

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Wynzora, 50 microgram/g + 0,5 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram crème bevat 50 microgram calcipotriol en betamethasondipropionaat equivalent aan 0,5 mg betamethason.

Hulpstoffen met bekend effect:

Gebutyleerde hydroxyanisol (E 320) 1,0 mg/g crème

Macrogolglycerolhydroxystearaat 3,4 mg/g crème

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Een witte crème.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Wynzora is geïndiceerd voor topicale behandeling van milde tot matige psoriasis vulgaris, inclusief de hoofdhuid, bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Wynzora moet eenmaal daags op de aangedane gebieden worden aangebracht. Wrijf een dun laagje van de crème zorgvuldig in. De aanbevolen behandelperiode is maximaal 8 weken. De behandeling moet worden gestopt wanneer controle is bereikt. Als het nodig is om de behandeling na deze periode voort te zetten of te hervatten, moet de behandeling slechts worden voortgezet na medische beoordeling en onder regelmatig medisch toezicht.

Bij gebruik van geneesmiddelen die calcipotriol bevatten, mag de maximale dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 15 g. In totaal mag niet meer dan 30% van het lichaamsoppervlak behandeld worden met calcipotriol-bevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Bij gebruik op de hoofdhuid

Alle gebieden op de hoofdhuid die zijn aangedaan, kunnen worden behandeld met Wynzora.

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Wynzora bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leveraandoeningen zijn niet onderzocht.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Wyzora bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens over kinderen van 12 tot 17 jaar worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Wyzora mag niet rechtstreeks op het gezicht of de ogen worden aangebracht. Om een optimaal effect te bereiken, wordt het afgeraden om direct na het aanbrengen van Wyzora te douchen of te baden. Het wordt aanbevolen om tussen het aanbrengen en het douchen 8 uur te wachten om wegwassen te voorkomen.

Na gebruik moeten de handen worden gewassen

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Wyzora is gecontra-indiceerd bij psoriasis erythrodermica, exfoliatieve psoriasis en psoriasis pustulosa.

Door aanwezigheid van calcipotriol, is Wyzora gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende stoornissen van het calciummetabolisme (zie rubriek 4.4).

Door aanwezigheid van een corticosteroid, is Wyzora gecontra-indiceerd bij de volgende aandoeningen: virale (bijv. herpes of varicella) laesies van de huid, schimmel- of bacteriële huidinfecties, parasitaire infecties, huidmanifestaties in relatie tot tuberculose, periorale dermatitis, huidatrofie, striae atroficae, kwetsbaarheid van huidaders, ichthyose, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, ulcera en wonden (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op het endocriene systeem

Bijwerkingen die worden gezien na behandeling met systemische corticosteroiden, zoals bijnierschorsuppressie of ontregeling van de glycemische controle van diabetes mellitus, kunnen eveneens optreden tijdens topische behandeling met corticosteroiden als gevolg van systemische absorptie.

Aanbrengen onder occlusieve verbanden moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt. Aanbrengen op grote delen beschadigde huid, slijmvlies en in huidplooiën moet worden vermeden, omdat dit de systemische absorptie van corticosteroiden verhoogt (zie rubriek 4.8).

Suppressie van de HPA (hypothalamus–hypofyse–bijnier)-as werd onderzocht bij volwassen proefpersonen (N=27) met uitgebreide psoriasis (inclusief hoofdhuid). Bijnierschorsuppressie is waargenomen bij 1 van de 27 proefpersonen (3,7%) na 4 weken behandeling en bij één andere patiënt na 8 weken behandeling.

Visusstoornissen

Visusstoornissen kunnen worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Als een patiënt symptomen vertoont zoals wazig zicht of andere visusstoornissen, dient de patiënt naar een oogarts te worden doorverwezen voor evaluatie van mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Effecten op calciummetabolisme

Omdat Wyzora calcipotriol bevat, kan hypercalciëmie optreden. Serumcalcium normaliseert wanneer de behandeling wordt gestopt. Het risico op hypercalciëmie is minimaal wanneer de maximale dagelijkse dosis Wyzora (15 g) niet wordt overschreden (zie rubriek 4.2).

Lokale bijwerkingen

In een onderzoek naar vasoconstrictie bij gezonde proefpersonen kwam de huidverblekende respons van Wyzora overeen met een matig-sterk werkend corticosteroid (klasse 2) in vergelijking met andere topische corticosteroiden. Gelijktijdige behandeling met andere steroiden op hetzelfde behandelingsgebied moet worden vermeden.

De huid van het gezicht en de genitaliën is zeer gevoelig voor corticosteroiden. Dit geneesmiddel mag in deze gebieden niet worden gebruikt.

De patiënt moet instructies krijgen over het juiste gebruik van dit geneesmiddel om het aanbrengen en de onbedoelde overdracht op gezicht, mond en ogen te voorkomen. Na elke toepassing moeten de handen worden gewassen om onbedoelde overdracht naar deze lichaamsdelen te voorkomen.

Gelijktijdige huidinfecties

Wanneer laesies secundair geïnfecteerd raken, moeten ze worden behandeld met antimicrobiële therapie. Als de infectie verergert, moet de behandeling met corticosteroiden worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Stopzetting van de behandeling

Bij de behandeling van psoriasis met topische corticosteroiden kan er een risico zijn op gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis of op rebound-effecten bij het stopzetten van de behandeling. Medisch toezicht moet daarom doorgaan in de periode na de behandeling.

Langdurig gebruik

Langdurig gebruik van corticosteroiden kan het risico op lokale en systemische bijwerkingen verhogen. De behandeling moet worden stopgezet in geval van bijwerkingen die verband houden met langdurig gebruik van corticosteroiden (zie rubriek 4.8).

Niet-onderzocht gebruik

Er is geen ervaring met het gebruik van Wyzora bij psoriasis guttata.

Gelijktijdige behandeling en UV-blootstelling

Tijdens de behandeling met Wyzora wordt artsen aangeraden patiënten te adviseren overmatige blootstelling aan natuurlijk of kunstmatig zonlicht te beperken of te vermijden. Topische calcipotriol mag alleen worden gebruikt met ultraviolette straling (UVR) als de arts en de patiënt van mening zijn dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 5.3).

Wyzora bevat butylhydroxyanisole (E320) en macroglycerolhydroxystearaat

Wyzora bevat butylhydroxyanisole (E320) als hulpstof, dat lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) of irritatie van de ogen en slijmvliezen kan veroorzaken.

Wyzora bevat macroglycerolhydroxystearaat, dat huidreacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Wyzora.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van calcipotriol-/betamethasonproducten bij zwangere vrouwen. Bij orale toediening bij dieren hebben onderzoeken naar calcipotriol geen teratogene effecten aangetoond, hoewel reproductietoxiciteit is aangetoond (zie rubriek 5.3).

Uit dierproeven met glucocorticoiden is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3), maar in een aantal epidemiologische onderzoeken (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) werden geen congenitale afwijkingen gevonden bij baby's van vrouwen die tijdens de zwangerschap met corticosteroiden zijn behandeld. Het potentiële risico voor mensen is onzeker. Daarom mag Wyzora tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel het risico rechtvaardigt.

Borstvoeding

Betamethason wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische dosering is het optreden van een bijwerking voor de zuigeling niet waarschijnlijk. Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van calcipotriol in de moedermelk. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Wyzora aan vrouwen die borstvoeding geven. De patiënt moet bij borstvoeding worden geïnstrueerd om Wyzora niet op de borst te gebruiken.

Vruchtbaarheid

Studies in de rat met orale doses calcipotriol of betamethasondipropionaat toonden geen beperking van mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Wyzora heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De schatting van de frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op een gepoolde analyse van gegevens uit klinische onderzoeken.

Alle gemelde bijwerkingen zijn waargenomen met een frequentie van minder dan 1%. De meest gemelde bijwerkingen zijn "reacties op de toedieningsplaats" inclusief irritatie op de toedieningsplaats, pijn, pruritus, eczema, exfoliatie, telangiëctasieën en folliculitis.

Bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie in onderstaande Tabel 1. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie van de bijwerkingen wordt uitgedrukt volgens de volgende categorieën: soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld voor Wyzora

Stelsel/orgaanklasse	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Folliculitis op de toedieningsplaats	
Zenuwstelselaandoeningen	Slapeloosheid	
Oogaandoeningen		Wazig zicht*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus Huiduitslag Urticaria	

Systeem/orgaanklasse	Soms	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Irritatie op de toedieningsplaats Pijn op toedieningsplaats Pruritus op toedieningsplaats Eczema op toedieningsplaats Exfoliëren van de toedieningsplaats Telangiëctasieën op toedieningsplaats	

* Zie rubriek 4.4

Pediatrische patiënten

In een ongecontroleerde klinische studie met 7 proefpersonen in de leeftijd van 12 tot 17 jaar werden geen bijwerkingen gemeld. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over het onderzoek.

In deze beperkte steekproef zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen de veiligheidsprofielen van Wynzora bij volwassenen en adolescenten populaties.

De volgende bijwerkingen worden geacht verband te houden met de farmacologische klassen van respectievelijk calcipotriol en betamethason:

Calcipotriol

Bijwerkingen zijn onder meer reacties op de plaats van toediening, pruritus, huidirritatie, branderig en stekend gevoel, droge huid, erytheem, huiduitslag, dermatitis, eczeem, verergering van de psoriasis, fotosensitiviteit en overgevoeligheidsreacties waaronder zeer zeldzame gevallen van angio-oedeem en gezichtsoedeem.

Systemische effecten na topisch gebruik kunnen zeer zelden hypercalciëmie of hypercalciurie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Betamethason (als dipropionaat)

Plaatselijke reacties kunnen optreden na topisch gebruik, vooral bij langdurige toepassing, waaronder huidatrofie, telangiectasia, striae, folliculitis, hypertrichose, periorale dermatitis, allergische contactdermatitis, depigmentatie en colloid milia.

Bij de behandeling van psoriasis met topische corticosteroiden bestaat het risico op het ontwikkelen van generaliseerde psoriasis pustulosa.

Systemische reacties als gevolg van topicaal gebruik van corticosteroiden komen zelden voor bij volwassenen, maar kunnen ernstig zijn. Vooral na langdurige behandeling kunnen bijnierschorsuppressie, cataract, infecties, impact op de metabole controle van diabetes mellitus en verhoogde intra-oculaire druk optreden. Systemische reacties treden vaker op bij toepassing onder occlusie (plastic, huidplooiën), bij aanbrengen op grote gebieden en tijdens langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Gebruik boven de aanbevolen dosis kan een verhoogd serumcalcium veroorzaken dat normaliseert wanneer de behandeling wordt stopgezet. De symptomen van hypercalciëmie zijn onder andere polyurie, constipatie, spierzwakte, verwardheid en coma.

Overmatig langdurig gebruik van topische corticosteroiden kan leiden tot bijnierschorssuppressie, die meestal reversibel is. Symptomatische behandeling kan geïndiceerd zijn.

Bij chronische toxiciteit moet de behandeling met corticosteroiden geleidelijk worden gestaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsoriatica. Overige antipsoriatica voor lokaal gebruik, calcipotriol, combinaties, ATC-code: D05AX52

Werkingsmechanisme

Wynzora combineert de farmacologische effecten van calcipotriolhydraat als een synthetisch vitamine D3 en betamethasonpropionaat als een synthetisch corticosteroid.

Bij psoriasis werken vitamine D en zijn analogen voornamelijk om de proliferatie van keratinocyten te remmen en differentiatie van keratinocyten te induceren. Het onderliggende antiproliferatieve mechanisme van vitamine D in keratinocyten omvat de inductie van de groeiremmende factor transformerende groeifactor- β en van cyclineafhankelijke kinaseremmers, met daaropvolgende groeistilstand in de G1-fase van de celcyclus plus downregulatie van de twee proliferatiefactoren vroege groeirespons-1 en polo-achtige kinase-2.

Bovendien heeft vitamine D een immunomodulerend effect, waardoor activatie en differentiatie van Th17/Th1-cellen wordt onderdrukt terwijl een Th2/Treg-respons wordt geïnduceerd.

Bij psoriasis onderdrukken corticosteroiden het immuunsysteem, met name pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen, waardoor T-cel-activatie wordt geremd. Op moleculair niveau werken corticosteroiden via de intracellulaire glucocorticoïdreceptor; de ontstekingsremmende functie is het gevolg van transrepressie van pro-inflammatoire transcriptiefactoren zoals nucleair factor κ B, activator protein-1 en interferon regulator factor-3.

In combinatie bevorderen calcipotriol en betamethasonpropionaat grotere anti-inflammatoire en antiproliferatieve effecten dan beide componenten alleen.

Farmacodynamische effecten

Suppressie van de HPA-as is onderzocht bij volwassen proefpersonen (N=27) met uitgebreide psoriasis waarbij 20-30% van het lichaamsoppervlak (inclusief de hoofdhuid) betrokken was onder maximale gebruiksomstandigheden. De behandeling bestond uit het eenmaal daags aanbrengen van Wynzora op het lichaam en de hoofdhuid (75% van de proefpersonen had betrokkenheid van de hoofdhuid) gedurende maximaal 8 weken. Bijnierschorssuppressie is waargenomen bij 1 op de 27 proefpersonen (3,7%) na 4 weken behandeling en bij nog een patiënt na 8 weken behandeling (N=26).

Er was geen trend naar het verlagen van cortisolspiegels na ACTH-stimulatie met toenemende systemische concentratie van B17P gemeten als AUC_{0-7} of C_{max} of na het verhogen van de gemiddelde wekelijkse hoeveelheid gebruikte Wynzora.

Geen van de proefpersonen toonde bij laboratoriumonderzoek tekenen van verandering in calciummetabolisme tijdens de behandeling met Wynzora.

Pediatrie patiënten

Suppressie van de HPA-as is onderzocht bij 7 adolescente proefpersonen in de leeftijd van 12 tot 17 jaar met uitgebreide psoriasis waarbij 10,5-16% van het lichaamsoppervlak (inclusief hoofdhuid) betrokken was. De behandeling bestond uit eenmaal daags aanbrengen van Wynzora op het lichaam en de hoofdhuid gedurende maximaal 8 weken. De gemiddelde wekelijkse dosis tot week 8 was 27,2 g. Bijniersuppressie werd bij geen enkele proefpersoon waargenomen (N=6) na 4 of 8 weken behandeling (één proefpersoon had een abnormaal ACTH-gestimuleerd cortisol bij baseline en staakte het onderzoek voortijdig). Er waren geen veranderingen in het calciummetabolisme.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

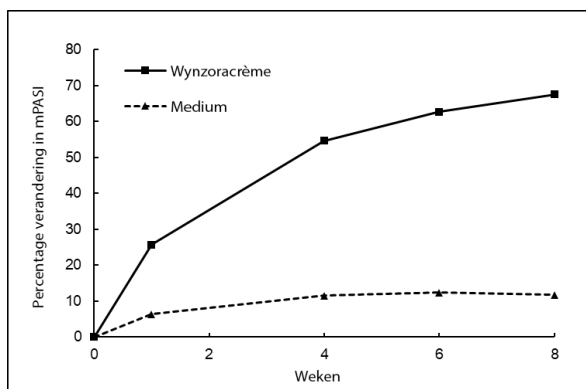
De werkzaamheid van eenmaal daags gebruik van Wynzora is onderzocht in twee gerandomiseerde, onderzoeker-blinde, 8-weken durende klinische onderzoeken onder 738 proefpersonen die zijn behandeld met Wynzora of een overeenstemmend vehiculum. Deelnemende patiënten hadden psoriasis op lichaam en romp (in onderzoek 1 ook op de hoofdhuid) die volgens de 'Physician's Global Assessment of disease severity' (PGA) kon worden beoordeeld als mild tot matig. De verdeling van ziekte-ernst van gerandomiseerde proefpersonen was vergelijkbaar in de twee onderzoeken en was representatief voor de klinische praktijk, waarbij de meerderheid van de proefpersonen mild tot matige ziekte hadden en 24% ernstige ziekte had volgens BSA (meer dan 10% van het lichaamsoppervlak aangedaan) en meer dan 12% ernstige ziekte had volgens mPASI (mPASI > 12) bij studiestart. Wynzora was effectief bij alle gradaties van ziekte-ernst. Calcipotriol/betamethasonpropionaatgel is meegenomen als een actieve comparator.

De resultaten op zowel de primaire als secundaire efficacy eindpunten in onderzoek 1 en 2 toonden aan dat Wynzora statistisch significant effectiever is in vergelijking met een vehiculum ($p < 0,0001$) voor alle bevestigende efficacy eindpunten bij de behandeling van psoriasis op lichaam en romp (tabel 2). Het behandelingsucces gemeten met PGA is gedefinieerd als 'clear' of 'almost clear' voor patiënten met matige ziekte-ernst bij studiestart en 'clear' voor patiënten met milde ziekte-ernst bij studiestart.

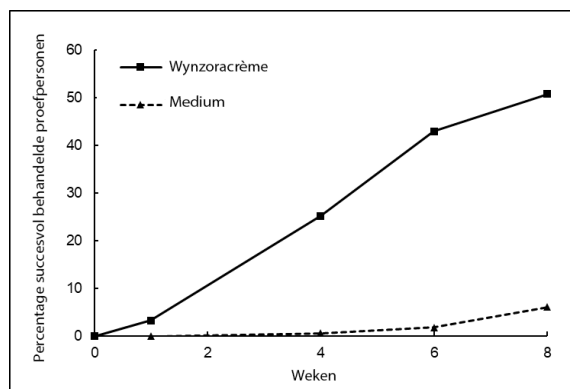
Tabel 2: Werkzaamheid in onderzoek 1 en onderzoek 2 met Wynzora crème

	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	Wynzora crème N = 213	Vehiculum crème N = 68	Wynzora N = 342	Vehiculum crème N = 115
Percentage proefpersonen met 'behandelingsucces' volgens PGA in week 8 (CI 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)
Gemiddelde procentuele vermindering in m-PASI in week 8	67,5	11,7	62,9	22,9
PASI 75 in week 8 (CI 95%)	47,6 (40,8: 54,5)	5,1 (-0,5: 10,7)	41,6 (36,3: 47,0)	8,1 (2,8: 13,5)

Afbeelding 1: Resultaten op werkzaamheid over tijd in onderzoek 1



Onderzoek 1: Percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in mPASI. Vanaf week 1 en verder zijn statistisch significante verschillen ten opzichte van het vehiculum waargenomen ($p < 0,0001$).



Onderzoek 1: Succes van PGA-behandeling. Vanaf week 4 en verder zijn statistisch significante verschillen ten opzichte van het vehiculum waargenomen ($p < 0,0001$).

Wynzora crème heeft in week 8 statistisch significant aangetoond effectiever te zijn in het behalen van 'behandelsucces' (PGA) in vergelijking met calcipotriol/betamethasondipropionaatgel.

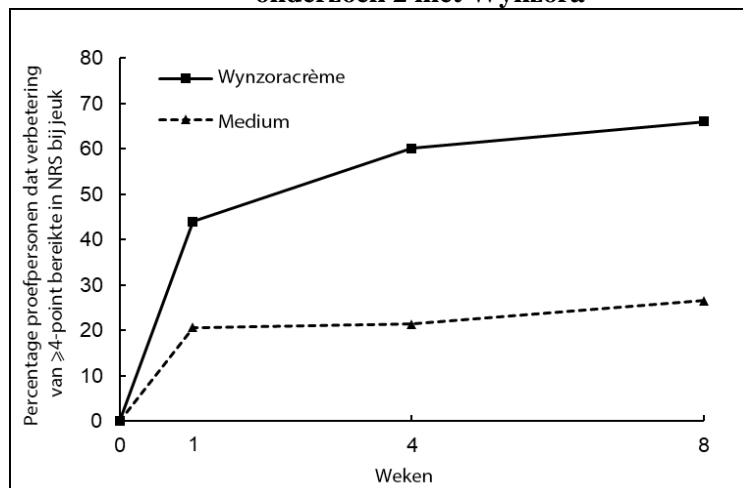
In onderzoek 1 is de werkzaamheid van Wynzora op psoriasis van de hoofdhuid onderzocht als het percentage proefpersonen met 'behandelsucces' volgens de PGA (tabel 3). De werkzaamheid van Wynzora op psoriasis van de hoofdhuid was statistisch significant groter dan die van het vehiculum in week 4 ($p = 0,0051$) en week 8 ($p = 0,0002$).

Tabel 3: Werkzaamheid van Wynzora op psoriasis van de hoofdhuid in onderzoek 1

	Onderzoek 1	
	Wynzora N = 112	Vehiculum crème N = 38
Percentage proefpersonen met 'behandelsucces' volgens PGA in week 8 (CI 95%)	50,8 (41,4: 60,1)	9,3 (-0,5: 19,1)

In onderzoek 2 toonde Wynzora een statistisch significante grotere vermindering van jeuk ten opzichte van vehiculum, gedefinieerd als een verbetering van ten minste 4 punten in pruritus volgens de NRS (Numeric Rating Scale) vanaf de uitgangswaarde tot week 4. Er is een statistisch significant behandelverschil ($p < 0,0001$) gezien vanaf week 1 en verder.

Afbeelding 2: Verbetering in NRS voor jeuk vanaf de uitgangswaarde tot week 4 in onderzoek 2 met Wyzora



Het effect van Wyzora op de kwaliteit van leven is in beide onderzoeken onderzocht. De dermatologie-specifieke DLQI-vragenlijst, die betrekking heeft op de mate waarin de huidaandoening van de proefpersoon invloed heeft op zijn/haar dagelijkse activiteiten, toonde een statistisch significante grotere verbetering in de kwaliteit van leven van Wyzora vergeleken met het vehiculum, zowel in week 4 ($p < 0,0001$) als in week 8 ($p < 0,0001$).

In de onderzoeken meldden patiënten een hoog gebruiksgemak van Wyzora met behulp van een gevalideerd beoordelingsinstrument (Psoriasis Treatment Convenience Scale), waarbij essentiële aspecten zijn beoordeeld die patiënten belangrijk vinden bij lokale behandeling, zoals eenvoudig toediening, gebrek aan vettigheid, hydratatie en impact op dagelijkse routine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na systemische blootstelling worden beide actieve bestanddelen – calcipotriol en betamethasondipropionaat – snel en uitgebreid gemetaboliseerd.

De belangrijkste uitscheidingsroute van calcipotriol is via de feces (ratten en minivarkens) en voor betamethasondipropionaat via urine (ratten en muizen). Bij ratten toonden weefselverdelingsonderzoeken met radioactief-gelabeld calcipotriol en betamethasondipropionaat respectievelijk aan dat de nier en lever de hoogste radioactiviteit lieten zien.

De mate van percutane absorptie van de twee actieve bestanddelen na topische toepassing van Wyzora is bepaald in het HPA-sonderzoek bij proefpersonen met uitgebreide psoriasis vulgaris (zie rubriek 5.1).

Plasmaconcentraties van calcipotriol en betamethasondipropionaat en hun belangrijkste metabolieten zijn gemeten na 4 en 8 weken eenmaal daags gebruik van Wyzora.

Het gemiddelde van alle analyses lag binnen het subnanomolaire plasmaconcentratiebereik, en in de meeste monsters onder of dicht bij de ondergrens van kwantificatie.

Eén van de 27 (3,7%) volwassen proefpersonen had kwantificeerbare calcipotriolspiegels in week 4. Voor de belangrijkste metaboliet van calcipotriol hadden MC1080, hadden 3 van de 27 (11,1%) proefpersonen in week 4 kwantificeerbare niveaus. Geen van de proefpersonen had kwantificeerbare niveaus van calcipotriol of MC1080 in week 8.

Voor betamethasondipropionaat waren er 3 volwassen proefpersonen (11,1%) met kwantificeerbare niveaus van betamethasondipropionaat in week 4. De belangrijkste metaboliet van betamethasondipropionaat, betamethason 17-propionaat (B17P) was kwantificeerbaar bij

13 proefpersonen (48,1%) in week 4. Geen van de proefpersonen had kwantificeerbare niveaus van betamethasondipropionaat in week 8, tegenover 7 van de 17 (41,2%) proefpersonen met kwantificeerbare niveaus van B17P in week 8.

Pediatrische populatie

In een studie met 7 adolescente patiënten (6 verstrekten PK-gegevens) lagen calcipotriol en zijn metaboliet MC1080 in week 4 onder de ondergrens van kwantificering in alle plasmamonsters. Betamethasondipropionaat lag in week 4 onder de ondergrens van kwantificering in alle plasmamonsters. De metaboliet, betamethason 17-propionaat (B17P), was kwantificeerbaar bij 3 van de 6 (50%) proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit dierproeven met corticosteroiden is reproductietoxiciteit gebleken (gespleten verhemelte, skeletafwijkingen). In reproductietoxiciteitsonderzoeken met langdurige orale toediening van corticosteroiden aan ratten, zijn langdurige zwangerschap en langdurige en moeilijke bevalling gedetecteerd. Bovendien is een afname in overleving van nakomelingen, lichaamsgewicht en gewichtstoename waargenomen. Er was geen aantasting van de vruchtbaarheid. De relevantie voor mensen is onbekend.

Van calcipotriol is maternale en foetale toxiciteit aangetoond bij ratten en konijnen bij orale toediening in doses van respectievelijk 54 µg/kg/dag en 12 µg/kg/dag. De foetale afwijkingen die zijn waargenomen bij gelijktijdige maternale toxiciteit waren tekenen die wijzen op onvolgroeidheid van het skelet (onvolledige ossificatie van het schaambot en de falanxen van de voorste ledematen en vergrote fontanellen) en een verhoogde incidentie van supernumerieke ribben.

De geschatte systemische blootstelling na topische toepassing van Wyzora bij psoriasispatiënten is verwaarloosbaar in vergelijking met de concentraties van calcipotriol die in de orale in vivo-onderzoeken zijn geëvalueerd, en er is geen duidelijk risico voor de voortplanting van mensen die therapeutisch aan Wyzora worden blootgesteld.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Uit een onderzoek naar dermale carcinogeniciteit met calcipotriol bij muizen en een onderzoek naar orale carcinogeniciteit bij ratten bleek geen speciaal risico voor mensen.

Foto(co)carcinogeniciteitsonderzoeken bij muizen suggereren dat calcipotriol het effect van UVR op het induceren van huidtumoren kan versterken.

Uit een onderzoek naar dermale carcinogeniciteit bij muizen en een onderzoek naar orale carcinogeniciteit bij ratten bleek geen speciaal risico van betamethasondipropionaat voor mensen.

In een lokaal verdraagbaarheidsonderzoek bij minivarkens veroorzaakte Wyzora lichte tot matige huidirritatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Isopropylmyristaat
Paraffinevloeistof
Middellange keten triglyceriden
Isopropylalcohol
Macrogol laurylether

Poloxameer
Macrogolglycerolhydroxystearaat
Carbomeer interpolymeer
Butylhydroxyanisol
Trolamine
Dibasisch natriumfosfaatheptahydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
All-rac- α -tocoferol
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na eerste opening: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tubes met een epoxyfenol coating en een polyethyleen schroefdop.

Verpakkingsgrootte: 1 tube van 60 g of een multipack 120 g (2 kartonnen doosjes elk met 1 tube van 60g).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 127013

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2: 6 juli 2023