer tegn på recidiv, skal udbrudsbehandling påbegyndes igen som beskrevet ovenfor.

*Maksimal dosis*

Den maksimale daglige dosis Enstilar bør ikke overstige 15 g, dvs. at en 60 g beholder bør vare til mindst 4 dages behandling. 15 g svarer til den mængde, der administreres fra beholderen, hvis sprayknappen er trykket helt i bund i ca. et minut. Et 2-sekunders tryk leverer ca. 0,5 g. Som en vejledning bør 0,5 g kutanskum dække et område på huden, der cirka svarer til overfladen af en voksens hånd.

Ved brug af andre topikale præparater indeholdende calcipotriol, foruden Enstilar, bør den totale dosis af alle præparater indeholdende calcipotriol ikke overstige 15 g pr. dag.

Kroppens samlede behandlede areal bør ikke overstige 30 %.

Særlige populationer

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

Enstilar kutanskums sikkerhed og virkningen hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens eller alvorlige leversygedomme er ikke blevet undersøgt.

*Pædiatrisk population*

Enstilar kutanskums sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

De foreliggende data for børn i alderen 12 til 17 år er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Til kutan anvendelse.

Beholderen skal omrystes et par sekunder før brug. Enstilar skal påføres ved at sprøjte i en afstand på mindst 3 cm fra huden. Skummet kan sprøjtes uanset hvilken retning beholderen holdes i undtagen vandret.

Enstilar skal sprøjtes direkte på hvert afficeret område og gnides forsigtigt ind i huden. Hvis Enstilar anvendes på hovedbunden, bør det sprøjtes i håndfladen og herefter påføres på de berørte områder på hovedbunden med fingerspidserne. Instruktioner til hårvask kan findes i indlægssedlen. Hænderne skal vaskes efter brug af Enstilar (medmindre Enstilar anvendes til behandling af hænderne) for at undgå utilsigtet overførsel til andre dele af kroppen samt utilsigtet absorption af lægemidlet på hænderne. Anvendelse under okklusionsbandager bør undgås, da det øger den systemiske absorption af kortikosteroider. Det anbefales ikke at tage brusebad eller bad umiddelbar efter påføring af Enstilar. Lad skummet sidde på hovedbunden og/eller på huden natten over eller i løbet af dagen.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Enstilar er kontraindiceret ved erytrodermisk og pustular psoriasis.

På grund af indholdet af calcipotriol er Enstilar kontraindiceret i patienter med kendt forstyrrelse i kalciumstofskiftet (se pkt. 4.4).

På grund af indholdet af kortikosteroid er Enstilar kontraindiceret ved følgende lidelser, hvis tilstede i behandlingsområdet: Hudinfektioner forårsaget af virus (f.eks. herpes eller varicella), svampe- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner forårsaget af parasitter, hudsygdomme relateret til tuberkulose, perioral dermatitis, hudatrofi, striae atrophicae, skørhed i hudens kar, ichthyosis, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcerationer og sår (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Virkning på det endokrine system

Bivirkninger, der ses i forbindelse med systemisk kortikosteroidbehandling, såsom adrenokortikal suppression eller forringet glykæmisk kontrol af diabetes mellitus, kan også opstå ved topikal kortikosteroidbehandling på grund af systemisk absorption.

Anvendelse under okklusionsbandager bør undgås, da det øger den systemiske absorption af kortikosteroider. Anvendelse på store områder med beskadiget hud, på slimhinder eller i hudfolder bør undgås, da det øger den systemiske absorption af kortikosteroider (se pkt. 4.8).

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Virkning på kalciummetabolismen

På grund af calcipotriolindholdet i Enstilar kan hyperkalcæmi forekomme. Serumcalcium normaliseres, når behandlingen seponeres. Risikoen for hyperkalcæmi er minimal, når den maksimale daglige dosis af Enstilar (15 g) ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Lokale bivirkninger

Enstilar indeholder et stærkt virkende gruppe III-steroid, og samtidig behandling med andre steroider på det samme behandlingsområde bør undgås.

Huden i ansigtet og på genitalierne er meget følsom over for kortikosteroider. Lægemidlet bør ikke anvendes i disse områder.

Patienten skal instrueres i korrekt brug af præparatet for at undgå applikation i og utilsigtet overførsel til ansigt, mund og øjne. Hænderne skal vaskes efter hver påføring for at undgå utilsigtet overførsel til disse områder samt utilsigtet absorption af lægemidlet på hænderne.

Sekundære hudinfektioner

Hvis læsioner inficeres sekundært, skal de behandles med antimikrobielle midler. Hvis infektionen forværres, skal behandlingen med kortikosteroider afbrydes (se pkt. 4.3).

Behandlingsophør

Ved behandling af psoriasis med topikale kortikosteroider kan der være risiko for rebound effekt ved behandlingens ophør. Lægen bør derfor følge patienten i en periode efter behandlingsophør.

Langtidsbehandling

Langtidsbehandling med kortikosteroider kan øge risikoen for lokale og systemiske bivirkninger. Behandlingen bør seponeres i tilfælde af bivirkninger relateret til langtidsbrug af kortikosteroider (se pkt. 4.8).

Ikke-evalueret brug

Der er ingen erfaring med brug af Enstilar ved guttat psoriasis.

Bivirkninger ved hjælpestoffer

Enstilar indeholder butylhydroxytoluen (E321) som hjælpestof, der kan give lokale hudreaktioner (f.eks. kontakteksem) eller irritation af øjne og slimhinder.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Enstilar.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Forsøg med rotter med orale doser af calcipotriol og betamethason dipropionat viste ingen forringelse af mandlig og kvindelig fertilitet (se pkt. 5.3). Der findes ingen data for human fertilitet.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Enstilar til gravide kvinder. Ved oral administration i dyr har undersøgelser af calcipotriol ikke vist teratogene påvirkning, men reproduktionstoksicitet er påvist (se pkt. 5.3). Dyreforsøg med glukokortikoider har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3), men en række epidemiologiske undersøgelser (med færre end 300 fødsler) har ikke vist medfødte misdannelser blandt børn født af kvinder behandlet med kortikosteroider under graviditeten. Den potentielle risiko for mennesker er usikker. Derfor bør Enstilar kun anvendes under graviditet, når den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Amning

Betamethason udskilles i modermælk, men risiko for bivirkninger hos barnet er meget lille ved terapeutiske doser. Der er ingen data for udskillelse af calcipotriol i modermælk. Der bør udvises forsigtighed ved behandling med Enstilar til kvinder, der ammer. Patienten bør informeres om ikke at bruge Enstilar på brystet ved amning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Enstilar påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Estimeringen af frekvensen af bivirkninger er baseret på en samlet analyse af data fra kliniske studier. De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling er reaktioner på applikationsstedet.

Bivirkninger er listet i henhold til MedDRA SOC og de individuelle bivirkninger er listet med den hyppigste først. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne listet med faldende alvorlighed.

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Ikke almindelig ≥1/1000 til <1/100 | Folliculitis |
| **Immunsystemet** | |
| Ikke almindelig ≥1/1000 til <1/100 | Overfølsomhed |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Ikke almindelig ≥1/1000 til <1/100 | Hyperkalcæmi\* |
| **Øjne** | |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Sløret syn\*\* |
| **Hud- og subkutane væv** | |
| Ikke almindelig ≥1/1000 til <1/100 | Hypopigmentering af huden |
| Ikke kendt | Forandring af hårfarve\*\*\* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Ikke almindelig ≥1/1000 til <1/100 | Rebound effekt  Pruritus ved applikationsstedet  Irritation ved applikationsstedet  Smerte ved applikationsstedet\*\*\*\* |
| Ikke kendt | Erythem ved applikationsstedet\*\*\*\*\* |

\* Mild hyperkalcæmi er observeret.

\*\* Se også pkt. 4.4.

\*\*\* Forbigående misfarvning af hår ved applikationsstedet i hovedbunden, til en gullig farve i hvidt eller gråt hår, er rapporteret for kombinationsprodukter med calcipotriol og betamethason.

\*\*\*\* Svie ved applikationsstedet er omfattet af smerte ved applikationsstedet.

\*\*\*\*\* Baseret på post-marketing erfaring.

Pædiatrisk population  
Der er ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhedsprofilerne mellem voksne og unge populationer. I alt blev 106 unge behandlet i et åbent klinisk forsøg. Se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger om dette forsøg.

Følgende bivirkninger anses for at være relateret til de farmakologiske klasser for hhv. calcipotriol og betamethason:

Calcipotriol

Bivirkninger omfatter reaktioner på administrationsstedet, pruritus, hudirritation, en brændende og sviende fornemmelse, tør hud, erytem, udslæt, dermatitis, forværring af psoriasis, lysfølsomhed og overfølsomhedsreaktioner, herunder meget sjældne tilfælde af angioødem og ansigtsødem.

Systemiske bivirkninger efter topikal anvendelse kan meget sjældent forårsage hyperkalcæmi og hyperkalciuri (se pkt. 4.4).

Betamethason (som dipropionat)

Lokale reaktioner kan opstå efter topikal anvendelse, særligt ved langvarig behandling, herunder hudatrofi, telangiektasi, striae, folliculitis, hypertrikose, perioral dermititis, allegisk kontaktdermatitis, depigmentering og kolloid milium.

Ved behandling af psoriasis med topikale kortikosteroider kan der være risiko for generaliseret pustuløs psoriasis.

Systemiske bivirkninger på grund af brug af topikale kortikosteroider er sjældne hos voksne, men de kan være alvorlige. Binyrebarksuppression, katarakt, infektioner, svækkelse af glykæmisk kontrol af diabetes mellitus og øget intraokulært tryk kan opstå, specielt efter langvarig behandling. Systemiske bivirkninger forekommer oftere ved okklusion (plastik, hudfolder), ved anvendelse på store hudområder og ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Anvendelse af højere dosis end den anbefalede kan medføre forhøjet serum-kalcium, som aftager efter seponering af behandlingen. Symptomer af hyperkalcæmi inkluderer polyuri, forstoppelse, muskelsvaghed, forvirring og koma.

Overdreven langvarig brug af topikale kortikosteroider kan resultere i adrenokortikal undertrykkelse som normalt er reversibel. Symptomatisk behandling kan være nødvendig.

I tilfælde af kronisk toksicitet skal kortikosteroidbehandlingen seponeres gradvist.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: D 05 AX 52. Midler mod psoriasis. Andre midler mod psoriasis til udvortes brug. Calcipotriol, kombinationer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Enstilar kutanskum kombinerer de farmakologiske virkninger af calcipotriolhydrat, som er en syntetisk vitamin D3 analog, og betamethasondipropionat, som er et syntetisk kortikosteroid.

I psoriasis virker vitamin D og dets analoger primært ved at hæmme keratinocytprolifera­tionen og inducere keratinocytdifferentieringen. Den underliggende antiproliferative mekanisme af vitamin D i keratinocytter involverer induktion af den vækstinhiberende faktor transforming growth factor-β og af cyclin-dependent kinase hæmmere, med efterfølgende standsning af vækst i G1-fasen af cellecyklus plus nedregulering af de to proliferationsfaktorer, early growth response-1 og polo-like kinase-2.

Vitamin D har desuden en immunmodulerende virkning ved at undertrykke aktivering og differentiering af Th17/Th1 celler, mens et Th2/Treg respons induceres.

I psoriasis undertrykker kortikosteroider immunsystemet, især pro-inflammatoriske cytokiner og chemokiner, og derved hæmmes T-celleaktiveringen. På molekylært niveau virker kortikosteroider via den intracellulær glukocorticoidreceptor og den antiinflammatoriske funktion skyldes transrepression af proinflammatoriske transkriptionsfaktorer såsom nuclear factor κB, activator protein-1 og interferon regulatory factor-3.

Kombinationen af calcipotriol monohydrat og betamethason dipropionat fremmer større anti-inflammatoriske og anti-proliferative virkninger end hver komponent gør alene.

Farmakodynamisk virkning

*Korttidsdata*

Ved maksimal brug, hos patienter med udbredt psoriasis på kroppen og i hovedbunden og behandlet i op til 4 uger, blev det adrenale respons til ACTH bestemt ved at måle serum-cortisol niveau. Ingen af 35 patienter havde undertrykte serum-cortisol niveauer ved 30 eller 60 minutter efter ACTH-stimulering. Det fremgår således, at risikoen for adrenal undertrykkelse er lav for Enstilar, når den anvendes til omfattende psoriasis vulgaris i 4 uger. Ligeledes var der ingen tegn på unormal calciummetabolisme efter anvendelse af Enstilar til omfattende psoriasis vulgaris i 4 uger.

*Langtidsdata*  
Det adrenale respons ved ACTH-eksponering blev vurderet hos voksne patienter med moderat til svær psoriasis vulgaris, der omfattede mindst 10 % af kroppens samlede areal. Patienterne blev randomiseret til at få Enstilar eller skumvehikel to gange ugentligt i op til 52 uger (langvarig vedligeholdelsesbehandling). Patienter, der oplevede recidiv, blev behandlet med Enstilar én gang dagligt i 4 uger, og fortsatte derefter med den randomiserede behandling.

Forsøgsresultaterne svarede til en lav risiko for adrenal undertrykkelse hos patienter med udbredt psoriasis (BSA 10-30 %), der bruger Enstilar to gange ugentligt og som beskrevet i op til 52 uger. Der var ingen klinisk relevant effekt på calciumstofskiftet i dette forsøg.

Klinisk virkning

*Korttidsdata*

Effekten af en daglig behandling med Enstilar er blevet undersøgt i tre randomiserede, dobbeltblindede eller investigator-blindede, 4-ugers kliniske forsøg, der inkluderede mere end 1100 patienter med psoriasis på kroppen (samt i hovedbunden i Studie 2) med mindst mild sværhedsgrad i henhold til "Physician´s Global Assessment of disease severity" (PGA), med påvirkning af mindst 2 % legemsoverflade (body surface area, BSA), og med et modificeret "Psoriasis Area Severity Index" (m-PASI) på mindst 2.

PGA udføres ved hjælp af en 5-trins skala (ingen symptomer, næsten ingen symptomer, mild, moderat og svær) baseret på den gennemsnitlige psoriasislæsion.

Det primære endepunkt var patienter med "behandlingssucces" ("ingen symptom" eller "næsten ingen symptom" for patienter med mindst moderat sygdom ved studiestart eller "ingen symptom" for patienter med mild sygdom ved studiestart) i henhold til PGA i uge 4.

**Sygdomsrelaterede karakteristika ved studiestart**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Studie 1**  **(N=426)** | | **Studie 2**  **(N=302)** | | **Studie 3**  **(N=376)** | |
| **Sygdommens sværhedsgrad ved studiestart (PGA):** | |  |  |  |  |  |  |
|  | **Mild** | 65 (15,3%) |  | 41 (13,6%) |  | 63 (16,8%) |  |
|  | **Moderat** | 319 (74,9%) |  | 230 (76,2%) |  | 292 (77,7%) |  |
|  | **Svær** | 42 (9,9%) |  | 31 (10,3%) |  | 21 (5,6%) |  |
| **Middelværdi BSA (interval)** | | 7,5% (2-30%) |  | 7,1% (2-28%) |  | 7,5% (2-30%) |  |
| **Middelværdi m-PASI (interval)** | | 7,5 (2,0-47,0) |  | 7,6 (2,0-28,0) |  | 6,8 (2,0-22,6) |  |

**Procentdel af patienter med "behandlingssucces" i henhold til PGA af kroppen i uge 4**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Enstilar** | **Skum-vehikel** | **BDP i skum-vehikel** | **Calcipotriol i skum-vehikel** | **Daivobet**  **salve** | **Salve-vehikel** |
| **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% |

Resultat for det primære endepunkt "behandlingssucces" (PGA) af kroppen i uge 4 viste, at Enstilar er statistisk signifikant mere effektiv end alle inkluderede komparatorer og responset blev observeret i alle kategorier af sygdommens sværhedsgrader ved studiestart.

I studie 2 blev effekten af Enstilar i hovedbundspsoriasis undersøgt som andelen af patienter med "behandlingssucces" i henhold til PGA i hovedbunden i uge 4.

**Procentdel af patienter med "behandlingssucces" i henhold til PGA af hovedbunden i uge 4.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Enstilar** | | **BDP i skumvehikel** | | **Calcipotriol i skumvehikel** | |
| **Studie 2** | (N=100)  53.0 % |  | (N=101)  47.5 % |  | (N=101)  35.6 % |  |

Enstilar var statistisk signifikant mere effektiv end calcipotriol og også associeret med en højere andel af behandlingssucces end BDP, men denne sammenligning opnåede ikke statistisk signifikans.

Effekten af Enstilar på kløe og kløe-relateret søvntab blev undersøgt i studie 1 ved hjælp af en visuel analog skala (VAS) i intervallet fra 0 mm (ingen kløe/intet søvntab overhovedet) til 100 mm (værste kløe du kan forstille dig/størst muligt søvntab). Sammenlignet med vehikel opnående en statistisk signifikant højere andel patienter behandlet med Enstilar 70 % reduktion i kløe og kløe-relateret søvntab fra dag 3 og igennem behandlingsperioden.

Effekten af Enstilar på livskvaliteten blev undersøgt i studie 1 ved at bruge det generiske EQ-5D-5L-spørgeskema og det dermatologisk specifikke DLQI-spørgeskema. DLQI for Enstilar viste statistisk signifikant større forbedring i livskvalitet fra uge 1 og gennem hele behandlingsperioden og for EQ-5D-5L fra uge 4.

*Langtidsdata*

Virkningen og sikkerheden af behandling med Enstilar blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, vehikelkontrolleret forsøg (Forsøg Fire). Patienterne blev behandlet åbent én gang dagligt med Enstilar i 4 uger, og de patienter, der havde respons, blev derefter randomiseret til at få Enstilar (langvarig vedligeholdelsesbehandling) eller skumvehikel to gange ugentligt i op til 52 uger. Patienter i begge behandlingsarme, der oplevede recidiv, blev behandlet én gang dagligt med Enstilar i 4 uger, og de, der havde respons, fortsatte derefter den randomiserede behandling.

**Sygdomsrelaterede karakteristika ved forsøgsstart (alle randomiserede patienter)**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Forsøg Fire (N=545)** |
| Sygdommens sværhedsgrad ved forsøgsstart (PGA):)  Mild  Moderat  Svær | 58 (10,6 %)  447 (82,0 %)  40 (7,3 %) |
| Middelværdi BSA (interval) | 8,3 (1,0-38,0) |
| Middelværdi m-PASI (interval) | 7,8 (2,0-28,0) |

Patienter, der fik langvarig vedligeholdelsesbehandling med Enstilar, havde længere tid til første recidiv, en større procentdel dage med remission under forsøget og færre tilfælde af recidiv end de patienter, der brugte skumvehikel. Nedenstående tabel giver en oversigt over effekten på recidiv i dette forsøg.

**Oversigt over virkning af op til 52 ugers langvarig vedligeholdelsesbehandling (Forsøg Fire)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkt** | **Data observeret i forsøget** | | **Resultater af statistisk analyse (N=521)\*** | |
| **Langvarig vedligeholdelse + recidivbehandling**  **(N=256)** | **Vehikel + recidiv- behandling**  **(N=265)** | **Estimater [95 % CI]** | **p-værdi** |
| **Primært: Tid til første recidiv** | Mediantid til første recidiv=56 dage | Mediantid til første recidiv=30 dage | HR=0,57 [0,47; 0,69]  (Reduktion på 43 % [31 %; 53 %]) | p<0,001 |
| **Sekundært: Procentdel dage med remission** | Medianprocentdel dage=69,3 % | Medianprocentdel dage=56,6 % | DP=11 % [8 %;14 %]  (Stigning på 41 [29; 53] dage) | p<0,001 |
| **Sekundært: Antal recidiver** | Medianantal recidiver=2,0 | Medianantal recidiver=3,0 | RR=0,54 [0,46;0,63]  (Reduktion på 46 % [37 %; 54 %]) | p<0,001 |

\*Statistisk analyse sammenlignede langvarig vedligeholdelsesbehandling + recidivbehandling med vehikel + recidivbehandling

CI: Konfidensinterval, DP: Forskel i procentdel dage pr. år, HR: Hazard-ratio; N: antal patienter i fuldt analysesæt, RR: Rate-ratio

Pædiatrisk population

Virkninger på calciummetabolismen blev undersøgt i et ukontrolleret, åbent, 4-ugers studie, i 106 unge i alderen 12-17 år med psoriasis i hovedbunden og på kroppen. Patienterne anvendte op til 105 g Enstilar per uge. Ingen tilfælde af hypercalcæmi og ingen klinisk relevante ændringer i urin-calcium blev rapporteret.

Adrenalrespons på eksponering for ACTH blev målt i 33 patienter med omfattende plaque psoriasis på mindst 20 % af hovedbunden og 10 % af kroppens overfladeareal. Efter 4 ugers behandling med Enstilar havde to patienter et cortisolrespons på ≤18 mikro­gram/dl, 30 minutter efter ACTH-eksponering, men de havde et normalt respons igen efter 60 minutter. En tredje patient havde minimal cortisolrespons efter ACTH-eksponeringen ved baseline, hvilket medførte utilstrækkelige resultater efter behandlingen. Ingen af disse tilfælde havde kliniske manifestationer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter systemisk eksponering bliver begge de aktive substanser – calcipotriol og betamethason dipropionat – metaboliseret hurtigt og ekstensivt.

Calcipotriol udskilles hovedsageligt via fæces (rotter og minigrise) og betamethason­dipropionat via urinen (rotter og mus). Hos rotter har undersøgelser af vævsfordelingen af radioaktivt mærket calcipotriol og betamethasondipropionat vist, at nyrerne og leveren har det højeste niveau af radioaktivitet.

Omfanget af perkutan absorption af de to aktive substanser efter lokal applikation af Enstilar blev bestemt i HPA-akselstudiet hos patienter med omfattende psoriasis vulgaris (se pkt. 5.1). Calcipotriol og betamethasondipropionat var under den målbare grænse i hovedparten af prøverne fra 35 patienter, der blev behandlet en gang daglig i 4 uger for udbredt psoriasis på kroppen og i hårbunden. Calcipotriol var målbar på et tidspunkt for 1 patient, betamethasondipropionat for 5 patienter og metabolitter af calcipotriol og betamethasondipropionat var målbare i henholdsvis 3 og 27 patienter.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Kortikosteroidundersøgelser i dyr har vist reproduktionstoksicitet (ganespalte, skeletmisdannelser). I undersøgelser af reproduktionstoksicitet efter langtids oral administration af kortikosteroider til rotter, er forlænget svangerskab samt langvarige og besværlige fødsler observeret. Desuden blev der observeret en reduktion af afkommets overlevelse, legemsvægt og vægtforøgelse. Der er ingen forringelse af fertiliteten. Relevansen for mennesker er ukendt.

Calcipotriol har vist moder- og fostertoksicitet hos rotter og kaniner ved orale doser på henholdsvis 54 µg/kg/dag og 12 µg/kg/dag. Fosterskader der blev observeret med samtidig toksicitet hos moderen inkluderer tegn som tyder på skeletumodenhed (ufuldstændig dannelse af skamben og forbensphalanx og forstørrede fontaneller) og en øget forekomst af ekstra ribben.

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Dermatologiske karcinogenicitetsstudier med calcipotriol og betamethasondipropionat i mus og orale karcinogenicitetsstudier i rotter viste ingen speciel risiko for mennesker.

I et lokalt tolerancestudie i minigrise forårsagede Enstilar mild til moderat hudirritation.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Paraffinolie

Polyoxypropylenstearylether

All-rac-α-tocopherol

Hvid blød paraffin

Butylhydroxytoluen (E321)

Butan

Dimethylether

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Forsigtighed

Yderst brandfarlig aerosol.

Beholder under tryk: Kan eksplodere ved opvarmning.

Beskyttes mod sollys.

Må ikke udsættes for temperaturer over 50 °C.

Må ikke punkteres eller brændes, heller ikke når den er tom.

Sprøjt ikke mod åben ild eller andre antændelseskilder.

Holdes borte fra gnister, åben ild og andre antændelseskilder.

Rygning forbudt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Aluminiumbeholder med en indre polyamidimid-lak, udstyret med en kontinuerlig reguleret ventil og sprayknap.

Beholderen indeholder 60 g skum, eksklusive mængden af drivgas.

Pakningsstørrelser: 60 og 2×60 g.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

LEO Pharma A/S

Industriparken 55

2750 Ballerup

**Repræsentant**

LEO Pharma AB

Hyllie Stationsväg

201 24 Malmø

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

55716

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. april 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. august 2022