ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Wynzora 50 Mikrogramm/g + 0,5 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Wynzora Creme enthält 50 Mikrogramm Calcipotriol und Betamethasondipropionat entsprechend 0,5 mg Betamethason.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) 1,0 mg/g Creme
Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.) 3,4 mg/g Creme

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Eine weiße Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur topischen Behandlung einer leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris (einschließlich Psoriasis der Kopfhaut) bei Erwachsenen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wynzora Creme sollte einmal täglich dünn auf die betroffenen Bereiche aufgetragen und gut eingerieben werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt bis zu 8 Wochen. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn der angestrebte Behandlungserfolg erreicht worden ist. Sollte es erforderlich sein die Behandlung fortzusetzen oder wieder aufzunehmen kann dies nur nach ärztlicher Prüfung und unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle geschehen.

Bei Anwendung von calcipotriolhaltigen Arzneimitteln sollte die Tageshöchstdosis von 15 g nicht überschritten werden. Die mit calcipotriolhaltigen Arzneimitteln behandelte Hautfläche sollte 30 % der Körperoberfläche nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Verwendung auf der Kopfhaut
Alle betroffenen Bereiche der Kopfhaut können mit Wynzora Creme behandelt werden.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Wynzora Creme bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Lebererkrankungen wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Wynzora Creme ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen.
Zurzeit vorliegende Daten zu Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Wynzora Creme sollte nicht direkt auf das Gesicht oder an den Augen aufgetragen werden. Für eine optimale Wirkung wird empfohlen, nicht direkt nach der Anwendung von Wynzora Creme zu duschen oder zu baden. Wynzora Creme sollte mindestens 8 Stunden auf der Haut bleiben.

Die Hände müssen nach der Anwendung gewaschen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Wynzora Creme ist bei erythrodermischer, exfoliativer und pustulöser Psoriasis kontraindiziert.

Aufgrund des Calcipotriolgehalts ist Wynzora Creme bei Patienten mit bekannten Störungen des Kalziumstoffwechsels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des Kortikosteroidgehalts ist Wynzora Creme bei folgenden Erkrankungen kontraindiziert: Virale Läsionen (z. B. mit Herpes- oder Varizellen) der Haut, Pilz- oder

bakterielle Hautinfektionen, parasitäre Infektionen, Hautmanifestationen von Tuberkulose, periorale Dermatitis, atrophische Haut, Striae atrophicae, Fragilität der Hautvenen, Ichthyose, Acne vulgaris, Acne rosacea, Rosacea, Ulzerationen und Wunden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf das endokrine System

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer systemischen Kortikosteroid-Behandlung festgestellt werden, wie z. B. Nebennierenrindensuppression oder Auswirkungen auf die Stoffwechselkontrolle bei einem Diabetes mellitus, können aufgrund von systemischer Resorption auch während einer topischen Behandlung mit einem Kortikosteroid auftreten.

Die Anwendung unter Okklusivverbänden sollte vermieden werden, da dies zu einer verstärkten systemischen Resorption von Kortikosteroiden führt.
Die Anwendung auf großen Flächen geschädigter Haut, auf Schleimhäuten oder in Hautfalten sollte vermieden werden, da dies die systemische Resorption von Kortikosteroiden erhöht (siehe Abschnitt 4.8).

Die Suppression der HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) wurde bei erwachsenen Patienten (N = 27) mit ausgedehnter Psoriasis (einschließlich Kopfhaut) untersucht. Eine Nebennierensuppression wurde bei einem von 27 Patienten (3,7 %) nach 4 Behandlungswochen und bei einem weiteren Patienten nach 8 Behandlungswochen beobachtet.

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Auswirkungen auf den Kalziumstoffwechsel

Aufgrund des Calcipotriolgehalts von Wynzora Creme kann eine Hyperkalzämie auftreten. Der Serumkalziumspiegel normalisiert sich nach Absetzen der Behandlung wieder. Das Risiko einer Hyperkalzämie ist gering, wenn die maximale Tagesdosis von Wynzora Creme (15 g) nicht überschritten wird (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale Nebenwirkungen

In einem Vasokonstriktions-Test an gesunden Probanden entsprach das Ausmaß der Hautabblassung durch Wynzora Creme im Vergleich zu anderen topischen Kortikosteroiden einem Kortikosteroid der Klasse III. Eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Steroiden auf dem gleichen Behandlungsareal muss vermieden werden.

Die Haut im Gesicht und an den Genitalien reagiert sehr empfindlich auf Kortikosteroide. Das Arzneimittel sollte in diesen Bereichen nicht angewendet werden.

Der Patient muss über die korrekte Anwendung des Arzneimittels aufgeklärt werden, um das Auftragen und die versehentliche Übertragung auf Gesicht, Mund und Augen zu vermeiden. Die Hände müssen nach jeder Anwendung gewaschen werden, um eine versehentliche Übertragung auf diese Bereiche zu vermeiden.

Gleichzeitig auftretende Hautinfektionen

Bei Auftreten sekundärer Infektionen, sollten diese mit einer antimikrobiellen Therapie behandelt werden. Tritt dennoch eine Verschlechterung der Infektion auf, ist die Behandlung mit Kortikosteroiden abzubrechen. (siehe Abschnitt 4.3).

Absetzen der Behandlung

Wird eine Psoriasisbehandlung mit Kortikosteroiden abgesetzt, besteht das Risiko einer generalisierten pustulösen Psoriasis oder von Rebound-Effekten. Die ärztliche Überwachung sollte daher in der Nachbehandlungsphase fortgesetzt werden.

Langzeitanwendung

Die Langzeitanwendung von Kortikosteroiden kann das Risiko für lokale und systemische Nebenwirkungen erhöhen. Die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Ungeprüfte Anwendung

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Wynzora Creme bei Psoriasis guttata vor.

Gleichzeitige Behandlung und UV-Exposition

Während der Behandlung mit Wynzora Creme sollten Ärzte Patienten darüber aufklären, eine übermäßige Exposition gegenüber natürlichem oder künstlichem Sonnenlicht zu begrenzen oder zu vermeiden. Topisches Calcipotriol sollte zusammen mit ultravioletter Strahlung (UVR) nur angewendet werden, wenn Arzt und Patient der Meinung sind, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 5.3).

Wynzora Creme enthält Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) und Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) oder Reizungen der Augen und Schleimhäute hervorrufen.
Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.) kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Wynzora Creme durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Calcipotriol/Betamethason-Produkten bei Schwangeren vor. Bei oraler Anwendung an Tieren haben Studien mit Calcipotriol keine teratogenen Wirkungen gezeigt, obwohl eine Reproduktionstoxizität nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien mit Glukokortikoiden haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3), aber eine Reihe von epidemiologischen Studien (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) haben keine angeborenen Anomalien bei Säuglingen gezeigt, die von Frauen geboren wurden, die während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Daher sollte Wynzora Creme während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Betamethason geht in die Muttermilch über, aber in therapeutischen Dosen erscheint das Risiko einer unerwünschten Wirkung für das gestillte Kind unwahrscheinlich. Es liegen keine Daten zum Übergang von Calcipotriol in die Muttermilch vor. Wynzora Creme sollte stillenden Frauen mit Vorsicht verordnet werden. Die Patientin sollte angewiesen werden, Wynzora Creme während der Stillzeit nicht auf der Brust anzuwenden.

Fertilität

Studien an Ratten mit oralen Dosen von Calcipotriol oder Betamethasondipropionat zeigten keine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wynzora Creme hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer gepoolten Analyse von Daten aus klinischen Studien.

Alle berichteten Nebenwirkungen wurden mit einer Häufigkeit unter 1 % beobachtet. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren „Reaktionen an der Anwendungsstelle“, wie Reizungen, Schmerzen, Pruritus, Ekzem, Exfoliation, Teleangiektasie und Follikulitis.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit in Tabelle 1 unten dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird in den folgenden

Kategorien ausgedrückt: gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Für Wynzora berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Follikulitis an der Applikationsstelle	
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaflosigkeit	
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen*
Erkankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus Ausschlag Urtikaria	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reizung der Applikationsstelle Schmerzen an der Applikationsstelle Pruritus an der Applikationsstelle Ekzem an der Applikationsstelle Exfoliation der Applikationsstelle Teleangiektasie an der Applikationsstelle	

* Siehe Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche
In einer unkontrollierten klinischen Studie mit 7 Probanden im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden keine unerwünschten Wirkungen berichtet. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Einzelheiten zu dieser Studie.
In dieser begrenzten Stichprobe wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen von Wynzora Creme in der erwachsenen und der jugendlichen Population beobachtet.

Die folgenden Nebenwirkungen werden den pharmakologischen Klassen von Calcipotriol bzw. Betamethason zugerechnet:

Calcipotriol

Zu den Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Applikationsstelle, Juckreiz, Hautreizung, Brennen und Stechen, trockene Haut, Erythem, Hautausschlag, Dermatitis, Ekzem, verstärkte Psoriasis, Lichtempfindlichkeit und Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich sehr seltener Fälle von Angioödem und Gesichtsödem.

Systemische Nebenwirkungen nach topischer Anwendung können sehr selten auftreten und Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Betamethason (als Dipropionat)

Lokale Reaktionen können nach topischer Anwendung auftreten, insbesondere bei längerer Anwendung, einschließlich Hautatrophie, Teleangiektasie, Striae, Follikulitis, Hypertrichose, periorale Dermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Depigmentierung und Kolloidmilium.

Bei der Behandlung von Psoriasis mit topischen Kortikosteroiden kann das Risiko einer generalisierten Psoriasis pustulosa bestehen.

Systemische Reaktionen aufgrund der topischen Anwendung von Kortikosteroiden sind bei Erwachsenen selten, können jedoch schwerwiegend sein.
Nebennierenrindensuppression, Katarakt, Infektionen, Auswirkungen auf die Stoffwechselkontrolle bei einem Diabetes mellitus und Anstieg des Augeninnendrucks können insbesondere nach Langzeitbehandlung auftreten. Systemische Reaktionen treten häufiger auf, wenn unter Okklusion (Kunststoff, Hautfalten) aufgetragen wird, wenn auf großen Flächen und im Rahmen einer Langzeitbehandlung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Anwendung über die empfohlene Dosis hinaus kann zu einem erhöhten Serumkalziumspiegel führen, der sich nach Absetzen der Behandlung normalisiert. Zu den Symptomen einer Hyperkalzämie zählen Polyurie, Verstopfung, Muskelschwäche, Verwirrtheit und Koma.

Eine übermäßig lange Anwendung topischer Kortikosteroide kann zu einer Nebennierenrindensuppression führen, die in der Regel reversibel ist. Eine symptomatische Behandlung kann angezeigt sein.

Im Falle einer chronischen Toxizität muss die Kortikosteroidbehandlung schrittweise ausgeschlichen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsoriatika. Andere Antipsoriatika zur topischen Anwendung, Calcipotriol, Kombinationen, ATC-Code: D05AX52

<u>Wirkmechanismus</u>

Wynzora Creme kombiniert die pharmakologischen Wirkungen von Calcipotriolhydrat als synthetisches Vitamin D3-Analogon und Betamethasondipropionat als synthetisches Kortikosteroid.

Bei Psoriasis wirken Vitamin D und seine Analoga hauptsächlich, indem sie die Keratinozytenproliferation hemmen und die Keratinozytendifferenzierung induzieren. Der zugrundeliegende antiproliferative Mechanismus von Vitamin D in Keratinozyten beinhaltet die Induktion des Wachstumshemmfaktor-transformierenden Wachstumsfaktors Beta und von zyklinabhängigen Kinase-Inhibitoren, mit anschließendem Wachstumsstillstand in der G1-Phase des Zellzyklus sowie Herunterregulierung der beiden Proliferationsfaktoren Early-Growth-Response-1 und Polo-like-Kinase-2.

Darüber hinaus hat Vitamin D eine immunmodulatorische Wirkung durch die Unterdrückung der Aktivierung und Differenzierung von Th17/Th1 Zellen und der gleichzeitigen Induktion einer Th2/Treg-Antwort.

Bei Psoriasis unterdrücken Kortikosteroide das Immunsystem, insbesondere entzündungsfördernde Zytokine und Chemokine, und hemmen so die T-Zell-Aktivierung. Auf molekularer Ebene wirken Kortikosteroide über den intrazellulären Glukokortikoidrezeptor, und die entzündungshemmende Funktion ist auf die Transrepression von proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren wie Kernfaktor κB, Aktivatorprotein-1 und Interferon-Regulationsfaktor-3 zurückzuführen.

In Kombination führen Calcipotriol und Betamethasondipropionat zu größeren entzündungshemmenden und antiproliferativen Effekten als jede Komponente für sich allein.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Suppression der HPA-Achse wurde bei erwachsenen Probanden (N = 27) mit ausgedehnter Psoriasis untersucht, die 20–30 % der Körperoberfläche (einschließlich Kopfhaut) unter maximalen Einsatzbedingungen umfasste. Die Behandlung bestand aus der einmal täglichen Anwendung von Wynzora Creme auf dem Körper und der Kopfhaut (75 % der Probanden hatten eine Kopfhautbeteiligung) für bis zu 8 Wochen. Eine Nebennierensuppression wurde bei 1 von 27 Patienten (3,7 %) nach 4 Behandlungswochen und bei einem weiteren Patienten nach 8 Behandlungswochen (N = 26) beobachtet.

Es zeigte sich keine Tendenz zu sinkenden Cortisolspiegeln nach der ACTH-Stimulation mit steigender systemischer Konzentration von B17P, gemessen anhand der AUC_{0-7} oder C_{max}, oder mit steigender durchschnittlicher wöchentlicher Menge der verwendeten Wynzora Creme.

Während der Behandlung mit Wynzora Creme gab es keine Probanden, die Laborwerte zeigten, die auf eine Veränderung des Kalziumstoffwechsels hinwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Suppression der HPA-Achse wurde bei 7 jugendlichen Probanden im Alter von 12 bis 17 Jahren mit ausgedehnter Psoriasis auf 10,5 bis 16 % der Körperoberfläche (einschließlich Kopfhaut) untersucht. Die Behandlung bestand aus der einmal täglichen Anwendung von Wynzora Creme auf dem Körper und der Kopfhaut über einen Zeitraum von bis zu 8 Wochen. Die durchschnittliche wöchentliche Dosis bis Woche 8 betrug 27,2 g. Bei keinem der Probanden (N=6) wurde nach 4 oder 8 Wochen Behandlung eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion beobachtet (ein Proband hatte bei Studienbeginn einen abnormen ACTH-stimulierten Cortisolwert und brach die Studie vorzeitig ab). Es gab keine Veränderungen im Kalziumstoffwechsel.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

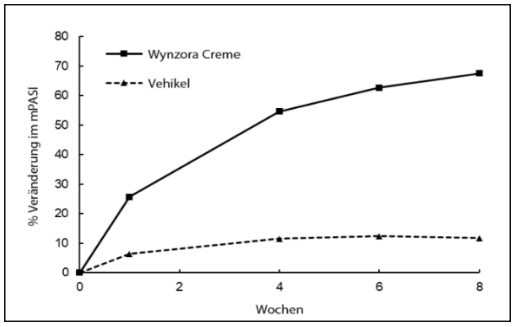
Die Wirksamkeit der einmal täglichen Anwendung von Wynzora Creme wurde in zwei randomisierten, prüfarztverblindeten, 8-wöchigen klinischen Studien an 738 Patienten mit Psoriasis am Körper und am Rumpf (auch Kopfhaut in Studie 1) mit leichter bis mittelschwerer Psoriasis gemäß der Gesamtbeurteilung der Schwere der Erkrankung durch den Arzt (PGA) untersucht. Diese wurden mit Wynzora Creme oder einem entsprechenden Vehikel behandelt. Die Verteilung der Krankheitsschweregrade der randomisierten Studienteilnehmer war in den beiden Studien ähnlich und repräsentativ für die klinische Praxis, wobei die Mehrheit der Studienteilnehmer eine leichte bis mittelschwere Krankheit, und 24 % eine schwere Krankheit gemäß KOF (mehr als 10 % der KOF betroffen) und mehr als 12 % eine schwere Krankheit gemäß mPASI (mPASI > 12) bei Baseline aufwiesen. Wynzora Creme war bei allen Schweregraden der Erkrankung wirksam. Calcipotriol/Betamethasondipropionat-Gel wurde als aktives Vergleichspräparat verwendet.

Die Ergebnisse sowohl der primären als auch der sekundären Wirksamkeitsendpunkte in Studie 1 und Studie 2 zeigten, dass Wynzora Creme im Vergleich zum Vehikel in allen bestätigenden Wirksamkeitsendpunkten bei der Behandlung von Psoriasis am Körper und am Rumpf eine überlegene Wirksamkeit aufwies ($p < 0,0001$; Tabelle 2). Der mittels PGA beurteilte Behandlungserfolg war definiert als „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für Patienten mit mittelschwerer Erkrankung bei Baseline und „erscheinungsfrei“ für Patienten mit leichter Erkrankung bei Baseline.

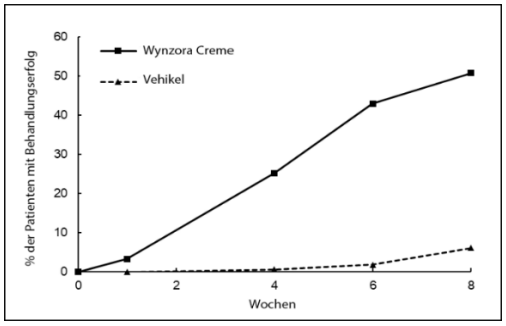
Tabelle 2: Wirksamkeit in Studie 1 und Studie 2 mit Wynzora Creme

	Studie 1		**Studie 2**	
	Wynzora Creme N= 213	**Vehikel-Creme N = 68**	**Wynzora Creme N = 342**	**Vehikel-Creme N = 115**
Anteil Patienten mit „Behandlungserfolg“ gemäß PGA in Woche 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)
Mittlere prozentuale Reduktion des mPASI in Woche 8	67,5	11,7	62,9	22,9
PASI75 in Woche 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)

Abbildung 1: Wirksamkeitsergebnisse im Zeitverlauf in Studie 1



Studie 1: Prozentuale Veränderung im mPASI gegenüber Baseline. Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in Bezug auf das Vehikel wurden ab Woche 1 ($p < 0,0001$) und danach beobachtet.



Studie 1: Behandlungserfolg laut PGA. Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede gegenüber dem Vehikel wurden ab Woche 4 ($p < 0,0001$) und danach beobachtet.

Wynzora Creme hat in Woche 8 im Vergleich zum Calcipotriol/Betamethasondipropionat-Gel einen statistisch signifikant größeren Behandlungserfolg laut PGA gezeigt.

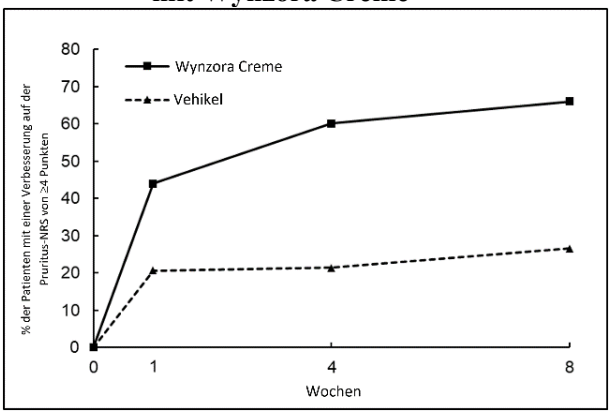
In Studie 1 wurde die Wirksamkeit von Wynzora Creme auf Kopfhaut-Psoriasis als Anteil der Studienteilnehmer mit „Behandlungserfolg“ laut PGA untersucht (Tabelle 3). Die Wirksamkeit von Wynzora Creme bei Kopfhaut-Psoriasis war in Woche 4 ($p = 0,0051$) und Woche 8 ($p = 0,0002$) statistisch signifikant größer als beim Vehikel.

Tabelle 3: Wirksamkeit von Wynzora Creme bei Kopfhaut-Psoriasis in Studie 1

	Studie 1	
	Wynzora Creme N = 112	**Vehikel-Creme N = 38**
Anteil Patienten mit „Behandlungserfolg“ gemäß PGA in Woche 8 (CI 95%)	50,8 (41,4; 60,1)	9,3 (-0,5; 19,1)

In Studie 2 zeigte die Wynzora Creme eine überlegene Reduktion des Juckreizes gegenüber dem Vehikel, definiert als Verbesserung des Pruritus um mindestens 4 Punkte auf der numerischen Bewertungsskala (NRS) von der Baseline bis Woche 4. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) wurde ab Woche 1 und danach beobachtet.

Abbildung 2: Verbesserung des Juckreiz-NRS von Baseline bis Woche 4 in Studie 2 mit Wynzora Creme



Die Wirkung von Wynzora Creme auf die Lebensqualität wurde in beiden Studien untersucht. Der Fragebogen zur dermatologisch bezogenen Lebensqualität (DLQI), der sich darauf bezieht, inwieweit der Studienteilnehmer in seinen täglichen Aktivitäten durch seinen Hautzustand beeinflusst ist, zeigte sowohl in Woche 4 ($p < 0,0001$) als auch in Woche 8 ($p < 0,0001$) eine statistisch signifikant deutlichere Verbesserung der Lebensqualität durch Wynzora Creme im Vergleich zum Vehikel.

In den Studien gaben die Studienteilnehmer unter Verwendung eines validierten Bewertungsinstruments (Psoriasis Treatment Convenience Scale) an, dass die Wynzora Creme sehr angenehm war, wobei Aspekte bewertet wurden, die von den Studienteilnehmern als für eine topische Behandlung am wichtigsten erachtet wurden, wie z. B. einfache Anwendung, nicht-fettende Substanz, gute Feuchtigkeitsversorgung und Auswirkungen auf die tägliche Routine.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach systemischer Exposition werden beide Wirkstoffe – Calcipotriol und Betamethasondipropionat – schnell und umfassend metabolisiert.

Der Hauptausscheidungsweg von Calcipotriol ist über den Stuhl (Ratten und Minischweine) und bei Betamethasondipropionat über den Urin (Ratten und Mäuse). Bei Ratten zeigten Gewebeverteilungsstudien mit radioaktiv markiertem Calcipotriol und Betamethasondipropionat, dass die Nieren und die Leber den höchsten Grad an Radioaktivität aufwiesen.

Das Ausmaß der perkutanen Resorption beider Wirkstoffe nach topischer Anwendung von Wynzora Creme wurde in der HPA-Achsen-Studie bei Studienteilnehmern mit ausgedehnter Psoriasis vulgaris bestimmt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Plasmakonzentrationen von Calcipotriol und Betamethasondipropionat und ihren Hauptmetaboliten wurden nach 4 und 8 Wochen einmal täglicher Anwendung von Wynzora Creme gemessen.

Der Mittelwert aller Analyten lag innerhalb des subnanomolaren Plasmakonzentrationsbereichs und in den meisten Proben unterhalb oder nahe der unteren Bestimmungsgrenze.

Einer von 27 (3,7 %) erwachsenen Studienteilnehmern wies in Woche 4 messbare Calcipotriol-Spiegel auf. 3 von 27 (11,1 %) Studienteilnehmern wiesen in Woche 4

messbare Spiegel des Hauptmetaboliten von Calcipotriol, MC1080, auf. Kein Studienteilnehmer wies in Woche 8 messbare Calcipotriol - oder MC1080-Spiegel auf.

Bei Betamethasondipropionat gab es 3 erwachsene Patienten (11,1 %) mit messbaren Betamethasondipropionat-Spiegeln in Woche 4. Der Hauptmetabolit von Betamethasondipropionat, Betamethason 17-Propionat (B17P) war bei 13 Patienten (48,1 %) in Woche 4 messbar. Keiner der Studienteilnehmer hatte messbare Betamethasondipropionat-Spiegel in Woche 8, aber 7 von 17 (41,2 %) Studienteilnehmern wiesen messbare B17P-Spiegel in Woche 8 auf.

Kinder und Jugendliche
In einer Studie mit 7 jugendlichen Patienten (6 lieferten PK-Daten) lagen Calcipotriol und sein Metabolit MC1080 in allen Plasmaproben in Woche 4 unter der unteren Bestimmungsgrenze. Betamethasondipropionat lag in Woche 4 in allen Plasmaproben unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze. Der Metabolit, Betamethason-17-propionat (B17P), war bei 3 von 6 (50 %) Probanden quantifizierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien mit Kortikosteroiden an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Gaumenspalte, Skelettfehlbildungen). In Reproduktionstoxizitätsstudien mit langfristiger oraler Verabreichung von Kortikosteroiden an Ratten wurden verlängerte Gestation und eine verlängerte und erschwerte Geburt festgestellt. Weiterhin waren bei den Nachkommen eine erhöhte Sterblichkeitsrate, ein verringertes Geburtsgewicht und eine verminderte Gewichtszunahme zu beobachten. Es bestand keine Beeinträchtigung der Fertilität. Die Relevanz für den Menschen ist unbekannt.

Calcipotriol hat eine maternale und fetale Toxizität bei Ratten und Kaninchen gezeigt, wenn es oral in Dosen von 54 µg/kg/Tag bzw. 12 µg/kg/Tag verabreicht wurde. Die bei gleichzeitiger maternaler Toxizität beobachteten fetalen Anomalien umfassten Anzeichen, die auf eine Skelettunreife hindeuten (unvollständige Ossifikation der Schambeine und Vordergliedmaßenphalangen und vergrößerte Fontanellen) und eine erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen.

Die geschätzte systemische Exposition nach topischer Anwendung von Wynzora Creme bei Psoriasis-Patienten ist im Vergleich zu den in den oralen *in-vivo*-Studien untersuchten Konzentrationen von Calcipotriol vernachlässigbar, und es besteht kein nennenswertes Reproduktionsrisiko für Menschen, die eine therapeutische Exposition mit Wynzora Creme erhalten.

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine dermale Karzinogenitätsstudie mit Calcipotriol an Mäusen und eine orale Karzinogenitätsstudie an Ratten ergaben kein besonderes Risiko für den Menschen.

Studien zur Photo-(Co)-Karzinogenese an Mäusen legen nahe, dass Calcipotriol die Wirkung von UV-Strahlung zur Induktion von Hauttumoren verstärken kann.

Eine dermale Karzinogenitätsstudie an Mäusen und eine orale Karzinogenitätsstudie an Ratten ergaben kein besonderes Risiko von Betamethasondipropionat für den Menschen.

In einer lokalen Verträglichkeitsstudie an Minischweinen verursachte Wynzora Creme leichte bis mäßige Hautreizungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isopropylmyristat (Ph.Eur.)
Dickflüssiges Paraffin
Mittelkettige Triglyceride
2-Propanol (Ph.Eur.)
Macrogollaurylether (Ph.Eur.) (4)
Poloxamer (407)
Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)
Carbomer (45.000-65.000 mPa*s)
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.)
Trolamin
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O
All-rac-α-Tocopherol
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 ºC lagern.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtuben, die innen mit Epoxyphenol beschichtet sind und einen Polyethylen-Schraubverschluss haben.

Packungsgröße: Eine Tube mit 60 g oder eine 120 g Bündelpackung (2 Kartons mit je einer 60 g Tube).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb:
Almirall Hermal GmbH
Scholtzstr. 3
21465 Reinbek
Telefon: (040)-727 04-0
Telefax: (040)-727 04 329

8. ZULASSUNGSNUMMER

7001142.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.10.2021

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig