

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Wynzora 50 mikrogramů/g + 0,5 mg/g krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram krému Wynzora obsahuje calcipotriolum 50 mikrogramů a betamethasonum 0,5 mg (jako betamethasoni dipropionas).

Pomocné látky se známým účinkem

Butylhydroxyanisol (E 320) 1,0 mg/g krém

Glyceromakrogol-40-hydroxystearát 3,4 mg/g krém

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém

Bílý krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Wynzora je indikován k lokální léčbě lehké až středně těžké psoriázy (psoriasis vulgaris) na těle nebo pokožce hlavy u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Wynzora se aplikuje na postižené oblasti jednou denně. Krém je třeba důkladně v tenké vrstvě vetřít do pokožky. Doporučená délka léčby je až 8 týdnů. Až budou příznaky pod kontrolou, léčba má být přerušena. Pokud je nutné po uplynutí této doby v léčbě pokračovat nebo ji znovu zahájit, léčba má pokračovat až po lékařské kontrole a pod pravidelným lékařským dohledem.

Při použití léčivých přípravků obsahujících calcipotriol nemá maximální denní dávka překročit 15 g. Plocha povrchu těla léčená léčivými přípravky obsahujícími calcipotriol nemá překročit 30 % (viz bod 4.4).

Při použití na pokožku hlavy

Krémem přípravku Wynzora lze ošetřovat všechny postižené oblasti pokožky hlavy.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin a jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Wynzora u pacientů se závažnou renální insuficiencí nebo těžkou poruchou funkce jater nebyly hodnoceny.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost krému Wynzora u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny.

V současnosti dostupné údaje u dětí ve věku 12 až 17 let jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Krém přípravku Wynzora se nemá aplikovat přímo na obličej nebo oči. Pro dosažení optimálního účinku se ihned po aplikaci přípravku Wynzora nedoporučuje sprchovat se nebo koupat. Krém přípravku Wynzora má zůstat na pokožce přes noc nebo přes den. Mezi aplikací přípravku a sprchováním se doporučuje počkat 8 hodin, aby se přípravek nesmyl. Po použití je nutné umýt si ruce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Wynzora je kontraindikován u erytrodermické, exfoliativní a pustulózní psoriázy.

Vzhledem k obsahu kalcipotriolu je přípravek Wynzora kontraindikován u pacientů se zjištěnými poruchami metabolismu vápníku (viz bod 4.4).

Vzhledem k obsahu kortikosteroidů je přípravek Wynzora kontraindikován u následujících stavů: virové kožní léze (např. herpes nebo varicella), mykotické nebo bakteriální kožní infekce, parazitární infekce, kožní projevy v souvislosti s tuberkulózou, periorální dermatitida, atrofická kůže, striae atrophicae, fragilita kožních žil, ichthyóza, acne vulgaris, acne rosacea, rosacea, vředy a rány (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na endokrinní systém

Během lokální léčby kortikosteroidy se v důsledku systémové absorpce mohou vyskytnout také nežádoucí účinky, které souvisejí se systémovou léčbou kortikosteroidy, jako je adrenokortikální suprese nebo ovlivnění metabolické stability diabetu mellitu.

Je nutno se vyhnout aplikaci pod okluzivní obvaz, jelikož to zvyšuje systémovou absorpci kortikosteroidů. Je nutné se vyhnout aplikaci na velké plochy poškozené kůže, na sliznice nebo do kožních záhybů, protože se tím zvyšuje systémová absorpce kortikosteroidů (viz bod 4.8).

Suprese osy HPA (hypotalamus – hypofýza – nadledviny) byla hodnocena u dospělých pacientů (n=27) s rozsáhlou psoriázou (včetně pokožky hlavy). U 1 z 27 subjektů (3,7 %) byla pozorována adrenální suprese po 4 týdnech léčby a u jednoho dalšího pacienta po 8 týdnech léčby.

Poruchy zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Účinky na metabolismus vápníku

Vzhledem k obsahu kalcipotriolu v přípravku Wynzora se může u pacienta objevit hyperkalcemie. Po přerušení léčby je vápník v séru normalizován. Pokud není překročena maximální denní dávka přípravku Wynzora (15 g) (viz bod 4.2), je riziko hyperkalcemie minimální.

Lokální nežádoucí účinky

Ve vazokonstrikční studii u zdravých subjektů bylo zesvětlení kůže jako reakce na přípravek Wynzora v porovnání s jinými lokálními kortikosteroidy konzistentní se středně silnými kortikosteroidy (třída II). Je třeba se vyhnout souběžné léčbě jinými steroidy ve stejné ošetřované oblasti.

Kůže obličeje a genitálií je velmi citlivá na kortikosteroidy. V těchto oblastech těla se přípravek nemá používat.

Pacient musí být poučen o správném používání tohoto léčivého přípravku, aby se zabránilo aplikaci a náhodnému přenosu na obličej, ústa a oči. Po každé aplikaci je nutné si umýt ruce, aby se zabránilo náhodnému přenesení přípravku do těchto částí těla.

Souběžné kožní infekce

Pokud u lézí dojde k sekundární infekci, je třeba je léčit antimikrobiálně. Pokud se však infekce zhorší, bude nutné léčbu kortikosteroidy ukončit (viz bod 4.3).

Přerušení léčby

Při léčbě psoriázy lokálními kortikosteroidy existuje po přerušení léčby riziko generalizované pustulózní psoriázy nebo rebound fenoménu. Lékařský dohled má proto pokračovat i po přerušení léčby.

Dlouhodobé používání

Dlouhodobé používání kortikosteroidů může zvýšit riziko lokálních a systémových nežádoucích účinků. V případě nežádoucích účinků souvisejících s dlouhodobým používáním kortikosteroidů se má léčba přerušit (viz bod 4.8).

Nehodnocené použití

Neexistují doposud žádné zkušenosti s použitím přípravku Wynzora při kapkovité psoriáze.

Souběžná léčba a expozice UV záření

Během léčby přípravkem Wynzora mají lékaři pacientům doporučit, aby omezili nebo se vyhýbali nadměrnému vystavení přirozenému nebo umělému slunečnímu záření. Lokálně podávaný

kalcipotriol se má používat s ultrafialovým zářením (UV) pouze v případě, že se lékař ve spolupráci s pacientem rozhodne, že potenciální přínosy léčby převáží potenciální rizika (viz bod 5.3).

Nežádoucí účinky na pomocné látky:

Krém Wyzora obsahuje jako pomocnou látku butylhydroxyanisol (E320), který může způsobit lokální kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic.

Krém Wyzora obsahuje glyceromakrogol-40-hydroxystearát (40), který může způsobit kožní reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Wyzora nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití kalcipotriolu/betamethasonu u těhotných žen není k dispozici dostatek údajů. Studie účinků kalcipotriolu při perorálním podávání zvířatům neprokázaly teratogenní účinky, ačkoliv byla prokázána reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Studie na zvířatech s glukokortikoidy prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), ale řada epidemiologických studií (méně než 300 ukončených těhotenství) neodhalila žádné vrozené vady u kojenců narozených ženám léčeným kortikosteroidy během těhotenství. Potenciální riziko pro člověka není jisté. Proto se přípravek Wyzora během těhotenství může používat pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko.

Kojení

Betamethason se vylučuje do lidského mateřského mléka, ale riziko nežádoucího účinku na kojence se při podávání terapeutických dávek zdá být nepravděpodobné. O vylučování kalcipotriolu do mateřského mléka nejsou k dispozici žádné údaje. Při předepisování přípravku Wyzora kojícím ženám je zapotřebí opatrnosti. Pacientka má být poučena, že v období kojení nemá aplikovat přípravek Wyzora na pokožku prsou.

Fertilita

Studie účinku perorálního podání kalcipotriolu nebo betamethason-dipropionátu potkanům neprokázaly žádné poškození samčí či samičí fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Wyzora nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Odhad frekvencí výskytu nežádoucích účinků je založen na souhrnné analýze údajů z klinických studií.

Všechny hlášené nežádoucí účinky byly pozorovány s frekvencí nižší než 1 %. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly „reakce v místě aplikace“, včetně podráždění v místě aplikace, bolesti, pruritu, ekzému, exfoliace, telangiektázie a folikulitidy.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence v níže uvedené tabulce 1. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence

nežádoucích účinků je vyjádřena podle následujících kategorií: méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Wyzora

Třída orgánového systému	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace	Folikulitida v místě aplikace	
Poruchy nervového systému	Insomnie	
Poruchy oka		Rozmazané vidění*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus Vyrážka	
Třída orgánového systému	Méně časté	Není známo
	Kopřivka	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Podráždění v místě aplikace Bolest v místě aplikace Pruritus v místě aplikace Ekzém v místě aplikace Exfoliace v místě aplikace Telangiektázie v místě aplikace	

* Viz bod 4.4

Pediatrická populace

V nekontrolované klinické studii se 7 subjekty ve věku 12 až 17 let nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Další podrobnosti týkající se studie naleznete v části 5.1.

V tomto omezeném vzorku nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly mezi bezpečnostními profily krému Wyzora u dospělých a dospívajících.

Následující nežádoucí účinky se považují za související s farmakologickými třídami kalcipotriolu a betamethasonu:

Kalcipotriol

Nežádoucí účinky zahrnují reakce v místě aplikace, pruritus, podráždění kůže, pocit pálení a píchání, suchou kůži, erytém, vyrážku, dermatitidu, ekzém, zhoršení psoriázy, fotosenzitivitu a hypersenzitivní reakce, včetně velmi vzácných případů angioedému a faciálního edému.

Velmi vzácně se po lokálním použití mohou objevit systémové účinky způsobující hyperkalcemii nebo hyperkalciurii (viz bod 4.4).

Betamethason (jako dipropionát)

Po lokální aplikaci, zejména při dlouhodobém používání, se mohou vyskytnout lokální reakce, mezi které patří atrofie kůže, teleangiektázie, strie, folikulitida, hypertrichóza, periorální dermatitida, alergická kontaktní dermatitida, depigmentace a koloidní mlíka.

Při léčbě psoriázy lokálními kortikosteroidy může existovat riziko generalizované pustulózní psoriázy.

Systémové reakce v důsledku lokálního použití kortikosteroidů jsou u dospělých vzácné, mohou však být závažné. Může dojít k adrenokortikální supresi, kataraktě, infekcím, vlivu na metabolickou kontrolu diabetu mellitu a zvýšení nitroočního tlaku, zejména po dlouhodobé léčbě. Systémové reakce

se vyskytují častěji při aplikaci pod okluzi (plastové fólie, kožní záhyby), při aplikaci na velké plochy a během dlouhodobé léčby (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Použití vyšších než doporučených dávek může vést ke zvýšení hladiny sérového vápníku, které po přerušení léčby odezní. Příznaky hyperkalcemie zahrnují polyurii, zácpu, svalovou slabost, zmatenost a kóma.

Nadměrné dlouhodobé používání lokálních kortikosteroidů může vést k adrenokortikální supresi, která je obvykle reverzibilní. Symptomatická léčba může být indikována.

V případě chronické toxicity musí být léčba kortikosteroidy ukončena postupně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsoriatika. Jiná antipsoriatika pro lokální použití, kalcipotriol, kombinace. ATC kód: D05AX52

Mechanismus účinku

Přípravek Wyzora kombinuje farmakologické účinky kalcipotriol-hydrátu jako syntetického analogu vitamínu D3 a betamethason-dipropionátu jako syntetického kortikosteroidu.

U psoriázy vitamin D a jeho analoga inhibují zejména proliferaci keratinocytů a indukují diferenciaci keratinocytů. Základní antiproliferativní mechanismus vitamínu D v keratinocytech zahrnuje indukci růstového inhibičního faktoru TGF- β a inhibitorů cyklin-dependentních kináz s následnou zástavou růstu ve fázi G1 buněčného cyklu a downregulace dvou proliferačních faktorů časné růstové odpovědi 1 a polo-like kinázy 2.

Kromě toho má vitamin D imunomodulační účinek, který potlačuje aktivaci a diferenciaci Th17/Th1 buněk při indukcii Th2/Treg odpovědi.

U psoriázy kortikosteroidy potlačují imunitní systém, zejména prozánětlivé cytokiny a chemokiny, čímž inhibují aktivaci T-buněk. Na molekulární úrovni kortikosteroidy působí prostřednictvím intracelulárního glukokortikoidového receptoru a protizánětlivé funkce v důsledku transprese prozánětlivých transkripčních faktorů, jako je nukleární faktor kappa B, faktor AP-1 a interferonový regulační faktor 3.

Kombinace kalcipotriolu a betamethason-dipropionátu umožňuje lepší protizánětlivé a antiproliferační účinky než při použití obou složek zvlášť.

Farmakodynamické účinky

Suprese osy HPA byla hodnocena u dospělých subjektů (n=27) s rozsáhlou psoriázou postihující 20–30 % plochy povrchu těla (včetně pokožky hlavy) za podmínek maximálního použití. Léčba spočívala v aplikaci krému přípravku Wyzora jednou denně na tělo a pokožku hlavy (75 % subjektů mělo onemocněním zasaženou i pokožku hlavy) po dobu až 8 týdnů. U 1 z 27 subjektů (3,7 %) byla pozorována adrenální suprese po 4 týdnech léčby a u jednoho dalšího pacienta po 8 týdnech léčby (n=26).

Po stimulaci ACTH se zvyšující se systémovou koncentrací B17P měřenou jako AUC₀₋₇ nebo C_{max} či při zvýšení průměrného týdenního množství použitého přípravku Wyzora nebyl zjištěn žádný trend ke snížení hladin kortizolu.

Během léčby pomocí přípravku Wyzora se u žádného ze subjektů neobjevily laboratorní známky změny metabolismu vápníku.

Pediatrická populace

Suprese osy HPA byla hodnocena u 7 dospívajících jedinců ve věku 12 až 17 let s rozsáhlou psoriázou zahrnující 10,5–16 % plochy povrchu těla (včetně pokožky hlavy). Léčba spočívala v aplikaci krému Wyzora jednou denně na tělo a vlasovou pokožku po dobu až 8 týdnů. Průměrná týdenní dávka do 8. týdne byla 27,2 g. Po 4 nebo 8 týdnech léčby nebyla u žádného subjektu (N=6) pozorována suprese nadledvin (jeden subjekt měl abnormální ACTH stimulovaný kortizol na začátku a předčasně ukončil studii). Nedošlo k žádným změnám v metabolismu vápníku. Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost používání přípravku Wyzora jednou denně byla zkoumána ve dvou randomizovaných, zaslepených 8týdenních klinických hodnoceních prováděných zkoušejícím, které zahrnovaly 738 pacientů léčených přípravkem Wyzora nebo odpovídajícím vehikulem, kteří trpěli psoriázou na těle a trupu (v klinickém hodnocení 1 pacient také na pokožce hlavy) s mírnou až střední závažností podle celkového hodnocení závažnosti onemocnění lékařem (PGA). Distribuce závažnosti onemocnění u randomizovaných subjektů byla ve dvou studiích obdobná a odpovídala klinické praxi, přičemž většina subjektů měla mírné až středně závažné onemocnění a 24 % pacientů s těžkým onemocněním, určováno dle rozsahu postižení těla (více než 10 % postižení povrchu těla), a více než 12 % s těžkým onemocněním podle stupnice mPASI (mPASI > 12) při výchozí návštěvě. Přípravek Wyzora byl účinný u onemocnění všech stupňů závažnosti. Jako aktivní komparátor byl použit gel s kalcipotriolem/betamethason-dipropionátem.

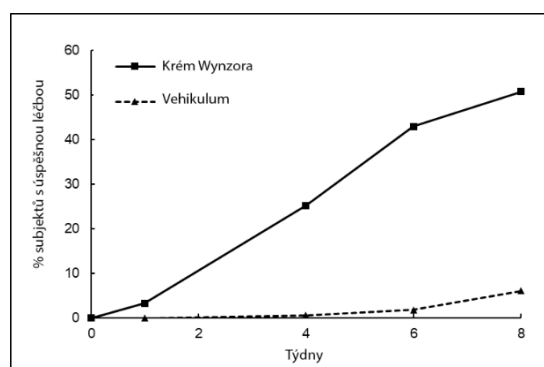
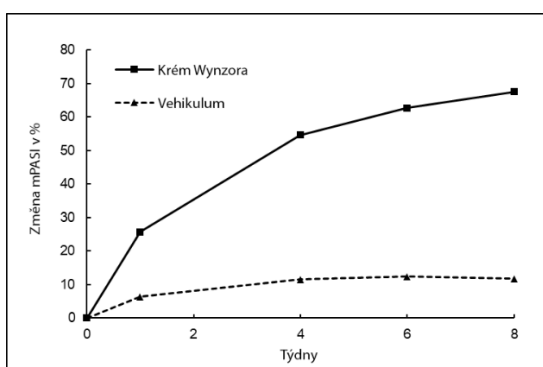
Výsledky z primárních i sekundárních cílových parametrů účinnosti ve studii 1 i studii 2 prokázaly, že přípravek Wyzora ve srovnání s vehikulem vykazoval lepší účinnost (p < 0,0001) u všech potvrzujících cílových parametrů účinnosti při léčbě psoriázy na těle a trupu (tabulka 2). Úspěšnost léčby PGA byl definována jako „čistý“ nebo „téměř čistý“ u pacientů se středně závažným onemocněním ve výchozím stavu a „čistý“ u pacientů s mírně závažným onemocněním ve výchozím stavu.

Tabulka 2: Účinnost ve studii 1 a studii 2 s přípravkem Wyzora

	Studie 1	Studie 2
--	----------	----------

	Wynzora n = 213	vehikulum n = 68	Wynzora n = 342	vehikulum n= 115
Procento subjektů s „úspěšnou léčbou“ podle PGA v týdnu 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)
Průměrné procentuální snížení na stupnici m-PASI v týdnu 8	67,5	11,7	62,9	22,9
PASI75 v týdnu 8 (CI 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)

Obrázek 1: Výsledky účinnosti v průběhu času ve studii 1



Studie 1: Procentuální změna na stupnici mPASI

Statisticky vůči výchozímu stavu. Statisticky významné léčebné rozdíly vůči vehikulu byly pozorovány od 1. týdne (p < 0,0001). (p < 0,0001) a dále.

Studie 1: Léčba PGA byla úspěšná.

významné léčebné rozdíly vůči vehikulu byly pozorovány od 4. týdne a dále (p < 0,0001).

Přípravek Wynzora prokázal statisticky významně vyšší úspěšnost léčby PGA v 8. týdnu ve srovnání s léčbou gelem s kalcipotriolem/betamethason-dípropionátem.

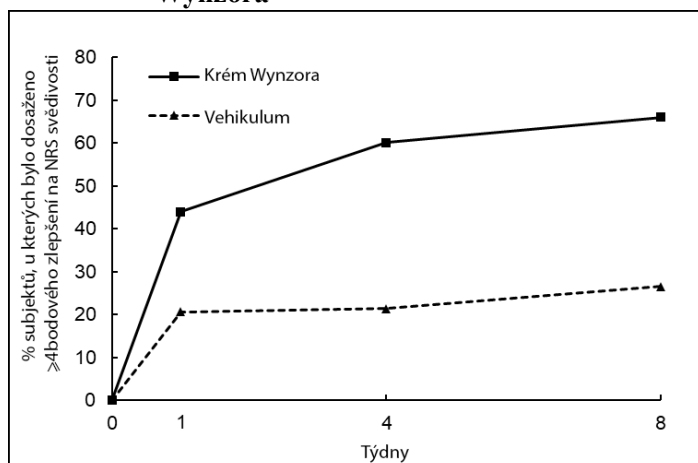
Ve studii 1 byla účinnost přípravku Wynzora na psoriázu pokožky hlavy zkoumána jako procento subjektů s „úspěšnou léčbou“ podle PGA (tabulka 3). Účinnost přípravku Wynzora na psoriázu pokožky hlavy byla statisticky významně vyšší než účinnost vehikula ve 4. týdnu (p = 0,0051) a v 8. týdnu (p = 0,0002).

Tabulka 3: Účinnost přípravku Wynzora na psoriázu pokožky hlavy ve studii 1

	Studie 1	
	Wynzora n = 112	vehikulum n = 38
Procento subjektů s „úspěšnou léčbou“ podle PGA v týdnu 8 (CI 95%)	50,8 (41,4, 60,1)	9,3 (-0,5, 19,1)

Ve studii 2 prokázal přípravek Wynzora lepší redukci pruritu oproti vehikulu, definované nejméně 4bodovým zlepšením pruritu na NRS (numerické hodnotící škále) od výchozího stavu do 4. týdne. Od 1. týdne a dále byl pozorován statisticky významný léčebný rozdíl (p < 0,0001).

Obrázek 2: Zlepšení pruritu na NRS od výchozího stavu do týdne 4 ve studii 2 s přípravkem Wyzora



V obou studiích byl zkoumán účinek přípravku Wyzora na kvalitu života. Dermatologicky specifický dotazník DLQI, který se týká stupně, v jakém kožní onemocnění ovlivňuje každodenní činnosti pacienta, vykázal statisticky významné zlepšení kvality života po použití přípravku Wyzora ve srovnání s vehikulem v týdnu 4 ($p < 0,0001$) a týdnu 8 ($p < 0,0001$).

Ve studiích pacienti pomocí validovaného způsobu hodnocení (Psoriasis Treatment Convenience Scale) uváděli velmi snadné použití přípravku Wyzora a hodnotili klíčové aspekty hodnocení, které jsou důležité pro lokální léčbu, jako je například snadná aplikace, nemastná textura, hydratace a vliv na každodenní činnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po systémové expozici jsou léčivé látky – kalcipotriol a betamethason-dipropionát – rychle a extenzivně metabolizovány.

Hlavní cestou vylučování kalcipotriolu je stolice (potkany a miniprasata) a betamethason-dipropionát je vylučován močí (potkany a myši). U potkanů tkáňové distribuční studie s radioaktivně značeným kalcipotriolem a betamethason dipropionátem prokázaly, že ledviny a játra vykazují nejvyšší úroveň radioaktivity.

Rozsah percutánní absorpce dvou léčivých látek přípravku Wyzora byl stanoven ve studii osy HPA u subjektů s rozsáhlou psoriasis vulgaris (viz bod 5.1).

Plazmatické koncentrace kalcipotriolu a betamethason-dipropionátu a jejich hlavních metabolitů byly měřeny po 4 a 8 týdnech aplikace přípravku Wyzora jednou denně.

Průměrná hodnota všech analyzovaných vzorků byla v subnanomolárním rozmezí koncentrace v plazmě a ve většině vzorků byla pod nebo blízko spodní meze kvantifikace.

Jeden z 27 dospělých subjektů (3,7 %) měl v týdnu 4 kvantifikovatelné hladiny kalcipotriolu. Pro hlavní metabolit kalcipotriolu, MC1080, měly 3 z 27 subjektů (11,1 %) kvantifikovatelné hladiny v týdnu 4. Žádné subjekty neměly kvantifikovatelné hladiny kalcipotriolu nebo MC1080 v týdnu 8.

U betamethason-dipropionátu měly 3 dospělé subjekty (11,1 %) v týdnu 4 kvantifikovatelné hladiny betamethason dipropionátu. Hlavní metabolit betamethason-dipropionátu, betamethason-17-propionát

(B17P), byl kvantifikovatelný u 13 subjektů (48,1 %) v týdnu 4. Žádný subjekt neměl kvantifikovatelné hladiny betamethason-dipropionátu v týdnu 8, zatímco 7 ze 17 subjektů (41,2 %) mělo kvantifikovatelné hladiny B17P v týdnu 8.

Pediatrická populace

Ve studii zahrnující 7 dospívajících pacientů (6 poskytlo farmakokinetické údaje) byly kalcipotriol a jeho metabolit MC1080 pod spodním limitem kvantifikace ve všech vzorcích plazmy v týdnu 4. Betamethason-dipropionát byl pod spodním limitem kvantifikace ve všech vzorcích plazmy v týdnu 4. Metabolit, betamethason 17-propionát (B17P), byl kvantifikovatelný u 3 ze 6 (50 %) subjektů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie s kortikosteroidy na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (rozštěp patra, skeletální malformace). Ve studiích reprodukční toxicity při dlouhodobém perorálním podávání kortikosteroidů potkanům byla zjištěna prodloužená gestace a prodloužený a těžký porod. Navíc bylo pozorováno snížení míry přežití potomků, tělesné hmotnosti a přírůstku tělesné hmotnosti. Nebyla zjištěna žádná porucha fertility. Význam pro člověka není znám.

Kalcipotriol prokázal toxicitu pro matku a plod u potkanů a králíků při perorálním podání v dávkách 54 µg/kg/den a 12 µg/kg/den. Poruchy plodu pozorované při současné toxicitě u matek zahrnovaly známky zjevné nezralosti skeletu (neúplná osifikace stydkých kostí a předních končetin a zvětšené fontanely) a zvýšený výskyt nadpočetných žeber.

Odhadovaná systémová expozice po lokální aplikaci přípravku Wyzora u pacientů s psoriázou je zanedbatelná ve srovnání s koncentracemi kalcipotriolu hodnocenými v perorálních studiích *in vivo* a neexistuje žádné významné reprodukční riziko pro člověka léčeného přípravkem Wyzora.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie dermální kancerogenity s kalcipotriolem na myších a studie perorální kancerogenity na potkanech neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie fotokarcinogenity na myších naznačují, že kalcipotriol může zvýšit účinek UV záření na indukci kožních nádorů.

Studie dermální kancerogenity na myších a studie perorální kancerogenity na potkanech neodhalily žádné zvláštní riziko betamethason dipropionátu pro člověka.

Ve studii lokální snášenlivosti u miniprasat způsoboval přípravek Wyzora mírné až střední podráždění kůže.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Isopropyl-myristát
Tekutý parafín
Triacylglyceroly se středním řetězcem
Isopropylalkohol
Lauromakrogol 200
Poloxamer (407)

Glyceromakrogol-40-hydroxystearát
Karbomerový kopolymer typ A
Butylhydroxyanisol
Trolamin
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Tokoferol-alfa
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové tuby potažené epoxidovým fenolem s polyethylenovým šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení: 60 g nebo vícenásobné balení 120 g (balení, obsahující dvě tuby po 60 g).

Na trhu nemusí být uvedeny všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg.č.: 46/234/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 8. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2025