

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wynzora, (50 mikrogramów + 0,5 mg)/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram produktu leczniczego Wynzora zawiera 50 mikrogramów kalcypotriolu i betametazonu dipropionian, odpowiadający 0,5 mg betametazonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Butylohydroksyanizol: 1,0 mg/g kremu

Makroglicerolu hydroksystearynian (40): 3,4 mg/g kremu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

Biały krem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Wynzora jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowym łuszczycy pospolitej, w tym łuszczycy pospolitej owłosionej skóry głowy, o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Wynzora należy nakładać na zmienione chorobowo obszary skóry raz na dobę. Dokładnie wetrzeć cienką warstwę kremu. Zalecany okres leczenia to maksymalnie osiem tygodni. Leczenie należy przerwać po osiągnięciu kontroli choroby. Jeżeli po tym okresie konieczna będzie kontynuacja leczenia albo ponowne rozpoczęcie leczenia, należy je prowadzić jedynie po dokonaniu oceny medycznej i pod regularnym nadzorem lekarza.

W przypadku stosowania produktów leczniczych zawierających kalcypotriol, maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia ciała leczona produktami leczniczymi zawierającymi kalcypotriol nie powinna przekraczać 30% całkowitej powierzchni ciała (patrz punkt 4.4).

W przypadku stosowania na owłosionej skórze głowy

Produktem leczniczym Wynzora można leczyć wszystkie obszary na owłosionej skórze głowy objęte zmianami chorobowymi.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Wynzora u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek albo ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Wynzora u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dostępne obecnie dane dotyczące dzieci w wieku od 12 do 17 lat opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Produktu leczniczego Wynzora nie należy nakładać bezpośrednio na twarz ani oczy. W celu uzyskania optymalnego działania nie zaleca się brania prysznica czy kąpieli bezpośrednio po zastosowaniu produktu leczniczego Wynzora. Zaleca się odczekanie ośmiu godzin od zastosowania produktu leczniczego do wzięcia prysznica, aby uniknąć zmycia produktu leczniczego ze skóry.

Po zastosowaniu produktu leczniczego należy umyć ręce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Wynzora jest przeciwwskazany u pacjentów z erytrodermią łuszczycową, łuszczycą złuszczącą i łuszczycą krostkową.

Ze względu na zawartość kalcypotriolu produkt leczniczy Wynzora jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość kortykosteroidu produkt leczniczy Wynzora jest przeciwwskazany w przypadku następujących chorób: wirusowe zmiany skórne (np. opryszczka albo ospa wietrzna), grzybicze albo bakteryjne zakażenia skóry, zakażenia pasożytnicze, zmiany skórne związane z gruźlicą, okołoustne zapalenie skóry, zanik skóry, rozstępy skórne, kruchość żył skórnych, rybia łuska, trądzik pospolity, trądzik różowaty, owrzodzenia i rany (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na układ hormonalny

Z powodu wchłaniania ogólnoustrojowego, w trakcie stosowania kortykosteroidów podawanych miejscowo, mogą również wystąpić działania niepożądane typowe dla stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak hamowanie czynności kory nadnerczy lub wpływ na kontrolę metaboliczną cukrzycy.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego pod opatrunkami okluzyjnymi, ponieważ zwiększa to wchłanianie ogólnoustrojowe kortykosteroidów. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na dużych powierzchniach uszkodzonej skóry, na błonach śluzowych czy w fałdach skóry, ponieważ zwiększa to wchłanianie ogólnoustrojowe kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

Poddano ocenie hamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u dorosłych uczestników (N=27) z bardzo rozległą łuszczycą (obejmującą owłosioną skórę głowy). Zahamowanie czynności kory nadnerczy zaobserwowano u jednego z 27 uczestników (3,7%) po czterech tygodniach leczenia oraz u jednego dodatkowego pacjenta po ośmiu tygodniach leczenia.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (*ang: central serous chorioretinopathy, CSCR*), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Wpływ na metabolizm wapnia

Ze względu na zawartość kalcypotriolu w produkcie leczniczym Wyzora, w przypadku jego stosowania może wystąpić hiperkalcemia. Po przerwaniu leczenia, stężenie wapnia w surowicy powraca do normy. Ryzyko wystąpienia hiperkalcemii jest minimalne w przypadku nieprzekraczania maksymalnej dawki dobowej (15 g) produktu leczniczego Wyzora (patrz punkt 4.2).

Miejscowe działania niepożądane

W przeprowadzonym, z udziałem zdrowych uczestników, badaniu dotyczącym obkurczania naczyń, odpowiedź na stosowanie produktu leczniczego Wyzora w zakresie zbielenia skóry pod wpływem ucisku odpowiadała kortykosteroidom o umiarkowanym działaniu (grupa II), w porównaniu z innymi kortykosteroidami podawanymi miejscowo. Należy unikać jednoczesnego stosowania z innymi steroidami na tych samych obszarach skóry.

Skóra twarzy i narządów płciowych jest bardzo wrażliwa na kortykosteroidy. Nie należy stosować tego produktu leczniczego w tych obszarach.

Pacjentowi należy udzielić informacji na temat prawidłowego sposobu stosowania produktu leczniczego, aby uniknąć stosowania i przypadkowego przeniesienia produktu leczniczego na twarz, usta i oczy. Po każdym zastosowaniu produktu leczniczego należy umyć ręce, żeby uniknąć przypadkowego przeniesienia produktu leczniczego w te miejsca.

Współistniejące zakażenia skóry

W przypadku wtórnego zakażenia zmian, należy zastosować leczenie przeciwdrobnoustrojowe. W razie zaostrzenia zakażenia, należy jednak przerwać leczenie kortykosteroidami (patrz punkt 4.3).

Zaprzestanie leczenia

W trakcie leczenia łuszczycy kortykosteroidami podawanymi miejscowo istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej lub efektu „z odbicia” po przerwaniu leczenia. Z tego powodu, w okresie po zakończeniu leczenia pacjent powinien być nadal pod nadzorem lekarza.

Długotrwałe stosowanie

Podczas długotrwałego stosowania kortykosteroidów może zwiększyć się ryzyko wystąpienia miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy przerwać leczenie, jeśli wystąpią działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidu (patrz punkt 4.8).

Stosowanie, które nie zostało ocenione

Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Wyzora w leczeniu łuszczycy kropelkowej.

Jednoczesne leczenie i ekspozycja na promieniowanie UV

W trakcie leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Wyzora lekarz powinien zalecić pacjentowi ograniczenie bądź unikanie nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne czy też sztuczne źródła promieniowania słonecznego. Kalcypotriol podawany miejscowo może być stosowany jednocześnie z promieniowaniem UV wyłącznie gdy lekarz i pacjent uznają, że potencjalne korzyści przewyższają ewentualne ryzyko (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Wyzora zawiera butylohydroksyanizol (E320) oraz olej rycynowy uwodorniony polioksylenowany

Produkt leczniczy Wynzora zawiera jako substancję pomocniczą butylohydroksyanizol (E320), który może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

Produkt leczniczy Wynzora zawiera makrogloglicerolu hydroksystearynian (40) (olej rycynowy uwodorniony polioksylenowany), który może powodować reakcje skórne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Wynzora.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających kalcypotriol + betametazon u kobiet w okresie ciąży. Badania dotyczące kalcypotriolu obejmujące podawanie dawek doustnych zwierzętom nie wykazały działania teratogennego, ale wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach obejmujące podawanie glikokortykosteroidów wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3), jednak badania epidemiologiczne (dotyczące mniej niż 300 zakończonych rozwiązaniem ciąż) nie wykazały wad wrodzonych u niemowląt urodzonych przez kobiety leczone kortykosteroidami w trakcie ciąży. Potencjalne ryzyko u ludzi jest niejasne. Z tego powodu, w okresie ciąży produkt leczniczy Wynzora należy stosować wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ewentualne ryzyko.

Karmienie piersią

Betametazon przenika do mleka ludzkiego, ale ryzyko wystąpienia działania niepożądanego u niemowlęcia wydaje się być mało prawdopodobne w przypadku stosowania dawek terapeutycznych. Brak danych dotyczących przenikania kalcypotriolu do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego Wynzora kobietom karmiącym piersią. Pacjentkę należy poinformować, że nie wolno stosować produktu leczniczego Wynzora na piersi w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania na szczurach obejmujące podawanie doustnych dawek kalcypotriolu albo betametazonu dipropionianu nie wykazały żadnych zaburzeń płodności u osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Wynzora nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych oszacowano na podstawie analizy zbiorczej danych z badań klinicznych.

Częstość występowania wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych wynosiła poniżej 1%. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane stanowiły „Reakcje w miejscu zastosowania”, w tym podrażnienie, ból, świąd, wyprysk, łuszczenie, teleangiektazje i zapalenie mieszków włosowych w miejscu zastosowania.

Działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 1 poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono z podziałem na następujące kategorie: niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w przypadku produktu leczniczego Wynzora

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie mieszków włosowych w miejscu zastosowania	
Zaburzenia układu nerwowego	Bezsenność	
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd Wysypka Pokrzywka	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Podrażnienie w miejscu zastosowania Ból w miejscu zastosowania Świąd w miejscu zastosowania Wyprysk w miejscu zastosowania Łuszczenie w miejscu zastosowania Teleangiektazje w miejscu zastosowania	

* Patrz punkt 4.4

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym prowadzonym bez grupy kontrolnej z udziałem 7 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat nie zgłaszano działań niepożądanych. Szczegółowe informacje na temat badania znajdują się w punkcie 5.1.

W tej ograniczonej próbie nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic między profilem bezpieczeństwa stosowania kremu Wynzora u osób dorosłych i młodzieży.

Uważa się, że wymienione poniżej działania niepożądane są związane z grupą farmakologiczną odpowiednio kalcypotriolu i betametazonu:

Kalcypotriol

Działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu zastosowania, świąd, podrażnienie skóry, uczucie pieczenia i kłucia, suchość skóry, rumień, wysypkę, zapalenie skóry, wyprysk, nasilenie łuszczycy, nadwrażliwość na światło oraz reakcje nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego i obrzęku twarzy.

Działania ogólnoustrojowe po zastosowaniu miejscowym występują bardzo rzadko, powodując hiperkalcemię lub hiperkalciurię (patrz punkt 4.4).

Betametazon (w postaci dipropionianu)

Po stosowaniu miejscowym mogą wystąpić reakcje miejscowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania, obejmujące zanik skóry, teleangiektazje, rozstępy, zapalenie mieszków włosowych, nadmierne owłosienie, okołoustne zapalenie skóry, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, odbarwienia i prosaki koloidowe.

W trakcie leczenia łuszczycy kortykosteroidami podawanymi miejscowo istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Reakcje ogólnoustrojowe spowodowane miejscowym zastosowaniem kortykosteroidów występują u osób dorosłych rzadko, ale mogą mieć ciężkie nasilenie. Może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, zakażenia, wpływ na kontrolę metaboliczną cukrzycy i wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwłaszcza po długotrwałym leczeniu. Reakcje ogólnoustrojowe występują częściej w przypadku stosowania substancji na zakrytą skórę (plastikiem, w fałdach skóry), na duże powierzchnie skóry i długotrwale (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Stosowanie dawek większych niż zalecane może prowadzić do podwyższenia stężenia wapnia w surowicy, które powraca do normy po przerwaniu leczenia. Do objawów hiperkalcemii należą wielomocz, zaparcia, osłabienie mięśni, splątanie i śpiączka.

Nadmierne, długotrwałe stosowanie kortykosteroidów podawanych miejscowo może prowadzić do zahamowania czynności kory nadnerczy, które jest zazwyczaj odwracalne. Może być wskazane zastosowanie leczenia objawowego.

W przypadku przewlekłej toksyczności, kortykosteroidy należy odstawiać stopniowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwluszczykowe. Inne leki przeciwluszczykowe do stosowania miejscowego, kalcypotriol, produkty złożone, kod ATC: D05AX52

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Wyzora łączy w sobie działanie farmakologiczne kalcypotriolu wodzianu jako syntetycznego analogu witaminy D3 oraz betametazonu dipropionianu jako syntetycznego kortykosteroidu.

Działanie witaminy D i jej analogów w leczeniu łuszczycy polega głównie na hamowaniu proliferacji i indukowaniu różnicowania keratynocytów. Zasadniczy antyproliferacyjny mechanizm działania witaminy D na keratynocyty polega na indukowaniu czynnika hamowania wzrostu – transformującego czynnika wzrostu- β – i inhibitorów kinaz cyklinozależnych, z następczym zahamowaniem wzrostu w fazie G1 cyklu komórkowego oraz obniżeniem aktywności dwóch czynników proliferacyjnych: czynnika odpowiedzi na wczesny wzrost 1 i kinazy polo-podobnej 2.

Ponadto witamina D ma działanie immunomodulujące – hamuje aktywację i różnicowanie limfocytów Th17/Th1, indukując jednocześnie odpowiedź Th2/Treg.

Kortykosteroidy stosowane w łuszczycy powodują supresję układu odpornościowego, w szczególności cytokin prozapalnych i chemokin, hamując w ten sposób aktywację limfocytów T. Na poziomie molekularnym kortykosteroidy działają za pośrednictwem wewnątrzkomórkowego receptora glukokortykoidowego, a ich działanie przeciwzapalne jest wynikiem transrepresji prozapalnych czynników transkrypcyjnych, takich jak jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B, białko aktywatorowe 1 i czynnik regulujący transkrypcję genu interferonu typu 3.

Kalcypotriol i betametazonu dipropionian w skojarzeniu wywierają silniejsze działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne niż każdy z tych składników osobno.

Działanie farmakodynamiczne

Oceniano supresję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u dorosłych uczestników (N=27) z rozległą łuszczycą, z zajęciem 20–30% powierzchni ciała (w tym owłosionej skóry głowy), w warunkach maksymalnego stosowania. Leczenie obejmowało stosowanie produktu leczniczego Wynzora raz na dobę, na powierzchni ciała i owłosionej skóry głowy (u 75% uczestników występowało zajęcie owłosionej skóry głowy), przez maksymalnie osiem tygodni. Po czterech tygodniach leczenia zaobserwowano zahamowanie czynności kory nadnerczy u jednego z 27 uczestników (3,7%), a po ośmiu tygodniach leczenia dodatkowo u jednego pacjenta (N=26).

Nie stwierdzono tendencji do obniżenia stężenia kortyzolu po stymulacji ACTH w przypadku zwiększenia stężenia ogólnoustrojowego B17P mierzonego w oparciu o wartość AUC_{0-7} albo C_{max} ani w przypadku zwiększenia średniej ilości produktu leczniczego Wynzora stosowanej tygodniowo.

W trakcie leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Wynzora żaden uczestnik nie uzyskał wyników badań laboratoryjnych świadczących o zmianach w metabolizmie wapnia.

Dzieci i młodzież

Oceniano supresję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u 7 nastoletnich uczestników badania, w wieku od 12 do 17 lat, z rozległą łuszczycą, z zajęciem 10,5–16% powierzchni ciała (w tym owłosionej skóry głowy). Leczenie obejmowało stosowanie produktu leczniczego Wynzora raz na dobę, na powierzchni ciała i owłosionej skóry głowy, przez maksymalnie 8 tygodni. Średnia dawka tygodniowa do 8. tygodnia wyniosła 27,2 g. Po czterech lub ośmiu tygodniach leczenia nie zaobserwowano zahamowania czynności kory nadnerczy u żadnego uczestnika (N = 6) (u jednego pacjenta na początku badania stwierdzono nieprawidłowe stężenie kortyzolu po stymulacji ACTH; osoba ta przedwcześnie przerwała udział w badaniu). Nie stwierdzono zmian w metabolizmie wapnia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

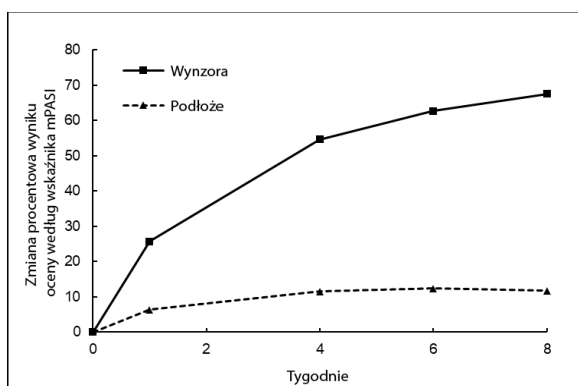
Skuteczność produktu leczniczego Wynzora stosowanego raz na dobę oceniano w ramach dwóch randomizowanych, ośmiotygodniowych, zaślepionych dla badacza badań klinicznych, obejmujących 738 uczestników stosujących produkt leczniczy Wynzora albo odpowiadające mu podłoże, u których występowała łuszczyca różnych części ciała i tułowia (w badaniu 1 również owłosionej skóry głowy), o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego według wyniku ogólnej oceny nasilenia choroby dokonywanej przez lekarza (*ang: Physician's Global Assessment, PGA*). Rozkład stopni nasilenia choroby wśród zrandomizowanych uczestników obu badań był podobny i był reprezentatywny dla praktyki klinicznej; u większości uczestników w punkcie początkowym występowała choroba o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, u 24% występowała choroba o nasileniu ciężkim w oparciu o zajęta powierzchnię ciała (zajęcie więcej niż 10% powierzchni ciała), a u ponad 12% występowała choroba o nasileniu ciężkim w oparciu o wynik oceny według zmodyfikowanego wskaźnika rozległości i nasilenia łuszczycy (*ang: modified Psoriasis Area and Severity Index, mPASI*; wynik oceny według wskaźnika mPASI >12). Produkt leczniczy Wynzora wykazywał skuteczność w przypadku wszystkich stopni nasilenia choroby. Jako aktywny produkt porównawczy stosowano żel zawierający kalcypotriol + betametazonu dipropionian.

Zarówno w badaniu 1, jak i w badaniu 2 wyniki analiz głównych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności wykazały, że produkt leczniczy Wynzora był bardziej skuteczny niż podłoże ($p < 0,0001$) w leczeniu łuszczycy różnych części ciała i tułowia, w zakresie wszystkich potwierdzających punktów końcowych oceny skuteczności (Tabela 2). Powodzenie leczenia według wyniku oceny PGA definiowano jako „całkowite ustąpienie zmian” albo „prawie całkowite ustąpienie zmian” w przypadku pacjentów, u których w punkcie początkowym występowała choroba o nasileniu umiarkowanym, i „całkowite ustąpienie zmian” w przypadku pacjentów, u których w punkcie początkowym występowała choroba o nasileniu łagodnym.

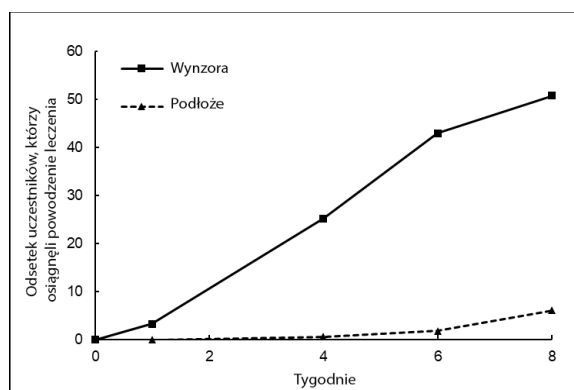
Tabela 2: Skuteczność produktu leczniczego Wynzora w badaniu 1 i badaniu 2

	Badanie 1		Badanie 2	
	Wynzora N = 213	Podłoże kremu N = 68	Wynzora N = 342	Podłoże kremu N = 115
Odsetek uczestników, którzy osiągnęli „powodzenie leczenia” według wyniku oceny PGA w Tygodniu 8 (CI - confidence interval – przedział ufności 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)
Średnie procentowe obniżenie wyniku oceny według wskaźnika mPASI w Tygodniu 8	67,5	11,7	62,9	22,9
Ocena PASI75 w Tygodniu 8 (CI - confidence interval – przedział ufności 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)

Rycina 1: Wyniki dotyczące skuteczności w czasie w badaniu 1



Badanie 1: Zmiana procentowa wyniku oceny według wskaźnika mPASI względem wartości w punkcie początkowym. Począwszy od Tygodnia 1 obserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy lekiem a podłożem ($p < 0,0001$).



Badanie 1: Powodzenie leczenia według wyniku oceny PGA. Począwszy od Tygodnia 4 obserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy lekiem a podłożem ($p < 0,0001$).

W przypadku produktu leczniczego Wynzora wykazano w sposób statystycznie istotny wyższy odsetek powodzenia leczenia według wyniku oceny PGA w Tygodniu 8 w porównaniu z żelem zawierającym kalcypotriol + betametazonu dipropionian.

W badaniu 1 skuteczność produktu leczniczego Wynzora w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy oceniano w oparciu o odsetek uczestników, którzy osiągnęli „powodzenie leczenia” według wyniku oceny PGA (Tabela 3).

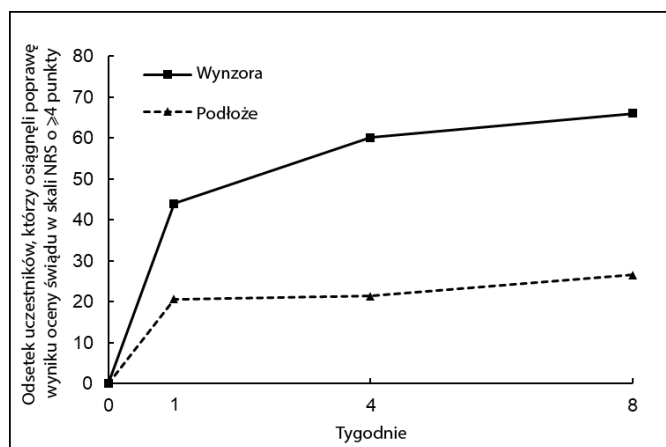
Skuteczność produktu leczniczego Wynzora w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy była w sposób statystycznie istotny wyższa niż skuteczność podłoża w Tygodniu 4 ($p = 0,0051$) i Tygodniu 8 ($p = 0,0002$).

Tabela 3: Skuteczność produktu leczniczego Wynzora w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, w badaniu 1

	Badanie 1	
	Wynzora N = 112	Podłoże kremu N = 38
Odsetek uczestników, którzy osiągnęli „powodzenie leczenia” według wyniku oceny PGA w Tygodniu 8 (<i>CI - confidence interval – przedział ufności 95%</i>)	50,8 (41,4; 60,1)	9,3 (-0,5; 19,1)

W badaniu 2 produkt leczniczy Wynzora wykazywał przewagę w porównaniu z podłożem, w zakresie obniżenia nasilenia świądu, definiowanego jako poprawa wyniku oceny świądu w skali numerycznej (*ang: numeric rating scale, NRS*) w Tygodniu 4, o co najmniej 4 punkty względem wartości w punkcie początkowym. Począwszy od Tygodnia 1 obserwowano statystycznie istotne różnice w leczeniu ($p < 0,0001$).

Rycina 2: Poprawa wyniku oceny świądu w skali NRS, w Tygodniu 4 względem wartości w punkcie początkowym, w badaniu 2, po zastosowaniu produktu leczniczego Wynzora



W obu badaniach oceniano wpływ produktu leczniczego Wynzora na jakość życia. Ocena według dermatologicznego kwestionariusza dotyczącego wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (*ang: Dermatology Life Quality Index, DLQI*), który odnosi się do stopnia wpływu choroby skóry występującej u uczestnika na wykonywanie przez niego codziennych czynności, wykazał w sposób statystycznie istotny większą poprawę jakości życia w przypadku produktu leczniczego Wynzora w porównaniu z podłożem zarówno w Tygodniu 4 ($p < 0,0001$), jak i w Tygodniu 8 ($p < 0,0001$).

Pacjenci uczestniczący w badaniach zgłaszali wysoki stopień wygody stosowania produktu leczniczego Wynzora przy użyciu zwalidowanego narzędzia oceny (skala oceny wygody leczenia łuszczycy) służącego do oceny kluczowych aspektów uznawanych przez pacjentów za ważne w przypadku miejscowego produktu leczniczego, takich jak łatwość stosowania, brak tłustości, nawilżenie oraz wpływ na codzienne czynności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po ekspozycji ogólnoustrojowej obie substancje czynne – kalcypotriol i betametazonu dipropionian – są szybko i w znacznym stopniu metabolizowane.

Główną drogą wydalania kalcypotriolu jest kał (szczury i świnki miniaturowe), a betametazonu dipropionianu – mocz (szczury i myszy). Badania dystrybucji tkankowej znakowanego radioaktywnie kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu wykazały, że największa dawka radioaktywności gromadzi się odpowiednio w nerkach i wątrobie.

Stopień wchłaniania przezskórnego obu substancji czynnych po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego Wyznora określono w badaniu dotyczącym osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, z udziałem uczestników z rozległą łuszczycą pospolitą (patrz punkt 5.1).

Stężenia kalcypotriolu i betametazonu dipropionianu oraz ich głównych metabolitów w osoczu oznaczano po czterech i ośmiu tygodniach stosowania produktu leczniczego Wyznora raz na dobę.

Średnie stężenia wszystkich analitów w osoczu mieściły się w zakresie subnanomolowym, a w większości próbek były one niższe niż dolna granica oznaczalności albo do niej zbliżone.

U jednego z 27 (3,7%) dorosłych uczestników występowało możliwe do oznaczenia stężenie kalcypotriolu w Tygodniu 4. W przypadku głównego metabolitu kalcypotriolu - MC1080, w Tygodniu 4, możliwe do oznaczenia stężenia występowały u trzech z 27 (11,1%) uczestników. W Tygodniu 8 u żadnego uczestnika nie występowało możliwe do oznaczenia stężenie kalcypotriolu ani MC1080.

W Tygodniu 4 u trzech dorosłych uczestników (11,1%) występowało możliwe do oznaczenia stężenie betametazonu dipropionianu. Główny metabolit betametazonu dipropionianu – 17-propionian betametazonu (B17P) – był możliwy do oznaczenia u 13 uczestników (48,1%) w Tygodniu 4. W Tygodniu 8 u żadnego uczestnika nie występowało możliwe do oznaczenia stężenie betametazonu dipropionianu, natomiast u siedmiu z 17 (41,2%) uczestników w Tygodniu 8 występowało możliwe do oznaczenia stężenie B17P.

Dzieci i młodzież

W badaniu obejmującym 7 pacjentów w wieku nastoletnim (od 6 uzyskano dane farmakokinetyczne), stężenia kalcypotriolu i jego metabolitu MC1080 były poniżej dolnej granicy oznaczalności we wszystkich próbkach osocza w Tygodniu 4. Stężenie dipropionianu betametazonu było poniżej dolnej granicy oznaczalności we wszystkich próbkach osocza w Tygodniu 4. Metabolit 17-propionian betametazonu (B17P) był oznaczalny u 3 z 6 (50%) uczestników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach z zastosowaniem kortykosteroidów wykazały ich szkodliwy wpływ na reprodukcję (rozszczep podniebienia, zniekształcenia kośćca). W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję obejmujących długotrwałe podawanie kortykosteroidów drogą doustną szczurom, stwierdzono przedłużenie czasu trwania ciąży oraz przedłużenie czasu trwania i trudności w trakcie porodu. Ponadto obserwowano zmniejszenie przeżywalności, masy ciała i przyrostu masy ciała potomstwa. Nie stwierdzono zaburzeń płodności. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

Kalcypotriol podawany drogą doustną szczurom i królikom, w dawkach wynoszących odpowiednio 54 µg/kg/dobę i 12 µg/kg/dobę wykazywał toksyczny wpływ na matkę i płód. Do obserwowanych nieprawidłowości płodu, którym towarzyszył toksyczny wpływ na matkę, należały objawy świadczące o niedojrzałości kośćca (niecałkowite kostnienie kości łonowych i paliczków kończyn przednich oraz powiększone ciemiączka) oraz zwiększona częstość występowania nadmiarowych żeber.

Szacunkowa ekspozycja ogólnoustrojowa po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego Wyznora u pacjentów z łuszczycą jest pomijalna w porównaniu ze stężeniami kalcypotriolu

ocenianymi w badaniach *in vivo* po podaniu doustnym i nie stwierdza się istotnego zagrożenia związanego z rozrodznością dla osób poddawanych ekspozycji leczniczej na produkt leczniczy Wynzora.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych oraz genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu na myszach dotyczącym rakotwórczego działania kalcypotriolu na skórę i badaniu na szczurach dotyczącym działania rakotwórczego po podaniu doustnym nie wykazano żadnych szczególnych zagrożeń dla ludzi.

Badania dotyczące kancerogenności prowadzone na myszach wskazują, że kalcypotriol może wzmacniać działanie promieniowania UV w zakresie wywoływania nowotworów skóry.

W badaniu na myszach dotyczącym działania rakotwórczego na skórę i badaniu na szczurach dotyczącym działania rakotwórczego po podaniu doustnym nie wykazano żadnych szczególnych zagrożeń dla ludzi związanych ze stosowaniem betametazonu dipropionianu.

W badaniu tolerancji miejscowej na świnkach miniaturowych produkt leczniczy Wynzora powodował podrażnienie skóry o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Izopropylu mirystynian
Parafina ciekła
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Alkohol izopropylowy
Makroglu eter laurylowy (4)
Poloksamer (407)
Makroglicylerol hydroksystearynian (40)
Karbomer (interpolimer Typ A)
Butylohydroksyanizol
Trolamina
Disodu wodorofosforan siedmiowodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
All-rac- α -tokoferol
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu tuby: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Aluminiowa tuba powlekana od wewnątrz lakierem epoksydowo-fenolowym, z zakrętką z HDPE, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1 tuba zawierająca 60 g lub opakowanie zbiorcze 120 g (2 tuby w tekturowym pudełku, każda zawierająca 60 g).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27503

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.11.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2023