

10. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Wynzora, creme**

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

32123

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Wynzora

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et gram Wynzora creme indeholder 50 mikrogram calcipotriol og betamethason­dipropionat, svarende til 0,5 mg betamethason.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Butylhydroxyanisol (E320) 1,0 mg/g creme.

Makrogolglycerolhydroxystearat 3,4 mg/g creme.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Creme

Hvid creme.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Wynzora er indiceret til topikal behandling af mild til moderat psoriasis vulgaris, inklusive psoriasis i hovedbunden, hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Wynzora creme påføres de berørte områder en gang daglig. Gnid cremen grundigt ind i et tyndt lag. Den anbefalede behandlingstid er op til 8 uger. Behandlingen bør afbrydes, når der er opnået kontrol. Hvis det er nødvendigt at fortsætte eller påbegynde behandlingen igen efter denne periode, bør behandlingen kun fortsættes efter en læges vurdering og lægen bør følge patienten regelmæssigt.

Ved brug af lægemidler, der indeholder calcipotriol, bør den maksimale daglige dosis ikke overstige 15 g. Den legemsoverflade, der behandles med lægemidler, der indeholder calcipotriol, bør ikke overstige 30 % (se pkt. 4.4).

*Hvis brugt på hovedbunden*

Alle de berørte hovedbundsområder kan behandles med Wynzora creme.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion og leverfunktion*

Sikkerhed og virkning af Wynzora creme hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens eller alvorlige leversygdomme er ikke blevet undersøgt.

*Pædiatrisk population*

Wynzora cremes 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, 5.1 og 5.2.

**Administration**

Wynzora creme bør ikke påføres direkte i ansigt eller øjne. For at opnå en optimal effekt anbefales det at undlade at tage brusebad eller karbad umiddelbart efter påføring af Wynzora creme. Det anbefales at vente 8 timer mellem påføring og brusebad for at undgå at vaske det af.

Hænderne skal vaskes efter brug.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Wynzora creme er kontraindiceret ved erytrodermisk, eksfoliativ og pustuløs psoriasis.

På grund af indholdet af calcipotriol er Wynzora creme kontraindiceret hos patienter med kendt forstyrrelse i kalciummetabolismen (se pkt. 4.4).

På grund af indholdet af kortikosteroid er Wynzora creme kontraindiceret ved følgende tilstande: Virale (f.eks. herpes eller varicella) læsioner på huden, svampe- eller bakterielle hudinfektioner, parasitinfektioner, hudmanifestationer i forbindelse med tuberkulose, perioral dermatitis, hudatrofi, striae atrophicae, skørhed i hudens kar, ichthyose, 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 behandling med kortikosteroider, såsom adrenokortikal suppression eller indvirkning på den metaboliske kontrol af diabetes mellitus, kan også forekomme under topikal behandling med kortikosteroider på grund af systemisk absorption.

Anvendelse under okklusive forbindinger 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).

HPA (hypothalamus-hypofyse-binyre)-akse-suppression blev evalueret hos voksne forsøgspersoner (N=27) med omfattende psoriasis (inklusive hovedbund). Binyresuppression blev set hos 1 ud af 27 forsøgspersoner (3,7 %) efter 4 ugers behandling og hos yderligere en patient efter 8 ugers behandling.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan indberettes ved brug af systemisk og topikal kortikosteroid. Hvis en patient udviser symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør det overvejes at henvise patienten til en oftalmolog til evaluering af mulige årsager, som kan omfatte grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er blevet rapporteret efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Virkning på kalciummetabolismen

På grund af indholdet af calcipotriol i Wynzora creme kan der forekomme hyperkalcæmi. Serumcalcium normaliseres, når behandlingen seponeres. Risikoen for hyperkalcæmi er minimal, såfremt den maksimale daglige dosis Wynzora creme (15 g) ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Lokale bivirkninger

I et studie af vasokonstriktion hos raske personer var blegningen af huden ved anvendelse af Wynzora creme overensstemmende med brug af et middelstærkt virkende (gruppe II) kortikosteroid sammenlignet med andre topikale kortikosteroider. Samtidig behandling med andre steroider på samme behandlingsområde bør undgås.

Huden i ansigtet og på genitialierne 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 og utilsigtet overførsel til ansigt, mund og øjne. Hænderne skal vaskes efter hver påføring for at undgå utilsigtet overførsel til disse områder.

Samtidige hudinfektioner

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

Behandlingsophør

Ved behandling af psoriasis med topikale kortikosteroider kan der være risiko for generaliseret pustuløs psoriasis eller rebound-effekt ved behandlingsophør. 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 kortikosteroid (se pkt. 4.8).

Ikke-evalueret brug

Der er ingen erfaring med brug af Wynzora creme til behandling af guttat psoriasis.

Samtidig behandling og UV-eksponering

Under behandling med Wynzora creme anbefales det, at lægerne råder patienterne til at begrænse eller undgå overdreven eksponering for enten naturligt eller kunstigt sollys. Topikal calcipotriol bør kun anvendes med ultraviolet stråling (UVR), hvis lægen og patienten mener, at de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 5.3).

Wynzora creme indeholder butylhydroxyanisol (E320) og macrogolglycerolhydroxystearat

Wynzora creme indeholder butylhydroxyanisol (E320) som hjælpestof, der kan give lokale hudreaktioner (f.eks. kontakteksem) eller irritation af øjne og slimhinder.

Wynzora creme indeholder makrogolglycerolhydroxystearat, som kan give lokale hudreaktioner.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier med Wynzora creme.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af calcipotriol/betamethason-produkter til gravide kvinder. Ved oral administration til dyr har undersøgelser af calcipotriol ikke vist teratogene påvirkninger, selv om reproduktionstoksicitet er påvist (se pkt. 5.3). Studier i dyr med glukokortikoider har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3), men en række epidemiologiske undersøgelser (med færre end 300 fødsler har ikke vist medfødte misdannelser hos spædbørn født af kvinder, behandlet med kortikosteroider under graviditeten. Den potentielle risiko for mennesker er uvis. Derfor bør Wynzora creme kun anvendes under graviditet, når den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Amning

Betamethason udskilles i modermælk, men risikoen for en bivirkning hos spædbarnet forekommer usandsynlig ved terapeutiske doser. Der er ingen data for udskillelsen af calcipotriol i modermælk. Der bør udvises forsigtighed ved behandling med Wynzora creme til kvinder, der ammer. Patienten bør instrueres om ikke at bruge Wynzora creme på brystet, når hun ammer.

Fertilitet

Forsøg med rotter med orale doser af calcipotriol eller betamethasondipropionat viste ingen forringelse af mandlig og kvindelig fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Vurderingen af hyppigheden af bivirkninger er baseret på en samlet analyse af data fra kliniske studier.

Alle rapporterede bivirkninger blev set med en hyppighed på under 1 %. De hyppigst rapporterede bivirkninger var reaktioner ved applikationsstedet, såsom irritation, smerter, pruritus, eksem, eksfoliering, telangiektasi og follikulitis.

Bivirkninger vises efter systemorganklasse og hyppighed i tabel 1 nedenfor. Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter faldende sværhedsgrad. Hyppigheden af bivirkningerne udtrykkes i henhold til følgende kategorier: ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger rapporteret for Wynzora**

| **Systemorganklasse** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Folliculitis på applikationsstedet |  |
| Nervesystemet | Søvnløshed |  |
| Øjne |  | Sløret syn\* |
| Hud og subkutane væv | Pruritus  Udslæt  Urticaria |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Irritation ved applikationsstedet  Smerter ved applikationsstedet  Pruritus vedapplikationsstedet  Eksem ved applikationsstedet  Eksfoliering ved applikationsstedet  Telangiektasier ved applikationsstedet |  |

\* Se punkt 4.4

Pædiatrisk population

I et åbent klinisk studie med 7 unge patienter mellem 12 og 17 år, blev der ikke rapporteret bivirkninger. Se punkt 5.1 for yderligere information om studiet.

Der er i denne begrænsede gruppe ikke observeret nogen kliniske forskelle i sikkerhedsprofilerne for Wynzora creme mellem voksne og unge populationer.

**Følgende bivirkninger anses for at være relateret til de farmakologiske klasser af henholdsvis calcipotriol og betamethason**

Calcipotriol

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

Systemiske virkninger efter lokal brug kan forekomme meget sjældent og forårsage hyperkalcæmi eller hyperkalciuri (se pkt. 4.4).

Betamethason (som dipropionat)

Lokale reaktioner kan forekomme efter topikal anvendelse, særlig ved langvarig behandling, herunder hudatrofi, telangiektasi, striae, folliculitis, hypertrichosis, perioral dermatitis, allergisk kontaktdermatitis, depigmentering og kolloide milia.

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

Systemiske reaktioner på grund af brug af topikale kortikosteroider er sjældne hos voksne, men de kan være alvorlige. Binyrebarksuppression, katarakt, infektioner, indvirkning på den metaboliske kontrol af diabetes mellitus og øget intraokulært tryk kan forekomme, især efter langvarig behandling. Systemiske reaktioner forekommer oftere ved anvendelse under okklusion (plastik, hudfolder), ved anvendelse på store områder og under 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

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Anvendelse af højere dosis end den anbefalede kan forårsage forhøjet serumkalcium, som aftager efter seponering af behandlingen. Symptomer på hyperkalcæmi omfatter polyuri, forstoppelse, muskelsvaghed, forvirring og koma.

Overdreven, længerevarende brug af topikale kortikosteroider kan resultere i adrenokortikal undertrykkelse, som normalt er reversibel. Symptomatisk behandling kan være indiceret.

I tilfælde af kronisk toksicitet skal behandlingen med kortikosteroid seponeres gradvist.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod psoriasis. Andre midler mod psoriasis til udvortes brug, calcipotriol, kombinationer, ATC-kode: D05AX52.

Virkningsmekanisme

Wynzora creme kombinerer de farmakologiske virkninger af calcipotriolhydrat som er en syntetisk vitamin D3-analog og betamethasondipropionat som er et syntetisk kortikosteroid.

Ved psoriasis virker vitamin D og dets analoger hovedsageligt ved at hæmme keratinocytproliferation og inducere keratinocytdifferentiering. Den underliggende proliferative mekanisme af vitamin D i keratinocytter involverer induktion af væksthæmmerfaktoren, der transformerer vækstfaktor-β, og af cyclin-afhængige kinasehæmmere, med efterfølgende vækststop i G1-fasen af cellecyklus plus nedregulering af de to proliferationsfaktorer early growth response-1 og polo-like kinase-2.

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

I psoriasis undertrykker kortikosteroider immunsystemet, især pro-inflammatoriske cytokiner og kemokiner, og hæmmer derved T-celleaktivering. På det molekylære niveau reagerer kortikosteroider via den intracellulære glukokortikoidreceptor og den antiinflammatoriske funktion skyldes transpression af proinflammatoriske transskriptionsfaktorer såsom kernefaktor κB, aktivatorprotein1 og interferon-regulatory factor-3.

I kombination, fremmer calcipotriol og betamethasondipropionat bedre antiinflammatoriske og proliferative virkninger end hver af komponenterne alene.

Farmakodynamisk virkning

HPA-akseundertrykkelse blev evalueret hos voksne patienter (N=27) med udbredt psoriasis, der omfattede 20-30 % af kroppens overfladeareal (inklusive hovedbund) under maksimale anvendelsesforhold. Behandling bestod af anvendelse af Wynzora creme på kroppen og hovedbunden en gang daglig (75 % af patienterne havde hovedbunden involveret) i op til 8 uger. Binyresuppression sås hos 1 ud af 27 patienter (3,7 %) efter 4 ugers behandling og hos én yderligere patient efter 8 ugers behandling (N=26).

Der var ingen tendens til reducerede kortisolniveauer efter ACTH-stimulering med en stigning i systemisk koncentration af B17P målt som AUC0-7 eller Cmax eller en stigning i den gennemsnitlige ugentlige mængde af anvendt Wynzora creme.

Der var ingen patienter, som havde laboratoriemæssige tegn på ændring i kalcium­metabolismen under behandlingen med Wynzora creme.

Pædiatrisk population

HPA-akseundertrykkelse blev evalueret hos 7 unge patienter i alderen 12 til 17 år med udbredt psoriasis, der omfattede 10,5-16 % af kroppens overfladeareal (inklusive hovedbund). Behandlingen bestod af anvendelse af Wynzora creme på kroppen og hovedbunden en gang daglig i op til 8 uger. Den gennemsnitlige ugentlige dosis op til uge 8 var 27,2 g. Ingen patienter viste binyresuppression (N=6) efter 4 eller 8 ugers behandling (1 patient havde en unormal ACTH-stimulering af kortisol ved baseline og udgik af studiet). Der var ingen ændringer i kalciummetabolismen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af en daglig behandling med Wynzora creme er blevet undersøgt i to randomiserede, investigatorblindede, 8-ugers kliniske studier, der inkluderede 738 patienter behandlet med Wynzora creme eller tilsvarende vehikel med psoriasis på kroppen og torso (samt i hovedbunden i studie 1) med mild til moderat sværhedsgrad i henhold til "Physician's Global Assessment of disease severity" (PGA). Fordelingen af sygdomssværhedsgrader for randomiserede patienter var sammenlignelig i de to studier og var repræsentativ for klinisk praksis, hvor størstedelen af patienterne havde mild til moderat sygdom, og 24 % havde alvorlig sygdom i henhold til "Body Surface Area" (BSA) (mere end 10 % af BSA påvirkede) og mere end 12 % havde alvorlig sygdom i henhold til mPASI (mPASI > 12) ved baseline. Wynzora creme var effektiv på tværs af alle sygdomssværhedsgrader. Calcipotriol/betamethasondipropionatgel var inkluderet som en aktiv komparator.

Resultater fra både primære og sekundære effektendepunkter i både studie 1 og studie 2 viste, at Wynzora creme havde bedre effekt sammenlignet med vehikel (p < 0,0001) for alle bekræftende effektendepunkter ved behandling af psoriasis på kroppen og torso (tabel 2). En vellykket PGA-behandling blev defineret som "clear" (kontrolleret sygdomsgrad) eller "almost clear" (minimal sygdomsgrad) for patienter med moderat sygdom ved baseline og "clear" for patienter med mild sygdom ved baseline.

**Tabel 2: Effekt i studie 1 og studie 2 med Wynzora creme**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studie 1** | | **Studie 2** | |
|  | **Wynzora creme**  **N = 213** | **Vehikel**  **creme**  **N = 68** | **Wynzora creme**  **N = 342** | **Vehikel**  **creme**  **N = 115** |
| **Procentdel af patienter med "behandlingssucces" i henhold til PGA i uge 8**  **(95 % CI)** | 50,7  (43.9; 57.5) | 6,1  (-0.2; 12.4) | 37,4  (32.1; 42.6) | 3,7  (0.1; 7.2) |
| **Gennemsnitlig procentvis reduktion i mPASI ved uge 8** | 67,5 | 11,7 | 62,9 | 22,9 |
| **PASI75 i uge 8**  **(95 % CI)** | 47,6  (40.8; 54.4) | 5,1  (-0.5; 10.7) | 41,6  (36.3; 47.0) | 8,1  (2.8; 13.5) |

**Figur 1: Effektresultater over tid i studie 1**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **Studie 1:** Procentvis ændring fra baseline i mPASI. Der sås statistisk signifikante behandlingsforskelle sammenlignet med vehikel fra uge 1 (p < 0,0001) og fremefter. | **Studie 1:** Vellykket PGA-behandling. Statistisk signifikante behandlingsforskelle sammenlignet med vehikel blev set fra uge 4 og frem (p < 0,0001). |

Wynzora creme har vist en statistisk signifikant større effekt på PGAved uge 8 sammenlignet med calcipotriol/betamethasondipropionatgel.

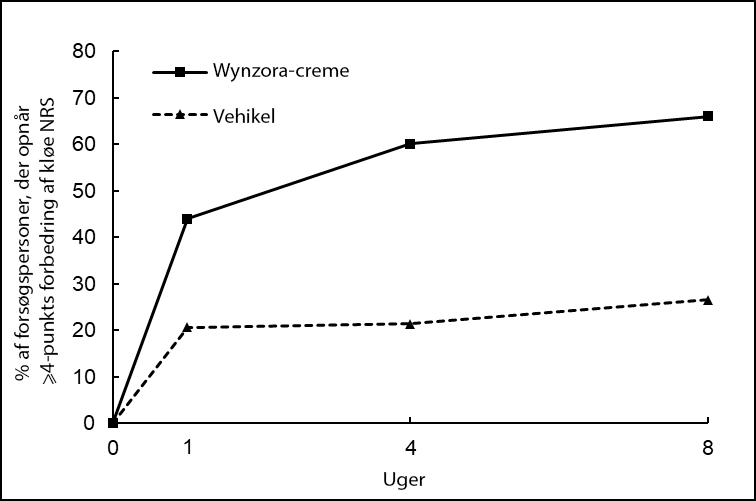
I Studie 1 blev effekten af Wynzora creme på hovedbundspsoriasis undersøgt som procentdelen af patienter med "behandlingssucces" i henhold til PGA (tabel 3). Effekten af Wynzora creme på hovedbundspsoriasis var statistisk signifikant bedre end vehikel ved uge 4 (p = 0,0051) og uge 8 (p = 0,0002).

**Tabel 3: Effekt af Wynzora creme på hovedbundspsoriasis i studie 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Studie 1** | |
|  | **Wynzora creme**  **N = 112** | **Vehikel-creme**  **N = 38** |
| **Procentdel af patienter med "behandlingssucces" i henhold til PGA i uge 8**  **(95 % CI)** | 50,8  **(41.4; 60.1)** | 9,3  **(-0.5; 19.1)** |

I studie 2 udviste Wynzora creme en overlegen reduktion af kløe sammenlignet med vehikel defineret ved en forbedring på mindst 4 point i pruritus ved NRS (numerisk vurderingsskala) fra baseline til uge 4. En statistisk signifikant behandlingsforskel (p < 0,0001) blev set fra uge 1 og frem.

**Figur 2: Forbedring i kløe-NRS fra baseline til uge 4 i studie 2 med Wynzora creme**



Effekten af Wynzora creme på livskvalitet blev undersøgt i begge studier. Det dermatologisk specifikke DLQI-spørgeskema, som relaterer til i hvilken grad, patientens hudtilstand påvirker deres daglige aktiviteter, viste statistisk signifikant større forbedring i livskvalitet for Wynzora creme sammenlignet med vehikel både ved uge 4 (p < 0,0001) og uge 8 (p < 0,0001).

I studierne rapporterede patienterne om høj bekvemmelighed ved brug af Wynzora creme. Til at vurdere dette anvendtes et valideret vurderingsværktøj (Psoriasis Treatment Convenience Scale), hvor nøgleaspekter vurderet af patienter som værende vigtige for topikal behandling bliver vurderet, såsom hvorvidt påføringen er nem, fedtethed, fugtighed og påvirkning af daglige rutiner.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter systemisk eksponering bliver begge aktive indholdsstoffer – calcipotriol og betamethasondipropionat metaboliseret – hurtigt og i udstrakt grad.

Den primære udskillelsesmetode for calcipotriol er via fæces (rotter og minigrise), og for betamethasondipropionat er det via urin (rotter og mus). Hos rotter har undersøgelser af vævsfordelingen med radiomærket calcipotriol og betamethasondipropionat vist, at henholdsvis nyrerne og leveren havde det højeste niveau af radioaktivitet.

Omfanget af perkutan absorption af de to aktive indholdsstoffer efter topikal anvendelse af Wynzora creme blev bestemt i HPA-aksestudiet hos patienter med omfattende psoriasis vulgaris (se pkt. 5.1).

Plasmakoncentrationer af calcipotriol og betamethasondipropionat og deres vigtigste metabolitter blev målt efter 4 og 8 ugers behandling med Wynzora creme applikeret en gang daglig.

Middelværdien af alle analytterne lå inden for området for sub-nanomolær plasmakoncentration og i de fleste prøver under eller tæt på den nedre kvantificeringsgrænse.

En ud af 27 (3,7 %) voksne patienter havde kvantificerbare niveauer af calcipotriol ved uge 4. For den vigtigste metabolit af calcipotriol, MC1080, havde 3 ud af 27 (11,1 %) patienter kvantificerbare niveauer ved uge 4. Ingen patienter havde kvantificerbare niveauer af calcipotriol eller MC1080 ved uge 8.

For betamethasondipropionat var der 3 voksne forsøgspersoner (11,1 %) med kvantificerbare niveauer af betamethasondipropionat ved uge 4. Den største metabolit af betamethasondipropionat, betamethason 17-propionat (B17P) var kvantificerbar hos 13 patienter (48,1 %) ved uge 4. Ingen forsøgspersoner havde kvantificerbare niveauer af betamethasondipropionat ved uge 8, mens 7 ud af 17 (41,2 %) patienter havde kvantificerbare niveauer af B17P ved uge 8.

Pædiatrisk population

Plasmakoncentrationer af calcipotriol og metabolitten MC1080 var, i et studie med 7 unge (hvoraf der medgik farmakokinetikdata fra 6), under den nedre kvantificeringsgrænse ved uge 4. Betametasondipropionat var under den nedre kvantificeringsgrænse i alle prøver ved uge 4. Metabolitten betamethason 17-propionat (B17P) var kvantificerbar hos 3 ud af 6 (50 %) patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Studier af kortikosteroider indgivet til dyr har vist reproduktionstoksicitet (ganespalte, misdannelser i skelettet). I undersøgelser af reproduktionstoksicitet efter langvarig oral administration af kortikosteroider til rotter, blev der påvist forlænget og vanskelig drægtighed. Desuden blev der observeret reduktion i afkommets overlevelse, kropsvægt, samt vægtøgning. Der var ingen nedsat fertilitet. Relevansen for mennesker er ukendt.

Calcipotriol har vist maternel og føtal toksicitet hos rotter og kaniner, når det gives oralt ved doser på hhv. 54 μg/kg/dag og 12 μg/kg/dag. De føtale abnormiteter, der blev observeret med samtidig maternel toksicitet, inkluderede tegn på umodent skelet (ufuldstændig ossifikation af skambenet og forfodens falankser og forstørrede fontaneller) og en øget forekomst af ekstra ribben.

Den estimerede systemiske eksponering efter topikal anvendelse af Wynzora creme til psoriasispatienter er ubetydelig sammenlignet med koncentrationerne af calcipotriol evalueret i de orale *in* *vivo*-undersøgelser, og der er ingen nævneværdig reproduktivrisiko for mennesker, som eksponeres for terapeutiske doser af Wynzora creme.

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

Et topikalt karcinogenicitetsstudie med calcipotriol i mus og et oralt karcinogenicitetsstudie i rotter viste ingen særlig risiko for mennesker.

Foto(co)karcinogenicitetsstudier med mus antyder, at calcipotriol kan forstærke den hudtumorinducerende virkning af UV stråling.

Et topikalt karcinogenicitetsstudie i mus og et oralt karcinogenicitetsstudie i rotter viste ingen særlig risiko for betamethason-dipropionat for mennesker.

I et lokalt tolerabilitetsstudie med minigrise forårsagede Wynzora creme mild til moderat hudirritation.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Isopropylmyristat

Paraffinolie

Triglycerider, middelkædelængde

Isopropylalkohol

Macrogollaurylether

Poloxamer

Makrogolglycerolhydroxystearat

Carbomerinterpolymer

Butylhydroxyanisol

Trolamin

Natriumphosphat dibasisk heptahydrat

Natriumdihydrogenphosphat monohydrat

All-rac-α-tocopherol

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminiumstube belagt med epoxyfenol og med skruehætte af polyethylen.

Pakningsstørrelser

Tube med 60 g og multipakning med 120 g (2 tuber á 60 g).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Almirall S.A.

Ronda General Mitre 151

08022 Barcelona

Spanien

**Repræsentant**

Almirall ApS

Vandtårnsvej 77

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64687

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. juni 2024