

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. LÄKEMEDELSFORM

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 administreringssätt

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 Wynzora 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 erythrodermisk, exfoliativ och pustulös psoriasis.

På grund av innehållet av kalcipotriol 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.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar 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 Wyzora kan hyperkalcemi uppstå. Serumkalcium normaliseras när behandlingen avbryts. Risken för hyperkalcemi är minimal när den maximala dagliga dosen av Wyzora (15 g) inte överskrids (se avsnitt 4.2).

Lokala biverkningar

I en studie av vasokonstriktion hos friska individer hade Wynnora 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 Wynnora 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 Wynnora. 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).

Wynnora innehåller butylhydroxianisol (E320) och makrogolglycerolhydroxistearat

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

Wynnora innehåller makrogolglycerolhydroxistearat, vilket kan ge hudreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Wynnora.

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. Wynnora 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 iaktas vid förskrivning av Wynnora till ammande kvinnor. Patienten ska informeras om att inte applicera Wynnora 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

Wynnora 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, telangiektasi 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 Wynnora

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	

Organsystem	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	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 Wyzora 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 hyperkalciuri (se avsnitt 4.4).

Betametason (som dipropionat)

Lokala reaktioner kan uppkomma vid topikalt 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 topikala kortikosteroider kan det finnas risk för generaliserad pustulös psoriasis.

Systemreaktioner efter lokal applicering av kortikosteroider är sällsynta hos vuxna, men de kan vara svåra. Hämning 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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 hämrad 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 Wynzora 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 Wynzora som användes varje vecka.

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

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 Wynzora 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

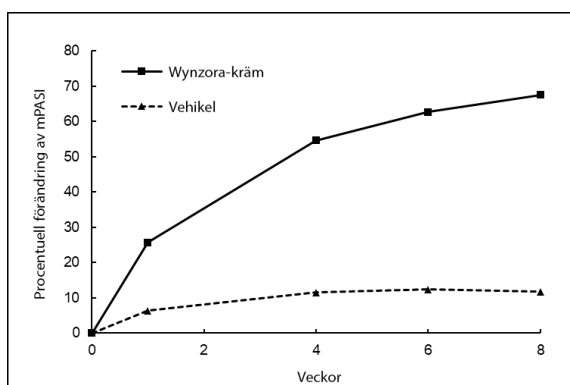
Effekten av användning av Wyzora- en gång dagligen undersöktes i två randomiserade, prövarblindade, 8-veckors kliniska studier omfattande 738 patienter som behandlades med Wyzora-kräm eller motsvarande vehikel, med psoriasis på kroppen och bålén (även i hårbotten i studie 1) av mild till måttlig svårighetsgrad 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 kroppsyta (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 bålén (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.

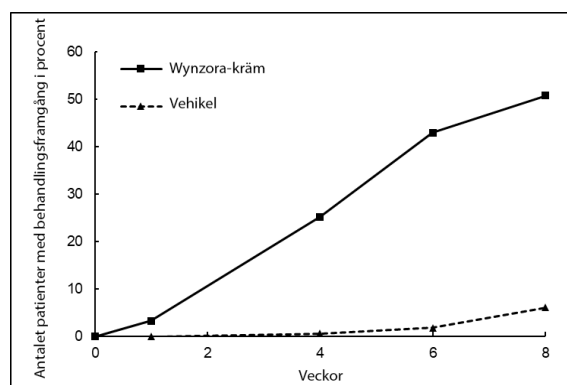
Tabell 2: Effekt med Wyzora i studie 1 och studie 2

	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: Effektnesultat 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 ($p < 0,0001$).

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

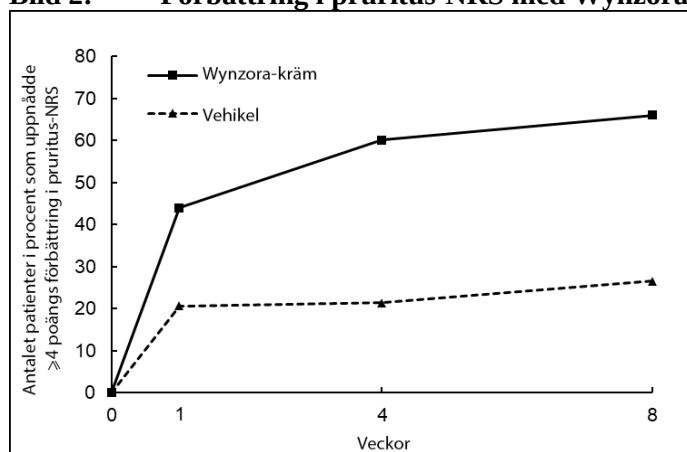
I studie 1 undersöktes effekten av Wynzora på psoriasis i hårbotten som procentandel patienter med behandlingsframgång enligt PGA (tabell 3). Effekten av Wynzora-kräm på psoriasis i hårbotten var statistiskt signifikant större jämfört med vehikel vid vecka 4 ($p = 0,0051$) och vecka 8 ($p = 0,0002$).

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

	Studie 1	
	Wynzora-kräm N = 112	Vehikelkräm N = 38
Procentandel patienter med behandlingsframgång enligt PGA vid vecka 8 (KI 95 %)	50,8 (41,4; 60,1)	9,3 (-0,5; 19,1)

I studie 2 gav Wynzora-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 Wynzora från baslinjen till vecka 4 i studie 2



Effekten av Wynzora 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 Wynzora-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 Wynzora 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 Wynnora 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 Wynnora en gång dagligen.

Medelvärden av alla analyter 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, betametason 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 betametason-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 Wynnora 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 Wynnora.

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)karcinogenitetsstudier 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 råtta 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 med 120 g (två tuber med 60 g)

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

60870

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-10-20
Datum för förnyat godkännande: 2026-06-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-15