

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wynzora 50 microgramos/g + 0,5 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo de crema contiene 50 microgramos de calcipotriol y 0,5 mg de betametasona (como dipropionato de betametasona).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada gramo de crema contiene 1 mg de butilhidroxianisol (E 320) y 3,4 mg de hidroxiestearato de macrogolglicerol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema

Crema blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento tópico de la psoriasis vulgaris de leve a moderada, incluyendo la psoriasis del cuero cabelludo, en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Aplicar este medicamento en las zonas afectadas una vez al día. Extender una fina capa de crema hasta su absorción. El periodo de tratamiento recomendado no debe exceder las 8 semanas. El tratamiento debe interrumpirse cuando se logre el control de la zona afectada. Si es necesario proseguir o reiniciar el tratamiento después de este periodo, el tratamiento solamente se continuará después de una evaluación médica y bajo supervisión médica periódica.

Cuando se utilicen medicamentos que contengan calcipotriol, la dosis máxima diaria no debe exceder los 15 g. La superficie corporal tratada con medicamentos que contienen calcipotriol no debe superar el 30 % (ver sección 4.4).

Si se utiliza en el cuero cabelludo

Todas las zonas afectadas del cuero cabelludo pueden tratarse con este medicamento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave o trastornos hepáticos graves.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles en adolescentes de 12 a 17 años se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Este medicamento no debe aplicarse directamente en la cara y se debe evitar el contacto con los ojos. Con el fin de lograr un efecto óptimo, no se recomienda ducharse o bañarse inmediatamente después de la aplicación de la crema. Se recomienda dejar pasar 8 horas entre la aplicación y la ducha para evitar lavarla. Las manos deben lavarse después de su uso.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio o principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Este medicamento está contraindicado en la psoriasis eritrodérmica, exfoliativa y pustular.

Debido al contenido de calcipotriol, este medicamento está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del metabolismo del calcio (ver sección 4.4).

Debido al contenido de corticoesteroides, este medicamento está contraindicado en las siguientes afecciones: Lesiones víricas de la piel (p. ej., herpes o varicela), infecciones cutáneas fúngicas o bacterianas, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con la tuberculosis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas cutáneas, ictiosis, acné vulgar, acné rosácea, rosácea, úlceras y heridas (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el sistema endocrino

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con corticoesteroides sistémicos, como la supresión corticosuprarrenal o el efecto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus, también pueden ocurrir durante el tratamiento con corticoesteroides tópicos debido a la absorción sistémica.

Debe evitarse la aplicación bajo vendajes oclusivos, ya que aumenta la absorción sistémica de los corticoesteroides. Debe evitarse su aplicación en zonas extensas de piel dañada, membranas mucosas o pliegues cutáneos, ya que aumenta la absorción sistémica de corticoesteroides (ver sección 4.8).

La supresión del eje HHA (hipotalámico-hipofisario-suprarrenal) se evaluó en sujetos adultos ($N = 27$) con psoriasis extensa (incluido el cuero cabelludo). Se observó supresión suprarrenal en 1 de cada 27 sujetos (3,7 %) después de 4 semanas de tratamiento y en un paciente más después de 8 semanas de tratamiento.

Alteración visual

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticoesteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar su derivación a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas, entre las que se pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras, como la coriorretinopatía serosa central (CSC), que se han notificado después del uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Efectos sobre el metabolismo del calcio

Debido al contenido de calcipotriol en este medicamento, puede producirse hipercalcemia. El calcio sérico se normaliza cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando no se excede la dosis diaria máxima de este medicamento (15 g) (ver sección 4.2).

Reacciones adversas locales

En un ensayo clínico de vasoconstricción realizado en sujetos sanos, el blanqueamiento cutáneo observado con este medicamento fue coherente con un corticoesteroide de potencia moderada (clase II) en comparación con otros corticoesteroides tópicos. Debe evitarse el tratamiento simultáneo con otros corticoesteroides en la misma zona de tratamiento.

La piel de la cara y los genitales es muy sensible a los corticoesteroides. El medicamento no debe utilizarse en estas áreas.

Debe indicarse al paciente el uso correcto del medicamento para evitar su aplicación y la transferencia accidental a cara, boca y ojos. Las manos deben lavarse después de cada aplicación para evitar la transferencia accidental a estas áreas.

Infecciones cutáneas concomitantes

Cuando las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, si la infección empeorase, el tratamiento con corticoesteroides debe interrumpirse (ver sección 4.3).

Interrupción del tratamiento

Al tratar la psoriasis con corticoesteroides tópicos, puede existir un riesgo de psoriasis pustular generalizada o de efecto rebote al interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, la supervisión médica debe continuarse durante el periodo posterior al tratamiento.

Uso a largo plazo

El uso a largo plazo de corticoesteroides puede aumentar el riesgo de reacciones adversas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el uso a largo plazo de corticoesteroides (ver sección 4.8).

Uso no evaluado

No hay experiencia con el uso de este medicamento en psoriasis guttata.

Tratamiento concurrente y exposición a rayos UV

Se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz solar natural o artificial durante el tratamiento con este medicamento. El calcipotriol tópico debe utilizarse con radiación ultravioleta (UV) solo si el médico y el paciente consideran que los potenciales beneficios superan a los posibles riesgos (ver sección 5.3).

Wynzora contiene butilhidroxianisol (E320) e hidroxiestearato de macrogolglicerol.

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxianisol (E320) e hidroxiestearato de macrogolglicerol.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con este medicamento.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de productos con calcipotriol/betametasona en mujeres embarazadas. Los estudios de calcipotriol no han mostrado efectos teratógenos cuando se administra por vía oral en animales, aunque se ha demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Los estudios en animales con glucocorticoides han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3), pero una serie de estudios epidemiológicos (menos de 300 desenlaces de embarazos) no han revelado anomalías congénitas entre los lactantes nacidos de mujeres tratadas con corticoesteroides durante el embarazo. El riesgo potencial para los seres humanos es incierto. Por lo tanto, durante el embarazo, este medicamento solo debe utilizarse cuando el beneficio potencial justifique el posible riesgo.

Lactancia

La betametasona se excreta en la leche materna, pero el riesgo de un efecto adverso en el lactante parece poco probable a dosis terapéuticas. No hay datos relativos a la excreción de calcipotriol en la leche materna. Se debe tener precaución al prescribir este medicamento a mujeres en lactancia. Se debe indicar a la paciente que no use este medicamento en la mama durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o dipropionato de betametasona demostraron que no había deterioro de la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en un análisis conjunto de datos de estudios clínicos.

Todas las reacciones adversas notificadas se observaron con una frecuencia inferior al 1 %. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son las “reacciones en el lugar de la aplicación” incluyendo irritación, dolor, prurito, eccema, exfoliación, telangiectasia y foliculitis, en el lugar de aplicación.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA en la Tabla 1 a continuación. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se expresa de acuerdo con las siguientes categorías: poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas para Wynzora

Clasificación de órganos y sistemas	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Foliculitis en el lugar de aplicación	
Trastornos del sistema nervioso	Insomnio	
Trastornos oculares		Visión borrosa*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Erupción cutánea (sarpullido) Urticaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Irritación en el lugar de la aplicación Dolor en el lugar de la aplicación	

Clasificación de órganos y sistemas	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
administración	Prurito en el lugar de la aplicación Eccema en el lugar de la aplicación Exfoliación del lugar de la aplicación Telangiectasia en el lugar de la aplicación	

*Ver sección 4.4

Las siguientes reacciones adversas se consideran relacionadas con las clases farmacológicas de calcipotriol y betametasona, respectivamente:

Calcipotriol

Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y escozor, piel seca, eritema, erupción cutánea, dermatitis, eccema, psoriasis agravada, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad, incluidos casos muy raros de angioedema y edema facial.

En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos tras el uso tópico causando hipercalcemia o hipercalciuria (ver sección 4.4).

Betametasona (como dipropionato)

Pueden producirse reacciones locales después del uso tópico, especialmente durante la aplicación prolongada, entre las que se incluyen atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertricosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y milia coloide.

Al tratar la psoriasis con corticoesteroides tópicos, puede existir un riesgo de psoriasis pustular generalizada.

Las reacciones sistémicas debidas al uso tópico de corticoesteroides son infrecuentes en adultos; sin embargo, pueden ser graves. Puede producirse insuficiencia adrenal, cataratas, infecciones, efecto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus y aumento de la presión intraocular, especialmente después de un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con más frecuencia cuando el tratamiento se aplica bajo oclusión (plásticos, pliegues cutáneos), cuando se aplica en áreas grandes y durante largo plazo (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Población pediátrica

En un ensayo clínico no controlado con 7 sujetos de 12 a 17 años de edad no se notificaron reacciones adversas. Ver sección 5.1 para más detalles sobre el ensayo.

En esta muestra limitada, no se han observado diferencias clínicamente relevantes entre los perfiles de seguridad de Wynzora crema en poblaciones adultas y adolescentes.

4.9. Sobredosis

El uso por encima de la dosis recomendada puede provocar niveles elevados de calcio sérico que disminuyen cuando se interrumpe el tratamiento. Los síntomas asociados con una hipercalcemia incluyen poliuria, estreñimiento, debilidad muscular, confusión y coma.

El uso excesivo y prolongado de corticoesteroides tópicos puede provocar una insuficiencia adrenal que suele ser reversible. Puede estar indicado el tratamiento sintomático.

En caso de toxicidad por uso crónico, el tratamiento con corticoesteroides debe interrumpirse gradualmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsoriásicos. Otros antipsoriásicos para uso tópico, calcipotriol, combinaciones, código ATC: D05AX52

Mecanismo de acción

Este medicamento combina los efectos farmacológicos del hidrato de calcipotriol como análogo sintético de la vitamina D3 y del dipropionato de betametasona como corticoesteroide sintético.

En la psoriasis, la vitamina D y sus análogos actúan principalmente inhibiendo la proliferación de los queratinocitos e induciendo la diferenciación de los mismos. El mecanismo antiproliferativo subyacente de la vitamina D en los queratinocitos implica la inducción del factor inhibidor del crecimiento que transforma el factor de crecimiento β y de los inhibidores de la quinasa ciclina dependientes, con la subsiguiente interrupción del crecimiento en la fase G1 del ciclo celular, además de la disminución de los dos factores de proliferación, factor de respuesta de crecimiento temprano-1 y polo quinasa-2.

Además, la vitamina D tiene un efecto inmunomodulador, suprimiendo la activación y diferenciación de los linfocitos Th17/Th1 al tiempo que induce una respuesta Th2/Treg.

En la psoriasis, los corticoesteroides suprimen el sistema inmunitario, especialmente las citoquinas proinflamatorias y las quimiocinas, inhibiendo así la activación de los linfocitos T. A nivel molecular, los corticoesteroides actúan a través del receptor de glucocorticoïdes intracelulares y la función antinflamatoria se debe a la trans-inhibición de factores de transcripción proinflamatorios tales como el factor nuclear κ B, la proteína activadora 1 y el factor 3 regulador de interferón.

El calcipotriol y el dipropionato de betametasona en combinación provocan mayores efectos antinflamatorios y antiproliferativos que cualquiera de ellos por sí solos.

Efectos farmacodinámicos

La supresión del eje HHA se evaluó en sujetos adultos ($N = 27$) con psoriasis extensa que afectaba al 20-30 % del área de superficie corporal (incluido el cuero cabelludo) en condiciones de uso máximas. El tratamiento consistió en la aplicación una vez al día de Wyznora en el cuerpo y el cuero cabelludo (el 75 % de los sujetos presentaban afectación del cuero cabelludo) durante un máximo de 8 semanas. Se observó insuficiencia adrenal en 1 de cada 27 sujetos (3,7 %) después de 4 semanas de tratamiento y en un paciente más después de 8 semanas de tratamiento ($N = 26$).

No hubo tendencia hacia la disminución de los niveles de cortisol después de la estimulación con ACTH con el aumento de la concentración sistémica de B17P medida como ABC_{0.7} o C_{máx} o el aumento de la cantidad media semanal de Wyznora utilizada.

No hubo sujetos que presentaran signos analíticos de cambio en el metabolismo del calcio durante el tratamiento con Wyznora.

Eficacia clínica y seguridad

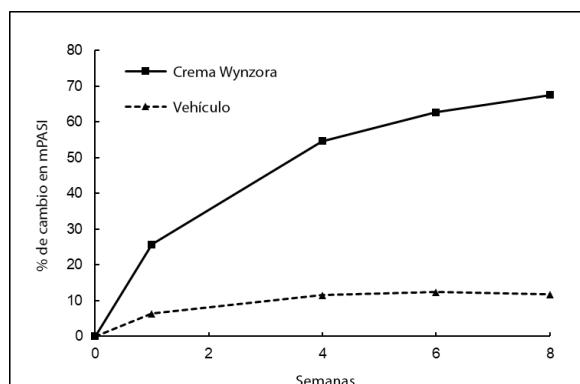
La eficacia del uso de Wyznora una vez al día se investigó en dos ensayos clínicos aleatorizados, ciegos para el investigador, de 8 semanas de duración, en los que se incluyó a 738 sujetos tratados con Wyznora o el vehículo correspondiente, con psoriasis en el cuerpo y el tronco (también en el cuero cabelludo en el ensayo 1) de intensidad leve a moderada, de acuerdo con la Valoración Global del Médico de la gravedad de la enfermedad (Physician's Global Assessment, PGA). La distribución de la gravedad de la enfermedad de los sujetos aleatorizados fue similar en los dos ensayos y fue representativa de la práctica clínica, con la mayoría de los sujetos con enfermedad leve o moderada y el 24 % con enfermedad grave según el área de superficie corporal (más del 10 % del ASC afectada) y más del 12 % con enfermedad grave según el Índice de Gravedad y Extensión de la Psoriasis modificado ($mPASI > 12$) al inicio. Wyznora crema fue eficaz en todos los niveles de gravedad de la enfermedad. El gel de calcipotriol/dipropionato de betametasona se incluyó como comparador activo.

Los resultados de los criterios de valoración principal y secundarios de la eficacia tanto en el ensayo 1 como en el ensayo 2 demostraron que Wyznora tenía una eficacia superior en comparación con el vehículo ($p < 0,0001$) para todos los criterios de valoración confirmatorios de la eficacia en el tratamiento de la psoriasis en el cuerpo y el tronco (Tabla 2). El éxito del tratamiento según la PGA se definió como “blanqueado” o “casi blanqueado” para los pacientes con enfermedad moderada al inicio y “blanqueado” para los pacientes con enfermedad leve al inicio.

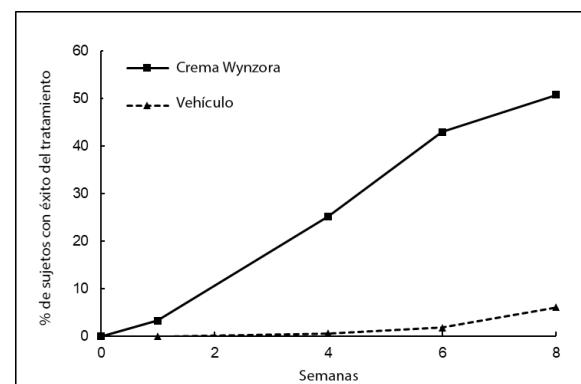
Tabla 2: Eficacia en los ensayos 1 y 2 con Wyznora crema

	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Wyznora crema N = 213	Crema vehículo N = 68	Wyznora crema N = 342	Crema vehículo N = 115
Porcentaje de sujetos con “éxito terapéutico” de acuerdo con la PGA en la semana 8 (IC 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)
Porcentaje medio de reducción del mPASI en la semana 8	67,5	11,7	62,9	22,9
PASI75 en la semana 8 (IC 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)

Figura 1: Resultados de eficacia a lo largo del tiempo en el ensayo 1



Ensayo 1: Cambio porcentual desde el inicio en el



Ensayo 1: Éxito del tratamiento según PGA. Se

mPASI. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento y el vehículo a partir de la semana 1 ($p <0,0001$) y en adelante.

observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento y el vehículo a partir de la semana 4 y en adelante ($p <0,0001$).

Wynzora crema ha demostrado un mayor éxito terapéutico según PGA en la semana 8 en comparación con el gel de calcipotriol/de dipropionato de betametasona de forma estadísticamente significativa.

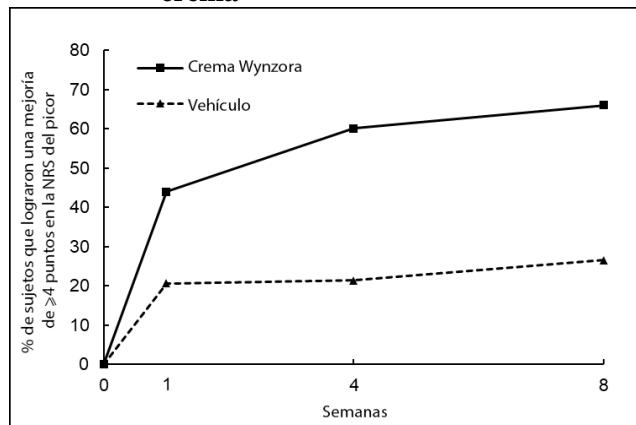
En el ensayo 1 se estudió la eficacia de Wynzora crema en la psoriasis del cuero cabelludo como porcentaje de sujetos con “éxito terapéutico” de acuerdo con la PGA (Tabla 3). La eficacia de Wynzora crema en la psoriasis del cuero cabelludo fue mayor que la del vehículo en la semana 4 y la semana 8 de forma estadísticamente significativa ($p = 0,0051$ y $p = 0,0002$, respectivamente).

Tabla 3: Eficacia de Wynzora crema en la psoriasis del cuero cabelludo en el ensayo 1

	Ensayo 1	
	Wynzora crema N = 112	Crema vehículo N = 38
Porcentaje de sujetos con “éxito terapéutico” de acuerdo con la PGA en la semana 8 (IC 95%)	50,8 (41,4; 60,1)	9,3 (-0,5; 19,1)

En el Ensayo 2, Wynzora crema demostró una reducción superior del picor frente al vehículo definida por al menos una mejora de 4 puntos en el prurito mediante la escala de calificación numérica (numeric rating scale, NRS) desde el inicio hasta la semana 4. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos ($p <0,0001$) a partir de la semana 1 y en adelante.

Figura 2: Mejora en la NRS del picor desde el inicio hasta la semana 4 en el ensayo 2 con Wynzora crema



El efecto de Wynzora crema sobre la calidad de vida se investigó en ambos ensayos. El cuestionario DLQI específico en dermatología, que se relaciona con el grado en que la afección cutánea del sujeto afecta a sus actividades diarias, mostró una mayor mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida, comparando Wynzora crema con el vehículo tanto en la semana 4 ($p <0,0001$) como en la semana 8 ($p <0,0001$).

En los ensayos, los pacientes notificaron una gran comodidad con Wynzora crema utilizando una herramienta de evaluación validada (Escala de conveniencia del tratamiento de la psoriasis), que evalúa los aspectos clave que los pacientes consideran importantes para el tratamiento tópico, como la facilidad de aplicación, la ausencia de sensación grasa, la hidratación y el impacto en la rutina diaria.

Población pediátrica

La supresión del eje HPA se evaluó en 7 sujetos adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis extensa que involucraba el 10,5-16% del área de superficie corporal (incluido el cuero cabelludo). El tratamiento consistió en la aplicación una vez al día de Wynzora crema en el cuerpo y el cuero cabelludo durante un máximo de 8 semanas. La dosis semanal media hasta la semana 8 fue de 27,2 g. No se observó supresión suprarrenal en ningún sujeto (N = 6) después de 4 u 8 semanas de tratamiento (un sujeto tenía un cortisol estimulado por ACTH anormal al inicio del estudio y suspendió el ensayo prematuramente). No hubo cambios en el metabolismo del calcio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la exposición sistémica, ambos principios activos, el calcipotriol y el dipropionato de betametasona, se metabolizan rápida y ampliamente.

La principal vía de excreción de calcipotriol es a través de las heces (ratas y cerdos enanos) y para el dipropionato de betametasona es a través de la orina (ratas y ratones). En ratas, los estudios de distribución tisular con calcipotriol y dipropionato de betametasona radiomarcados, respectivamente, mostraron que el riñón y el hígado tenían el nivel más alto de radioactividad.

Se determinó el grado de absorción percutánea de los dos principios activos tras la aplicación tópica de este medicamento en el ensayo del eje HHA en sujetos con psoriasis vulgar extensa (ver sección 5.1).

Las concentraciones plasmáticas de calcipotriol y dipropionato de betametasona y sus metabolitos principales se midieron después de 4 y 8 semanas de aplicación una vez al día de Wynzora crema.

La media de todos los analitos se encontraba dentro del intervalo de concentración plasmática subnanomolar y en la mayoría de las muestras por debajo o cerca del límite inferior de cuantificación.

Uno de los 27 (3,7 %) sujetos adultos presentó niveles cuantificables de calcipotriol en la semana 4. Para el metabolito principal del calcipotriol, MC1080, 3 de 27 (11,1 %) sujetos presentaron niveles cuantificables en la semana 4. Ninguno de los sujetos presentó niveles cuantificables de calcipotriol ni de MC1080 en la semana 8.

Para el dipropionato de betametasona, hubo 3 sujetos adultos (11,1 %) con niveles cuantificables de dipropionato de betametasona en la semana 4. El principal metabolito del dipropionato de betametasona, el 17-propionato de betametasona (B17P) era cuantificable en 13 sujetos (48,1 %) en la semana 4. Ningún sujeto presentó niveles cuantificables de dipropionato de betametasona en la semana 8, mientras que 7 de 17 (41,2 %) sujetos presentaron niveles cuantificables de B17P en la semana 8.

Población pediátrica

En un estudio que incluyó a 7 pacientes adolescentes (6 proporcionaron datos farmacocinéticos), calcipotriol y su metabolito MC1080 estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación en todas las muestras de plasma en la semana 4. El dipropionato de betametasona estuvo por debajo del límite inferior de cuantificación en todas las muestras de plasma en la semana 4. El metabolito betametasona 17-propionato (B17P), fue cuantificable en 3 de 6 (50%) sujetos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de corticoesteroides en animales han demostrado toxicidad reproductiva (hendidura palatina, malformaciones esqueléticas). En estudios de toxicidad reproductiva con administración oral a largo plazo de corticoesteroides a ratas, se detectaron gestación prolongada y parto prolongado y difícil. Además, se observó una reducción en la supervivencia de la descendencia y el peso corporal, así como aumento de peso corporal. No hubo deterioro de la fertilidad. Se desconoce la relevancia para los seres humanos.

El calcipotriol ha mostrado toxicidad materna y fetal en ratas y conejos cuando se administra por vía oral a dosis de 54 µg/kg/día y 12 µg/kg/día, respectivamente. Las anomalías fetales observadas con toxicidad materna concomitante incluyeron signos indicativos de inmadurez esquelética (osificación incompleta de los huesos púbicos y falanges de las extremidades anteriores, y fontanelas agrandadas) y un aumento de la incidencia de costillas supernumerarias.

La exposición sistémica estimada tras la aplicación tópica de Wynzora crema a pacientes con psoriasis es insignificante en comparación con las concentraciones de calcipotriol evaluadas en los estudios orales *in vivo*, y no existe un riesgo reproductivo apreciable para los seres humanos que reciben exposición terapéutica a Wynzora crema.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según las evaluaciones de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

Un estudio de carcinogenicidad dérmica con calcipotriol en ratones y un estudio de carcinogenicidad oral en ratas no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos.

Los estudios de foto(co)carcinogenicidad en ratones parecen indicar que el calcipotriol puede potenciar el efecto de las radiaciones UV para inducir tumores cutáneos.

Un estudio de carcinogenicidad dérmica en ratones y un estudio de carcinogenicidad oral en ratas no revelaron ningún riesgo especial del dipropionato de betametasona en humanos.

En un estudio de tolerabilidad local en cerdos enanos, Wynzora crema causó irritación cutánea leve o moderada.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Miristato de isopropilo
Parafina líquida
Triglicéridos de cadena media
Isopropanol
Éter laurílico de macrogol
Poloxámero
Hidroxiestearato de macrogolglicerol
Interpolímero de carbómero
Butilhidroxianisol (E320)
Trolamina
Fosfato de sodio dibásico heptahidrato
Dihidrógenofosfato de sodio monohidrato
All-rac- α -tocopherol
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

Después de la primera apertura: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubos de aluminio recubiertos con epoxifeno y con tapón de rosca de polietileno.

Tamaño del envase: Un tubo de 60 g, o envase múltiple de 120 g (un envase con dos tubos de 60 g (2 x 60 g)).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 - Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wynzora 50 microgramos/g + 0,5 mg/g crema: 86088

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/agosto/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>