

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wynzora 50 mikrog/g + 0,5 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma Wynzora-emulsiovoidetta sisältää 50 mikrogrammaa kalsipotriolia sekä beetametasonidipropionaattia vastaten 0,5 mg beetametasonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Butyylihydroksianisoli (E 320) 1,0 mg/g emulsiovoidetta

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti 3,4 mg/g emulsiovoidetta

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Valkoinen emulsiovoide.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Wynzora on tarkoitettu aikuisille lievän tai keskivaikean tavallisen psoriaasin (*psoriasis vulgaris*), mukaan lukien päänahan psoriaasin, paikallishoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Wynzora-emulsiovoidetta levitetään hoidettavalle alueelle kerran päivässä. Hiero ohut kerros huolellisesti ihoon. Suositeltu hoitajakso on enintään 8 viikkoa. Hoito on lopetettava, kun ihottuma on saatu rauhoittumaan. Jos hoitoa on tämän jakson jälkeen tarpeen jatkaa tai aloittaa se uudelleen, sitä voidaan jatkaa vain lääkärin arvion jälkeen ja lääkärin säännöllisessä seurannassa.

Kalsipotriolia sisältäviä lääkevalmisteita käytettäessä päivittäistä enimmäisannosta 15 g ei pidä ylittää. Kalsipotriolia sisältäviä lääkevalmisteita käytettäessä hoidettavaa kehon enimmäispinta-alaa 30 % ei pidä ylittää (ks. kohta 4.4).

Päänahkaan käytettäessä

Kaikkia päänahan alueita, joissa on psoriaasia, voidaan hoitaa Wynzora-emulsiovoiteella.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Wynzora-emulsiovoiteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai vaikea maksasairaus.

Pediatriset potilaat

Wynzora-emulsiovoiteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat 12–17-vuotiaita lapsia koskevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Wynzora-emulsiovoidetta ei pidä levittää suoraan kasvoihin tai silmiin. Parhaan mahdollisen vaikutuksen saavuttamiseksi ei ole suositeltavaa käydä suihkussa tai kylvyssä heti Wynzora-emulsiovoiteen levittämisen jälkeen. Emulsiovoiteen levittämisen ja suihkussa käynnin välillä on suositeltavaa olla 8 tuntia, jotta vältetään sen huuhtoutuminen pois.

Kädet on pestävä käytön jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Wynzora-emulsiovoide on vasta-aiheista erythrodermisen, hilseilevän ja märkärakkulaisen psoriaasin yhteydessä.

Koska Wynzora-emulsiovoide sisältää kalsipotriolia, se on vasta-aiheista potilaille, joilla on tunnettuja kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä (ks. kohta 4.4).

Koska Wynzora-emulsiovoide sisältää kortikosteroidia, se on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa: ihon virusperäiset leesiot (esim. herpes tai vesirokko), ihon sieni- tai bakteeri-infektiot, loisinfektiot, tuberkuloosin iho-oireet, perioraalidermatiitti, atrofinen iho, arpijuovat, iholaskimoiden hauraus, iktyoosi, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, haavaumat ja haavat (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset umpieritysjärjestelmään

Systeemisen kortikosteroidihoidon yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia, kuten lisämunuaiskuoren suppressiota tai vaikutus diabetes mellituksen metaboliseen tasapainoon, voi esiintyä myös paikallisen kortikosteroidihoidon aikana systeemisen imeytymisen vuoksi.

Emulsiovoiteen levittämistä okklusiositeen alle pitää välttää, sillä se lisää kortikosteroidien systeemistä imeytymistä. Emulsiovoiteen levittämistä laajoille vaurioituneille ihoalueille, limakalvoille tai ihopoimuihin pitää välttää, koska se lisää kortikosteroidien systeemistä imeytymistä (ks. kohta 4.8).

HPA-akselin (hypotalamus–aivolisäke–lisämunua isakseli) suppressiota arvioitiin aikuisilla tutkittavilla (N = 27), joilla oli laaja-alainen psoriaasi (mukaan lukien päänahka). Lisämunuaisten suppressiota havaittiin 4 viikon hoidon jälkeen yhdellä tutkittavalla 27:stä (3,7 %) ja 8 viikon hoidon jälkeen lisäksi vielä yhdellä potilaalla.

Näköhäiriöt

Näköhäiriöitä saatetaan raportoida systeemisen ja paikallisen kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos potilaalla on hoitoon tullessaan oireita, kuten näön hämärtymistä tai muiden näköhäiriöitä, on harkittava lähetettä silmälääkärille, jotta voidaan arvioida mahdollisia syitä, joita voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (central serous chorioretinopathy, CSCR), joita on raportoitu kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön jälkeen.

Vaikutukset kalsiumaineenvaihduntaan

Koska Wyzora-emulsiovoide sisältää kalsipotriolia, hyperkalsemiaa voi esiintyä. Seerumin kalsiumpitoisuus normalisoituu, kun hoito lopetetaan. Hyperkalsemian riski on minimaalinen, kun Wyzora-emulsiovoiteen enimmäisvuorokausiannosta (15 g) ei ylitetä (ks. kohta 4.2).

Paikalliset haittavaikutukset

Terveillä tutkittavilla tehdyssä vasokonstriktoritutkimuksessa Wyzora-emulsiovoiteen aiheuttama ihon vaalenemisreaktio oli yhdenmukainen kohtalaisen (luokan II) kortikosteroidin kanssa verrattuna muihin paikallisesti käytettäviin kortikosteroideihin. Samalla hoidettavalla alueella on vältettävä samanaikaista hoitoa muilla steroideilla.

Kasvojen ja sukupuolielinten iho on erittäin herkkää kortikosteroideille. Lääkevalmistetta ei pidä käyttää näille alueille.

Potilaalle on neuvottava lääkevalmisteen oikea käyttötapa, jotta vältetään sen levittäminen ja joutuminen vahingossa kasvoihin, suuhun ja silmiin. Kädet on pestävä jokaisen käyttökerran jälkeen, jotta vältetään emulsiovoiteen siirtyminen vahingossa näille alueille.

Samanaikaiset ihoinfektiot

Kun ihovauriot infektoituvat sekundaarisesti, ne on hoidettava mikrobilääkkeillä. Jos infektio kuitenkin pahenee, kortikosteroidihoito pitää lopettaa (ks. kohta 4.3).

Hoidon keskeyttäminen

Psoriaasin paikalliseen kortikosteroidihoitoon voi hoidon keskeyttämisen yhteydessä liittyä yleistyneen märkärakkulaisen psoriaasin tai rebound-vaikutusten riski. Tämän vuoksi lääkärin pitää jatkaa seurantaa hoidon jälkeen.

Pitkäaikainen käyttö

Kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö voi lisätä paikallisten ja systeemisten haittavaikutusten riskiä. Jos kortikosteroidin pitkäaikaiseen käyttöön liittyy haittavaikutuksia, hoito pitää lopettaa (ks. kohta 4.8).

Arvioimaton käyttö

Wyzora-emulsiovoiteen käytöstä pisarapsoriaasin hoitoon ei ole kokemusta.

Samanaikainen hoito ja UV-altistus

Lääkäriin on suositeltavaa neuvoa potilasta rajoittamaan tai välttämään Wyzora-hoidon aikana liiallista altistumista luonnolliselle tai keinotekoiselle auringonvalolle. Paikallisesti käytettävää kalsipotriolia tulee käyttää ultraviolettisäteilyn (UV) yhteydessä vain, jos lääkäri ja potilas katsovat, että mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 5.3).

Wyzora-emulsiovoide sisältää butyylihydroksianisolia (E320) ja makroglyserolihydroksistearaattia:
Wyzora-emulsiovoide sisältää apuaineena butyylihydroksianisolia (E320), joka saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä.
Wyzora-emulsiovoide sisältää makroglyserolihydroksistearaattia, joka saattaa aiheuttaa ihoreaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Wyzora-emulsiovoiteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja kalsipotrioli-beetametasonivalmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille. Annettaessa kalsipotriolia tutkimuksissa eläimille suun kautta teratogeenisiä vaikutuksia ei ole osoitettu, vaikka lisääntymistoksisuutta on todettu (ks. kohta 5.3). Glukokortikoideilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3), mutta useissa epidemiologisissa tutkimuksissa (alle 300 raskauden lopputulosta) ei ole havaittu synnynnäisiä poikkeavuuksia lapsilla, jotka ovat syntyneet kortikosteroideilla raskauden aikana hoidetuille naisille. Mahdollinen riski ihmisille on epävarma. Siksi Wyzora-emulsiovoidetta tulee käyttää raskauden aikana vain, kun mahdollinen riski on mahdollisen hyödyn suhteen perusteltu.

Imetys

Beetametasoni erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta hoitoon käytettävillä annoksilla haittavaikutusten riski vastasyntyneelle näyttää epätodennäköiseltä. Ei ole olemassa tietoja kalsipotriolin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Kun Wyzora-emulsiovoidetta määrätään imettäville naisille, hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Imettävää potilasta pitää neuvoa olemaan käyttämättä Wyzora-emulsiovoidetta rintaan.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa kalsipotriolia tai beetametasonidipropionaattia annettiin suun kautta, ei havaittu urosten ja naaraiden hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Wyzora-emulsiovoiteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheyden arviointi perustuu kliinistä tutkimuksista saatujen tietojen yhdistettyyn analyysiin.

Kaikkien raportoitujen häittavaikutusten esiintyvyys oli alle 1 %. Yleisimmin raportoituja häittavaikutuksia olivat hoidettavan alueen reaktiot, mukaan lukien hoidettavan alueen ärsytys, kipu, kutina, ekseema, kesiminen, telangiektasia ja folliculiitti.

Häittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa 1 elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Häittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa häittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Häittavaikutusten esiintymistiheys on ilmaistu seuraavien luokkien mukaisesti: melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Wyzora-emulsiovoiteen käytön yhteydessä raportoidut häittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Hoidettavan alueen folliculiitti	
Hermosto	Unettomuus	
Silmät		Näön hämärtäminen*
Iho ja ihonalainen kudös	Kutina Ihottuma Urtikaria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häität	Hoidettavan alueen ärsytys Hoidettavan alueen kipu Hoidettavan alueen kutina Hoidettavan alueen ekseema Hoidettavan alueen kesiminen Hoidettavan alueen telangiektasia	

* Ks. kohta 4.4

Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui seitsemän 12–17-vuotiaasta tutkittavaa, ei raportoitu yhtään häittavaikutusta. Katso lisätietoja tutkimuksesta kohdasta 5.1. Tässä rajallisessa otoksessa Wyzora-emulsiovoiteen turvallisuusprofiileissa ei todettu kliinisesti olennaisia eroja aikuisten ja nuorten välillä.

Seuraavien häittavaikutusten katsotaan liittyvän kalsipotriolin ja be e tametasonin farmakologisiin luokkiin:

Kalsipotrioli

Häittavaikutuksia ovat mm. hoidettavan alueen reaktiot, kutina, ihon ärsytys, polttava ja pistelevä tunne, kuiva iho, punoitus, ihottuma, dermatiitti, ekseema, psoriaasin paheneminen, valoyliherkkyys ja yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien hyvin harvoin angioedeema ja kasvojen turvotus.

Paikallisen käytön jälkeen voi esiintyä systeemisinä vaikutuksina hyvin harvoin hyperkalsemiaa tai hyperkalsiuriaa (ks. kohta 4.4).

Beetametasoni (dipropionaattimuoto)

Paikallisen käytön jälkeen, etenkin pitkäaikaisen käytön aikana, voi esiintyä paikallisia reaktioita, mukaan lukien ihoatrofiaa, telangiektasiaa, arpijuovia, folliculiittia, hypertrikoosia, perioraalidermatiittia, allergista kosketushottumaa, pigmenttikatoa ja milioita (*milium colloidal*e).

Kortikosteroideilla toteutettavaan psoriaasin paikallishoitoon voi liittyä yleistyneen märkärakkulaisen psoriaasin riski.

Kortikosteroidien paikallisesta käytöstä aiheutuvat systeemiset reaktiot ovat aikuisilla harvinaisia, mutta ne voivat olla vaikea-asteisia. Lisämunuaiskuoren suppressiota, kaihia, infektoita, vaikutuksia diabetes mellituksen metaboliseen tasapainoon ja silmänpaineen nousua voi esiintyä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Systeemiset reaktiot ilmenevät useammin hoidettavan alueen ollessa peitossa (muovi, ihopöimut), laajoille alueille käytettäessä ja pitkäaikaisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suosittelua suurempien annosten käyttö voi aiheuttaa seerumin kalsiumpitoisuuden kohoamista, joka häviää hoidon lopettamisen myötä. Hyperkalsemian oireita ovat polyuria, ummetus, lihasheikkous, sekavuus ja kooma.

Paikallisesti käytettävien kortikosteroidien liiallinen pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa lisämunuaiskuoren suppression, joka yleensä korjautuu. Oireenmukainen hoito voi olla aiheellinen.

Kroonisen toksisuuden yhteydessä kortikosteroidihoito on lopetettava vähitellen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Wynzora-emulsiovoiteessa yhdistyvät kalsipotriolihydraatin farmakologiset vaikutukset synteettisenä D3-vitamiinianalogina ja beetametasonidipropionaatin farmakologiset vaikutukset synteettisenä kortikosteroidina.

Psoriaasissa D-vitamiini ja sen analogit estävät pääasiassa keratinosyyttien proliferaatiota ja indusoivat keratinosyyttien erilaistumista. Taustalla olevaan D-vitamiinin antiproliferatiiviseen mekanismiin keratinosyyteissä kuuluu kasvua estävän transformoivan kasvutekijä beetan ja sykliiniriippuvaisen kinaasin estäjien induktio, mitä seuraa kasvun pysähtyminen solusyklin G1-vaiheessa sekä kahden proliferaatiotekijän, EGR-1:n (early growth response-1) ja PLK-2:n (polo-like kinase-2), vaimennussäätely.

D-vitamiinilla on lisäksi immunomodulatorinen vaikutus, joka suppressoi Th17/Th1-solujen aktivaatiota ja erilaistumista Th2/Treg-vasteen indusoimalla.

Psoriaasissa kortikosteroidit suppressoivat immuunijärjestelmää, erityisesti tulehdusta edistäviä sytokiineja ja kemokiineja ja estävät siten T-solujen aktivaatiota. Molekyylitasolla kortikosteroidit vaikuttavat solunsisäisen glukokortikoidireseptorin välityksellä. Tulehdusta estävä vaikutus perustuu tulehdusta edistävien transkriptiotekijöiden, kuten NF-kappa B:n, AP-1:n ja interferonin säätelytekijän IRF-3, transrepressioon.

Kalsipotrioli ja beetametasonidipropionaatti edistävät anti-inflammatorisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia yhdistelmänä enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Farmakodynaamiset vaikutukset

HPA-akselin suppressiota arvioitiin maksimaalisessa käytössä aikuisilla tutkittavilla (N = 27), joilla oli laaja-alainen psoriaasi 20–30 %:ssa kehon pinta-alasta (mukaan lukien päänahassa). Hoito koostui Wyzora-emulsiovoiteen levittämisestä kerran vuorokaudessa vartaloon ja päänahkaan (75 %:lla tutkittavista oli psoriaasia päänahassa) enintään 8 viikon ajan. Lisämunuaisten suppressiota havaittiin 4 viikon hoidon jälkeen yhdellä tutkittavalla 27:stä (3,7 %) ja 8 viikon hoidon jälkeen lisäksi vielä yhdellä potilaalla (N = 26).

B17P:n systeemisen pitoisuuden suurentuessa AUC₀₋₇-arvolla tai C_{max}-pitoisuudella mitattuna tai Wyzora-emulsiovoiteen viikoittain keskimäärin määrän suurentuessa kortisolipitoisuuden vähentymistä ei ollut havaittavissa kortikotropiinin (ACTH) stimulaation jälkeen.

Yhdenkään tutkittavan laboratorioarvoissa ei ollut merkkejä kalsiumaineenvaihdunnan muutoksesta Wyzora-hoidon aikana.

Pediatriset potilaat

HPA-akselin suppressiota arvioitiin seitsemällä 12–17-vuotiaalla nuorella tutkittavalla, joilla oli laaja-alainen psoriaasi 10,5–16 %:ssa kehon pinta-alasta (mukaan lukien päänahassa). Hoito koostui Wyzora-emulsiovoiteen levittämisestä kerran vuorokaudessa vartaloon ja päänahkaan enintään 8 viikon ajan. Keskimääräinen viikkoannos enintään 8 viikon aikana oli 27,2 g. Lisämunuaisten suppressiota ei havaittu yhdelläkään tutkittavalla (N = 6) 4 tai 8 viikon hoidon jälkeen (yksi potilas, jolla oli poikkeava kortikotropiinin (ACTH) stimuloima kortisolipitoisuus lähtötilanteessa, keskeytti tutkimukseen osallistumisen enneaikaisesti). Kalsiumaineenvaihdunnassa ei tapahtunut muutoksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

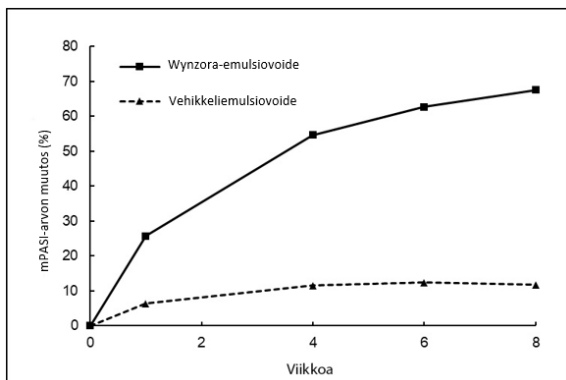
Kerran päivässä levitetyn Wyzora-emulsiovoiteen tehoa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, tutkijasokkoutetussa 8 viikon pituisessa kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 738 tutkittavaa, joita hoidettiin Wyzora-emulsiovoiteella tai vastaavalla vehikkeliemulsiovoiteella. Tutkittavilla oli psoriaasi kehon ja keskivartalon alueella (myös päänahassa tutkimuksessa 1). Psoriaasin vaikeusaste oli PGA-arvion (Physician's Global Assessment of disease severity) perusteella lievä tai keskivaikea. Satunnaistettujen tutkittavien taudin vaikeusasteen jakauma oli näissä kahdessa tutkimuksessa samankaltainen ja se oli edustava kliiniseen hoitotyöhön nähden, sillä suurimmalla osalla tutkittavista oli lievä tai keskivaikea tauti, ja lähtötilanteessa 24 %:lla oli kehon pinta-alan perusteella vaikea-asteinen tauti (psoriaasia yli 10 %:ssa kehon pinta-alasta) ja yli 12 %:lla oli vaikea-asteinen tauti mPASI-mittarin (mPASI > 12) perusteella. Wyzora-emulsiovoide oli tehokas kaikissa taudin vaikeusasteissa. Kalsipotrioli-beetametasonidipropionaattigeeli oli mukana aktiivisena vertailuvalmisteena.

Tulokset sekä ensisijaisista että toissijaisista tehon päätetapahtumista tutkimuksessa 1 ja tutkimuksessa 2 osoittivat, että Wyzora-emulsiovoiteen teho kehon ja keskivartalon psoriaasin hoidossa oli parempi kuin vehikkeliemulsiovoiteen teho ($p < 0,0001$) kaikkien konfirmatoristen tehon päätetapahtumien osalta (taulukko 2). PGA-arvioinnin osalta onnistumiseksi määriteltiin keskivaikeaa sairautta lähtötilanteessa sairastaneilla potilailla ”oireeton” tai ”lähes oireeton” ja lievää sairautta lähtötilanteessa sairastaneilla potilailla ”oireeton”.

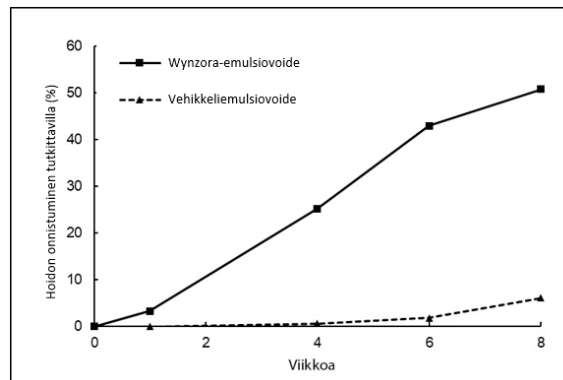
Taulukko 2: Wyzora-emulsiovoiteen teho tutkimuksessa 1 ja tutkimuksessa 2

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	Wyzora-emulsiovoide N = 213	Vehikkeli-emulsiovoide N = 68	Wyzora-emulsiovoide N = 342	Vehikkeli-emulsiovoide N = 115
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joiden hoito onnistui viikolla 8 tehdyn PGA-arvioinnin perusteella (95 %:n luottamusväli)	50,7 (43,9; 57,5)	6,1 (-0,2; 12,4)	37,4 (32,1; 42,6)	3,7 (0,1; 7,2)
mPASI-arvon keskimääräinen prosentuaalinen pieneneminen viikolla 8	67,5	11,7	62,9	22,9
PASI75-arvo viikolla 8 (95 %:n luottamusväli)	47,6 (40,8; 54,4)	5,1 (-0,5; 10,7)	41,6 (36,3; 47,0)	8,1 (2,8; 13,5)

Kuva 1: Tehoa koskevat tulokset aikajanalla tutkimuksessa 1



Tutkimus 1: mPASI-arvon prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta. Tilastollisesti merkitseviä hoitieroja vehikkeliemulsiovoiteeseen nähden havaittiin viikosta 1 alkaen ($p < 0,0001$).



Tutkimus 1: Hoidon onnistuminen PGA-arvioinnin perusteella. Tilastollisesti merkitseviä hoitieroja vehikkeliemulsiovoiteeseen nähden havaittiin viikosta 4 alkaen ($p < 0,0001$).

Viikolla 8 hoidon havaittiin onnistuneen PGA-arvioinnin perusteella tilastollisesti merkitsevästi paremmin Wyzora-emulsiovoidetta käytettäessä kalsipotrioli-beetametasonidipropionaattigeeliin verrattuna.

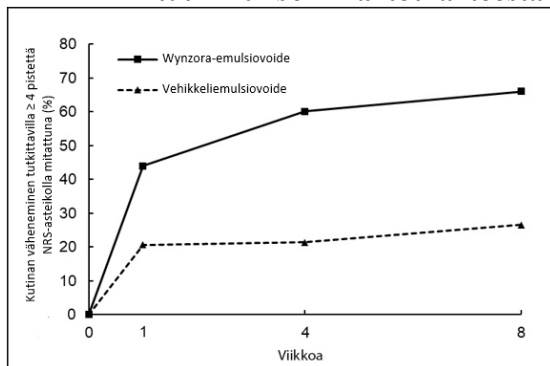
Tutkimuksessa 1 tutkittiin Wyzora-emulsiovoiteen tehoa päänahan psoriaasiin niiden tutkittavien prosenttiosuutena, joiden hoito oli PGA-arvioinnin perusteella onnistunut (taulukko 3). Wyzora-emulsiovoiteen teho päänahan psoriaasiin oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin vehikkeliemulsiovoiteella viikolla 4 ($p = 0,0051$) ja viikolla 8 ($p = 0,0002$).

Taulukko 3: Wyzora-emulsiovoiteen teho päänahan psoriaasin hoidossa tutkimuksessa 1

	Tutkimus 1	
	Wyzora-emulsiovoide N = 112	Vehikkeliemulsiovoide N = 38
Niiden tutkittavien prosenttiosuus, joiden hoito oli viikolla 8 PGA-arvioinnin perusteella onnistunut (95 %:n luottamusväli)	50,8 (41,4; 60,1)	9,3 (-0,5; 19,1)

Tutkimuksessa 2 kutinan havaittiin vähentyneen paremmin Wyzora-emulsiovoiteen kuin vehikkeliemulsiovoiteen käytössä. Tämän määritelmänä oli kutinan väheneminen vähintään 4 pistettä NRS-asteikolla (numeerinen arviointiasteikko) mitattuna lähtötilanteesta viikkoon 4. Tilastollisesti merkitsevä hoitoero ($p < 0,0001$) havaittiin viikosta 1 alkaen.

Kuva 2: NRS-asteikolla arvioitu kutinan väheneminen Wyzora-emulsiovoiteen käytössä tutkimuksen 2 lähtötilanteesta viikkoon 4



Kummassakin tutkimuksessa selvitettiin Wyzora-emulsiovoiteen vaikutusta elämänlaatuun. Ihotauteja koskeva DLQI-kysely, jolla selvitetään ihosairauden vaikutusta tutkittavan päivittäisiin toimintoihin, osoitti Wyzora-emulsiovoiteen käytön parantaneen elämänlaatua tilastollisesti merkitsevästi enemmän vehikkeliemulsiovoiteen käyttöön verrattuna sekä viikolla 4 ($p < 0,0001$) että viikolla 8 ($p < 0,0001$).

Tutkimuksissa potilaat raportoivat validoidun arviointityökalun (Psoriasis Treatment Convenience Scale) avulla, että Wyzora-emulsiovoide on erittäin kätevä käyttää. Sinä arvioidaan niitä seikkoja, jotka

potilaat kokevat tärkeiksi paikallisen hoidon kannalta, kuten valmisteen levittämisen helppous, rasvattomuus, kosteuttava vaikutus ja vaikutus päivittäisiin rutiineihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Systeemisen altistuksen jälkeen molemmat vaikuttavat aineet eli kalsipotrioli ja beetametasonidipropionaatti metaboloituvat nopeasti ja laajasti.

Kalsipotrioli erittyy pääasiallisesti ulosteisiin (rotat ja minisiat), ja beetametasonidipropionaatti erittyy pääasiallisesti virtsaan (rotat ja hiiret). Rotilla tehdyt kudoksiin jakautumista selvittäneet tutkimukset, joissa käytettiin radioaktiivisesti leimattua kalsipotriolia ja beetametasonidipropionaattia, osoittivat radioaktiivisuuden olevan suurinta munuaisissa ja maksassa.

Kahden vaikuttavan aineosan imeytyminen ihon läpi Wyzora-emulsiovoiteen paikallisen käytön jälkeen määritettiin HPA-akselia koskevassa tutkimuksessa tutkittavilla, joilla oli laaja-alainen tavallinen psoriaasi (*psoriasis vulgaris*) (ks. kohta 5.1).

Kalsipotriolin ja beetametasonidipropionaatin ja niiden tärkeimpien metaboliittien pitoisuudet plasmassa mitattiin, kun Wyzora-emulsiovoidetta oli levitetty kerran vuorokaudessa 4 ja 8 viikon ajan.

Kaikkien analyyttien keskiarvo oli plasmassa subnanomolaarisella pitoisuusalueella ja useimmissa näytteissä alle kvantifioinnin alarajan tai lähellä sitä.

Yhdellä aikuisella tutkittavalla 27:stä (3,7 %:lla) kalsipotriolipitoisuus oli kvantifioitavissa viikolla 4. Kalsipotriolin pääasiallisen metaboliitin MC1080:n pitoisuus oli kvantifioitavissa kolmella tutkittavalla 27:stä (11,1 %:lla) viikolla 4. Viikolla 8 kalsipotrioli- tai MC1080-pitoisuus ei ollut kvantifioitavissa yhdelläkään tutkittavalla.

Beetametasonidipropionaattipitoisuus oli viikolla 4 kvantifioitavissa kolmella aikuisella tutkittavalla (11,1 %:lla). Beetametasonidipropionaatin pääasiallinen metaboliitti beetametasoni-17-propionaatti (B17P) oli viikolla 4 kvantifioitavissa 13 tutkittavalla (48,1 %:lla). Viikolla 8 yhdelläkään tutkittavalla ei ollut kvantifioitavissa olevia beetametasonidipropionaattipitoisuuksia, kun taas B17P-pitoisuus oli kvantifioitavissa viikolla 8 seitsemällä tutkittavalla 17:stä (41,2 %:lla).

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, johon osallistui seitsemän nuorta potilasta (6:sta saatiin farmakokineettisiä tietoja), kalsipotriolin ja sen metaboliitin MC1080:n pitoisuudet olivat kvantifioinnin alarajaa pienemmät kaikissa plasmanäytteissä viikolla 4. Beetametasonidipropionaattipitoisuus oli kvantifioinnin alarajaa pienempi kaikissa plasmanäytteissä viikolla 4. Beetametasonidipropionaatin metaboliitti beetametasoni-17-propionaatti (B17P) oli kvantifioitavissa kolmella tutkittavalla kuudesta (50 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä kortikosteroiditutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (suulakihalkio, luuston epämuodostumat). Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa kortikosteroideja annettiin rotille pitkäkestoisesti suun kautta, havaittiin gestation pidentymistä ja synnytyksen pitkittymistä ja vaikeutumista. Lisäksi havaittiin jälkeläisten eloonjäämisen, painon ja painonnousun vähenemistä. Hedelmällisyys ei heikentynyt. Tämän merkitystä ihmisille ei tunneta.

Suun kautta annetun kalsipotriolin on havaittu aiheuttavan emolle ja sikiöille toksisuutta rotilla annoksella 54 mikrog/kg/vrk ja kaniineilla annoksella 12 mikrog/kg/vrk. Sikiöiden poikkeavuuksia, jotka havaittiin

samanaikaisesti emolle aiheutuneen toksisuuden kanssa, olivat viitteet luuston kypsymättömyydestä (häpyluiden ja eturaajojen varvasluiden epätäydellinen luutuminen ja suurentuneet aukileet) ja ylimääräisten kylkiluiden lisääntynyt ilmaantuvuus.

Arvioitu systeeminen altistus psoriaasipotilaiden käytettyä Wyzora-emulsiovoidetta paikallisesti on merkityksetön verrattuna arvioituihin kalsipotriolipitoisuuksiin, kun kalsipotrioli annettiin *in vivo* -tutkimuksissa suun kautta, eikä terapeuttisesta altistuksesta Wyzora-emulsiovoiteelle aiheudu ihmisille merkittävää lisääntymiseen liittyvää riskiä.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ihoon liittyvää karsinogeenisuutta selvittänyt kalsipotriolitutkimus hiirillä ja suun kautta annettavalla valmisteella tehty karsinogeenisuustutkimus rotilla eivät osoittaneet erityistä riskiä ihmisille.

Hiirillä tehdyt UV-säteilyn vaikutusten epäsuoraa voimistumista (foto(ko)karsinogeenisuutta) koskevat tutkimukset viittaavat siihen, että kalsipotrioli voi voimistaa UV-säteilyn ihokasvaimia aiheuttavaa vaikutusta.

Ihoon liittyvää karsinogeenisuutta selvittänyt tutkimus hiirillä ja suun kautta annettulla valmisteella tehty karsinogeenisuustutkimus rotilla eivät osoittaneet erityistä beetametasonidipropionaattiin liittyvää riskiä ihmisille.

Minisioilla tehdyssä paikallista siedettävyyttä selvittäneessä tutkimuksessa Wyzora-emulsiovoide aiheutti lievää tai kohtalaista ihoärsytystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Isopropyylimyristaatti
Parafiini, nestemäinen
Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
Isopropyylialkoholi
Makrogolilaurylieetteri
Poloksameeri
Makrogoliglyserolihydroksistearaatti
Karbomeeri-interpolymeeri
Butyylihydroksianisoli
Trolamiini
Dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
all-*rac*- α - tokoferoli
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiiniputket, jotka on päällystetty epoksifenolilla ja joissa on polyeteenikerrekorkki.

Pakkauskoko: yksi 60 g:n putki tai 120 g:n monipakkaus (kaksi pakkausta, joissa kummassakin yksi 60 g:n putki).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre 151

08022 Barcelona

Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38203

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2021-11-18

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Wynzora 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram Wynzora-kräm innehåller 50 mikrogram kalcipotriol och betametasondipropionat motsvarande 0,5 mg betametason.

Hjälpämnen med känd effekt:

Butylhydroxianisol (E 320) 1,0 mg/g kräm

Makrogolglycerolhydroxistearat 3,4 mg/g kräm

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kräm

En vit kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Wynzora är avsett för lokalbehandling av mild till måttlig psoriasis vulgaris, inklusive psoriasis i hårbotten, hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Wynzora ska appliceras på angripna hudområden en gång dagligen. Smörj noggrant in ett tunt lager av krämen. Den rekommenderade behandlingstiden är upp till 8 veckor. Behandlingen ska avbrytas när symptomen är under kontroll. Om det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa behandlingen efter denna period, ska behandlingen fortsätta endast efter läkares bedömning och under regelbunden medicinsk övervakning.

Vid användning av läkemedel innehållande kalcipotriol ska den maximala dagliga dosen inte överstiga 15 g. Den andel av kroppsytan som behandlas med läkemedel innehållande kalcipotriol ska inte överskrida 30 % (se avsnitt 4.4).

Vid behandling av hårbotten

Alla angripna hudområden i hårbotten kan behandlas med Wynzora.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerhet och effekt för Wyzora hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller svåra leversjukdomar har inte utvärderats.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Wyzora för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Information som nu finns tillgänglig för barn i åldern 12 till 17 år finns beskriven i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

Wyzora ska inte appliceras direkt i ansiktet eller i ögonen. För att uppnå optimal effekt rekommenderas att inte duscha eller bada omedelbart efter applicering av Wyzora. Det rekommenderas att vänta 8 timmar mellan applicering och dusch för att undvika att tvätta bort krämen. Tvätta händerna noggrant efter appliceringen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Wyzora är kontraindicerat vid erytrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

På grund av innehållet av calcipotriol är Wyzora kontraindicerat hos patienter med kända störningar i kalciummetabolismen (se avsnitt 4.4).

På grund av innehållet av kortikosteroid är Wyzora kontraindicerat vid följande tillstånd: Viruslesioner i huden (t.ex. herpes eller varicella), svamp- eller bakterieinfektioner i huden, infektioner orsakade av parasiter, hudmanifestationer i samband med tuberkulos, perioral dermatit, hudatrofi, atrofisk striae, kapillärskörhet, iktyos, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, sår och skador (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Effekter på endokrina systemet

Biverkningar som kan uppstå i samband med systemisk kortikosteroidbehandling, såsom hämning av binjurebarkfunktionen eller inverkan på den metabola kontrollen av diabetes mellitus, kan på grund av systemisk absorption uppstå även vid topikal kortikosteroidbehandling.

Användning under täckande förband ska undvikas, eftersom detta ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider. Applicering på stora ytor skadad hud, på slemhinnor eller i hudveck ska undvikas eftersom det ökar den systemiska absorptionen av kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

Suppression av HPA-axeln (hypotalamus-hypofys-binjure-axeln) utvärderades hos vuxna patienter (N = 27) med omfattande psoriasis (inklusive i hårbotten). Binjurehämning sågs hos 1 av 27 patienter (3,7 %) efter 4 veckors behandling samt hos ytterligare en patient efter 8 veckors behandling.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Effekter på kalciummetabolismen

På grund av innehållet av kalcipotriol i Wynzora kan hyperkalcemi uppstå. Serumkalcium normaliseras när behandlingen avbryts. Risken för hyperkalcemi är minimal när den maximala dagliga dosen av Wynzora (15 g) inte överskrids (se avsnitt 4.2).

Lokala biverkningar

I en studie av vasokonstriktion hos friska individer hade Wynzora en blekande effekt på huden som överensstämde med en medelstarkt verkande (grupp II) kortikosteroid vid jämförelse med andra topiska kortikosteroider. Samtidig behandling med andra steroider på samma behandlingsområde ska undvikas.

Huden i ansiktet och underlivet är mycket känslig för kortikosteroider. Läkemedlet ska inte användas på dessa områden.

Patienter ska instrueras i korrekt användning av läkemedlet för att undvika applicering i och oavsiktlig överföring till ansikte, mun och ögon. Händerna måste tvättas efter varje applicering för att undvika oavsiktlig överföring till dessa områden.

Samtidiga hudinfektioner

Sekundärinfekterade lesioner bör behandlas med antimikrobiell terapi. Om infektionen förvärras, ska kortikosteroidbehandlingen avbrytas (se avsnitt 4.3).

Utsättning av behandling

Vid avslutande av psoriasisbehandling med lokala kortikosteroider kan det föreligga risk för generaliserad pustulös psoriasis eller rebound-effekt. Medicinsk uppföljning ska därför fortsätta under perioden efter avslutad behandling.

Långtidsbehandling

Långtidsbehandling med kortikosteroider kan öka risken för lokala och systemiska biverkningar. Behandlingen bör avslutas om biverkningar som är relaterade till långtidsbruk av kortikosteroid noteras (se avsnitt 4.8).

Ej utvärderad användning

Det finns ingen erfarenhet av användning av Wynzora vid guttat psoriasis.

Samtidig behandling och UV-exponering

Läkare rekommenderas att råda patienten att begränsa eller undvika överdriven exponering för naturligt eller konstgjort solljus under behandlingen med Wyzora. Lokalbehandling med kalcipotriol ska endast användas tillsammans med ultraviolett strålning (UV-strålning) om läkare och patient anser att det potentiella värdet av en sådan behandling uppväger eventuella risker (se avsnitt 5.3).

Wyzora innehåller butylhydroxianisol (E320) och makrogolglycerolhydroxistearat

Wyzora innehåller butylhydroxianisol (E320) som ett hjälpämne, vilket kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

Wyzora innehåller makrogolglycerolhydroxistearat, vilket kan ge hudreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Wyzora.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från användningen av produkter innehållande kalcipotriol/betametason hos gravida kvinnor saknas. Djurstudier med oral administrering av kalcipotriol har visat reproduktionstoxikologiska effekter, men inte teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Djurstudier med glukokortikoider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3), men ett flertal epidemiologiska studier (färre än 300 graviditeter) har inte uppvisat några kongenitala missbildningar hos barn till kvinnor som behandlats med kortikosteroider under graviditeten. Den potentiella risken för människa är okänd. Wyzora ska därför endast användas under graviditet när den förväntade fördelen uppväger den tänkbara risken.

Amning

Betametason utsöndras i bröstmjolk, men risk för påverkan på spädbarnet synes osannolik vid terapeutiska doser. Data vad gäller utsöndring av kalcipotriol i bröstmjolk saknas. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Wyzora till ammande kvinnor. Patienten ska informeras om att inte applicera Wyzora på bröstet under amningsperioden.

Fertilitet

Studier på råttor med perorala doser av kalcipotriol eller betametasondipropionat visade ingen försämring av fertilitet hos hon- eller handjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Wyzora har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den estimerade frekvensen av biverkningar är baserad på en poolad analys av data från kliniska studier.

Frekvensen av samtliga rapporterade biverkningar var lägre än 1 %. De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner på appliceringsstället inklusive irritation, smärta, pruritus, eksem, exfoliering, telangiectasi och follikulit på appliceringsstället.

Biverkningar redovisas enligt organsystem och frekvens i tabell 1 nedan. Inom varje frekvensgrupp anges biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Biverkningarnas frekvenser redovisas enligt följande konvention: mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats för Wynzora

Organsystem	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Follikulit på appliceringsstället	
Centrala och perifera nervsystemet	Sömlöshet	
Ögon		Dimsyn*
Hud och subkutan vävnad	Pruritus Hudutslag Nässelutslag	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Irritation på appliceringsstället Smärta på appliceringsstället Pruritus på appliceringsstället Eksem på appliceringsstället Exfoliering på appliceringsstället Telangiectasi på appliceringsstället	

* Se avsnitt 4.4

Pediatrisk population

I en okontrollerad klinisk studie med 7 patienter i åldern 12-17 år rapporterades inga biverkningar. Se avsnitt 5.1 för mera information om studien.

I denna begränsade population konstaterades inga skillnader i säkerhetsprofilen för Wynzora mellan vuxna och unga som skulle vara kliniskt relevanta.

Följande biverkningar anses vara relaterade till de farmakologiska klasserna för kalcipotriol respektive betametason:

Kalcipotriol

Biverkningar inkluderar reaktioner på appliceringsstället, pruritus, hudirritation, sveda och stickningar, torr hud, erytem, utslag, dermatit, eksem, försämrad psoriasis, fotosensibilitet och överkänslighetsreaktioner inklusive mycket sällsynta fall av angioödem och ansiktsödem.

Systemeffekter kan i mycket sällsynta fall uppstå efter lokal applicering och orsaka hyperkalcemi eller hyperkalciumuri (se avsnitt 4.4).

Betametason (som dipropionat)

Lokala reaktioner kan uppkomma vid topiskt bruk, framför allt under långvarig behandling, inkluderande hudatrofi, telangiectasi, striae, follikulit, hypertrikos, perioral dermatit, allergisk kontaktdermatit, depigmentering och kolloidala milier.

Vid behandling av psoriasis med topiska kortikosteroider kan det finnas risk för generaliserad pustulös psoriasis.

Systemreaktioner efter lokal applicering av kortikosteroider är sällsynta hos vuxna, men de kan vara svåra. Hämmning av binjurebarkfunktionen, katarakt, infektioner, inverkan på den metabola kontrollen av diabetes mellitus och ökat intraokulärt tryck kan uppträda, framför allt efter långvarig behandling. Systemreaktioner förekommer mer frekvent vid behandling under ocklusion (plast, hudveck), vid behandling av stora ytor och vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Användning av doser som överskrider den rekommenderade dosen kan förorsaka förhöjt serumkalcium, vilket normaliseras när behandlingen avbryts. Symtom vid hyperkalcemi inkluderar polyuri, förstoppning, muskelsvaghet, förvirring och koma.

Överdriven långvarig användning av topikala kortikosteroider kan resultera i hämmad binjurebarkfunktion vilken vanligtvis är reversibel. Symtomatisk behandling kan vara nödvändig.

Vid fall av kronisk toxicitet måste kortikosteroidbehandlingen avslutas stegvis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid psoriasis. Övriga medel vid psoriasis för utvärtes bruk, kalcipotriol, kombinationer, ATC-kod: D05AX52

Verkningsmekanism

Wynzora kombinerar den farmakologiska effekten av kalcipotriolhydrat som är en syntetisk vitamin D3-analog med betametasondipropionat som är en syntetisk kortikosteroid.

Vid psoriasis verkar vitamin D och dess analoger främst genom att inhibera keratinocytproliferationen och inducera keratinocytdifferentieringen. Den underliggande antiproliferativa mekanismen av vitamin D i keratinocyter involverar inducering av den tillväxthämmande faktorn transforming growth factor- β och av cyklinberoende kinas-hämmare, med efterföljande tillväxtstopp i cellcykelns G1-fas plus nedreglering av de två proliferationsfaktorerna early growth response-1 och polo-like kinase-2.

Vitamin D har dessutom en immunmodulerande effekt genom att undertrycka aktivering och differentiering av Th17/Th1-celler medan ett Th2/Treg-svar induceras.

Vid psoriasis undertrycker kortikosteroider immunsystemet, i synnerhet proinflammatoriska cytokiner och kemokiner, och därmed hämmas T-cellsaktiveringen. På molekylär nivå verkar kortikosteroider via den intracellulära glukokortikoidreceptorn och den antiinflammatoriska funktionen beror på transrepression av proinflammatoriska transkriptionsfaktorer såsom nukleär faktor κ B, aktivatorprotein-1 och interferonreglerande faktor-3.

Kombinationen av kalcipotriol och betametasondipropionat främjar större antiinflammatoriska och antiproliferativa effekter än komponenterna var för sig.

Farmakodynamisk effekt

Suppression av HPA-axeln under maximala användningsförhållanden utvärderades hos vuxna patienter (N = 27) med omfattande psoriasis där 20–30 % av kroppsytan (inklusive hårbotten) är drabbad. Behandlingen bestod av en applicering dagligen av Wyzora på kroppen och i hårbotten (75 % av patienterna hade symtom i hårbotten) i upp till 8 veckor. Binjurehämmning sågs hos 1 av 27 patienter (3,7 %) efter 4 veckors behandling, samt hos ytterligare en patient efter 8 veckors behandling (N = 26).

Det fanns inga tecken på minskade kortisolnivåer efter ACTH-stimulering med en ökande systemisk koncentration av B17P mätt som AUC_{0-7} eller C_{max} , eller efter en ökning av den genomsnittliga mängden Wyzora som användes varje vecka.

Inga patienter uppvisade tecken på förändrad kalciummetabolism i laboratorieundersökningar under behandlingen med Wyzora.

Pediatrisk population

Suppression av HPA-axeln utvärderades hos 7 unga patienter i åldern 12-17 år med omfattande psoriasis där 10,5-16 % av kroppsytan (inklusive hårbotten) är drabbad. Behandlingen bestod av en applicering dagligen av Wyzora på kroppen och i hårbotten i upp till 8 veckor. Den genomsnittliga veckodosen upp till vecka 8 var 27,2 g. Binjurehämmning observerades inte hos någon av patienterna (N = 6) efter 4 eller 8 veckor av behandling (en patient med avvikande ACTH-stimulerat kortisol vid baslinjen avbröt studien i förtid). Inga ändringar observerades i omsättningen av kalcium.

Klinisk effekt och säkerhet

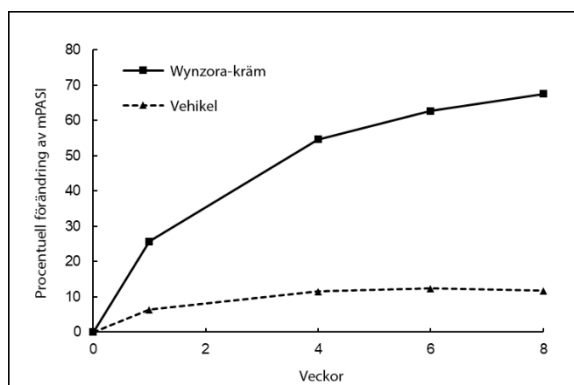
Effekten av användning av Wyzora en gång dagligen undersöktes i två randomiserade, prövarblindade, 8-veckors kliniska studier omfattande 738 patienter som behandlades med Wyzora-kräm eller motsvarande vehikel, med psoriasis på kroppen och bålen (även i hårbotten i studie 1) av mild till måttlig svårighetsgrad enligt läkarens globala bedömning av sjukdomens svårighetsgrad (Physician's Global Assessment of disease severity, PGA). Fördelningen av sjukdomens svårighetsgrad hos randomiserade patienter var likartad i de två studierna och representativ för klinisk praxis. Majoriteten av patienterna hade mild till måttlig sjukdom, 24 % hade svår sjukdom enligt den procentuella andelen kroppsytan (body surface area, BSA) påverkad (mer än 10 % av BSA påverkad) och mer än 12 % hade svår sjukdom enligt mPASI (mPASI > 12) vid baslinjen. Wyzora-kräm var effektiv vid sjukdomens samtliga svårighetsgrader. Kalcipotriol/betametasondipropionat i gelform inkluderades som aktiv komparator.

Resultat från både primära och sekundära effektmått i studie 1 och studie 2 visade att Wyzora-kräm hade en överlägsen effekt jämfört med vehikel ($p < 0,0001$) för alla bekräftande effektmått vid behandling av psoriasis på kroppen och bålen (tabell 2). Behandlingsframgång enligt PGA definierades som ”läkt” eller ”nästan läkt” för patienter med måttlig sjukdom vid baslinjen och ”läkt” för patienter med lindrig sjukdom vid baslinjen.

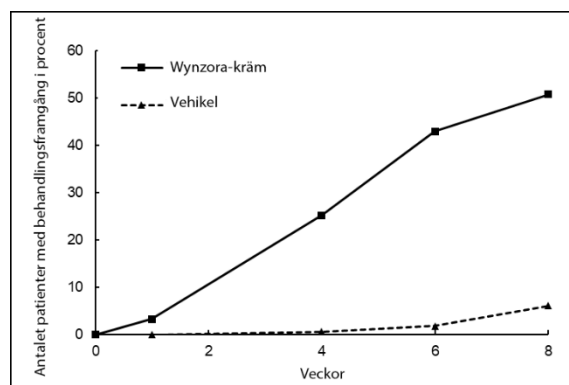
Tabell 2: Effekt med Wyzora i studie 1 och studie 2

	Studie 1		Studie 2	
	Wyzora-kräm N = 213	Vehikelkräm N = 68	Wyzora-kräm N = 342	Vehikelkräm N = 115
Procentandel patienter med behandlingsframgång enligt PGA vid vecka 8 (KI 95 %)	50,7 (43,9; 57,5)	6,1 (-0,2; 12,4)	37,4 (32,1; 42,6)	3,7 (0,1; 7,2)
Genomsnittlig procentuell minskning av mPASI vid vecka 8	67,5	11,7	62,9	22,9
PASI75 vid vecka 8 (KI 95 %)	47,6 (40,8; 54,4)	5,1 (-0,5; 10,7)	41,6 (36,3; 47,0)	8,1 (2,8; 13,5)

Bild 1: Effekttresultat över tid i studie 1



Studie 1: Procentuell förändring av mPASI från baslinjen. Statistiskt signifikanta behandlingsskillnader jämfört med vehikel sågs från vecka 1 ($p < 0,0001$) och framåt.



Studie 1: Behandlingsframgång enligt PGA. Statistiskt signifikanta behandlingsskillnader jämfört med vehikel sågs från vecka 4 och framåt ($p < 0,0001$).

Wyzora-kräm uppvisade en statistiskt signifikant större behandlingsframgång enligt PGA vid vecka 8 jämfört med kalcipotriol/betametasondipropionat i gelform.

I studie 1 undersöktes effekten av Wyzora på psoriasis i hårbotten som procentandel patienter med behandlingsframgång enligt PGA (tabell 3). Effekten av Wyzora-kräm på psoriasis i hårbotten var statistiskt signifikant större jämfört med vehikel vid vecka 4 ($p = 0,0051$) och vecka 8 ($p = 0,0002$).

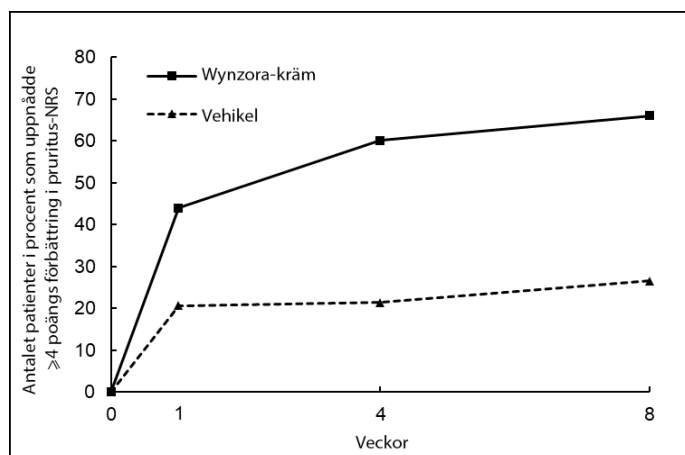
Tabell 3: Effekten av Wyzora på psoriasis i hårbotten i studie 1

	Studie 1	
	Wyzora-kräm N = 112	Vehikelkräm N = 38
Procentandel patienter med behandlingsframgång	50,8 (41,4; 60,1)	9,3 (-0,5; 19,1)

enligt PGA vid vecka 8 (KI 95 %)		
---	--	--

I studie 2 gav Wyzora-kräm en överlägsen reduktion av pruritus jämfört med vehikel definierad som en förbättring av pruritus med minst 4 poäng från baslinjen till vecka 4 mätt genom Numerical Rating Scale (NRS). En statistiskt signifikant behandlingsskillnad ($p < 0,0001$) sågs från vecka 1 och framåt.

Bild 2: Förbättring i pruritus-NRS med Wyzora från baslinjen till vecka 4 i studie 2



Effekten av Wyzora på livskvalitet undersöktes i båda studierna. DLQI, ett standardiserat formulär angående hur individen upplever att hudsjukdomen påverkar deras dagliga aktiviteter, visade en statistiskt signifikant större förbättring av livskvaliteten med Wyzora-kräm jämfört med vehikel, både vid vecka 4 ($p < 0,0001$) och vecka 8 ($p < 0,0001$).

Med hjälp av ett validerat bedömningsverktyg (Psoriasis Treatment Convenience Scale) som utvärderar de huvudaspekter som bedöms viktiga vid lokalbehandling, till exempel enkel applicering, att den inte kladdar, återfuktning och inverkan på dagliga rutiner, rapporterade patienterna i studien att Wyzora är högst bekväm att använda.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter systemisk exponering metaboliseras båda de aktiva substanserna – kalcipotriol och betametasondipropionat – snabbt och i stor utsträckning.

Kalcipotriol utsöndras huvudsakligen via feces (råtta och minigris) och betametasondipropionat via urinen (råtta och mus). Hos råtta visade studier av vävnadsdistribution med hjälp av radioaktivt märkt kalcipotriol respektive betametasondipropionat att njurar och lever hade den högsta nivån av radioaktivitet.

Omfattningen av perkutan absorption av de två aktiva ingredienserna efter topikal applicering av Wyzora fastställdes i HPA-axelstudien hos patienter med omfattande psoriasis vulgaris (se avsnitt 5.1).

Plasmakoncentrationerna av kalcipotriol och betametasondipropionat och deras huvudmetaboliter mättes efter 4 och 8 veckors applicering av Wyzora en gång dagligen.

Medelvärden av alla analyser låg inom det subnanomolära intervallet för plasmakoncentration och i de flesta prover under eller nära den nedre kvantifieringsgränsen.

1 av 27 (3,7 %) vuxna patienter hade kvantifierbara nivåer av kalcipotriol vid vecka 4. 3 av 27 (11,1 %) patienter hade kvantifierbara nivåer av huvudmetaboliten till kalcipotriol, MC1080, vid vecka 4. Inga patienter hade kvantifierbara nivåer av kalcipotriol eller MC1080 vid vecka 8.

3 vuxna patienter (11,1 %) hade kvantifierbara nivåer av betametasondipropionat vid vecka 4. 13 patienter (48,1 %) hade kvantifierbara nivåer av huvudmetaboliten till betametasondipropionat, betameton 17-propionat (B17P), vid vecka 4. Inga patienter hade kvantifierbara nivåer av betametasondipropionat vid vecka 8, medan 7 av 17 (41,2 %) patienter hade kvantifierbara nivåer av B17P vid vecka 8.

Pediatrisk population

I en studie med 7 unga patienter (farmakokinetisk data erhöles från 6 patienter) var nivåerna av kalcipotriol och dess metabolit MC1080 under den nedre kvantifieringsgränsen i alla plasmaprover vid vecka 4. Nivån av betametasondipropionat var under den nedre kvantifieringsgränsen i alla plasmaprover vid vecka 4. Metaboliten betameton-17-propionat (B17P) var kvantifierbar hos 3 av 6 patienter (50 %).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier med kortikosteroider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (gomspalt, skelettmissbildningar). Reproduktionstoxikologiska studier med peroral långtidsbehandling med kortikosteroider till råttor visade förlängd dräktighet samt försvårad förlossning. Dessutom observerades en minskning av avkommans överlevnad, kroppsvikt och viktökning. Ingen påverkan på fertilitet kunde observeras. Relevansen för människa är okänd.

Kalcipotriol visade maternell toxicitet och fostertoxicitet hos råttor och kaniner vid doser på 54 mikrog/kg/dag respektive 12 mikrog/kg/dag när det gavs peroralt. Fosteravvikelse som observerades vid samtidig maternell toxicitet omfattade tecken på ett omoget skelett (ofullständig benbildning i blygdbenen och falangerna i frambenen, samt förstörade fontaneller) och en ökad förekomst av övertaliga revben.

Den uppskattade systemiska exponeringen efter topikal applicering av Wyzora hos psoriasispatienter är försumbar jämfört med de koncentrationer av kalcipotriol som utvärderades i de orala *in vivo*-studierna, och det finns inga märkbara risker med avseende på reproduktionsförmågan hos människor som använder en terapeutisk dos av Wyzora.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

En dermal karcinogenicitetsstudie med kalcipotriol på mus och en oral karcinogenicitetsstudie på råttor visade inga särskilda risker för människa.

Foto(ko)karcinogenicitetsstudier hos möss tyder på att kalcipotriol kan förstärka den hudtumörinducerande effekten av UV-strålning.

En dermal karcinogenicitetsstudie med betametasondipropionat på mus och en oral karcinogenicitetsstudie med betametasondipropionat på råttor visade inga särskilda risker för människa.

I en lokal tolerabilitetsstudie på minigrisar orsakade Wyzora mild till måttlig hudirritation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isopropylmyristat
Paraffin, flytande
Triglycerider, medellångkedjiga
Isopropylalkohol
Makrogollauryleter
Poloxamer
Makrogolglycerolhydroxistearat
Karbomer-interpolymer
Butylhydroxianisol
Trolamin
Dinatriumvätefosfatheptahydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
all-*rac*- α -Tokoferol
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år
Efter första öppnandet: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub belagd med epoxifenol och försedd med skruvlock av polyeten.

Förpackningsstorlek: 1 tub med 60 g eller multipack 120 g (två kartonger med en tub med 60 g i varje).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre 151
08022 Barcelona
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38203

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-11-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.12.2022