

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winlevi 10 mg/g crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de crème contient 10 mg de clascotérone.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gramme de crème contient 25 mg d'alcool cétyle et 250 mg de propylène glycol (E1520).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème

Crème blanche à presque blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Winlevi est indiqué dans le traitement de l'acné vulgaire.

Adolescents (de 12 à < 18 ans)

Winlevi est indiqué dans le traitement de l'acné vulgaire du visage.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'acné vulgaire.

Posologie

Une fine couche de crème uniforme doit être appliquée sur la zone affectée, deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, avec un espace de huit heures minimum entre chaque application.

Deux (2) noisettes de crème (correspondant à approximativement 1 g de crème) couvrent une surface d'environ 28 x 22 cm (environ 600 cm² de peau, ce qui correspond à la surface moyenne du visage).

Adultes

La dose journalière totale ne doit pas dépasser dix (10) noisettes de crème (correspondant à environ 5 g de crème de clascotérone 10 mg/g). La crème peut être appliquée sur le visage, la poitrine et le dos.

Adolescents (de 12 à < 18 ans)

La dose journalière totale ne doit pas dépasser quatre (4) noisettes de crème (correspondant à environ 2 g de crème de clascotérone 10 mg/g). La crème doit être appliquée uniquement sur le visage. Il ne faut pas utiliser plus de 60 g par mois (ce qui correspond à un tube de 60 g ou deux tubes de 30 g).

Chez les adultes et les adolescents, afin d'obtenir un effet thérapeutique, il est recommandé de traiter pendant trois mois. Après trois mois de traitement, il est recommandé de faire évaluer l'amélioration continue du patient par un médecin. Ultérieurement, des évaluations régulières tous les trois mois de la peau et de l'état du patient devront déterminer s'il est nécessaire de continuer à utiliser le produit, en prenant en compte l'état de la maladie et le profil de sécurité du traitement.

Chez les adolescents, le médecin peut décider d'effectuer la première visite d'évaluation avant trois mois, en fonction de l'observance au traitement par le patient et/ou de problèmes de sécurité (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Étant donné la très faible absorption systémique du traitement, aucun ajustement de la dose ou considération spéciale n'a été anticipé pour ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Il n'existe pas de données cliniques sur les patients âgés de 65 ans et plus. L'utilisation de Winlevi n'est pas recommandée pour les patients âgés de 65 ans et plus.

Population pédiatrique

Enfants âgés de 9 à < 12 ans

La sécurité et l'efficacité de Winlevi chez les enfants âgés de 9 à < 12 ans n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1, mais aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

Enfants âgés de moins de 9 ans

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Winlevi chez les enfants âgés de moins de 9 ans pour le traitement de l'acné vulgaire.

Mode d'administration

Winlevi est destiné à une utilisation par voie cutanée uniquement.

Les zones affectées doivent être propres et sèches avant application. Winlevi ne doit pas être appliqué sur des coupures, des abrasions, une peau eczémateuse ou brûlée par le soleil. La crème doit être appliquée sans l'ajout d'un pansement occlusif pour éviter d'accroître le risque d'effets indésirables systémiques (voir rubrique 4.4).

Les autres médicaments cutanés utilisés pour traiter d'autres affections sur les mêmes zones de peau doivent être appliqués au minimum deux (2) heures avant ou après l'application de Winlevi. Ceci est aussi valable pour l'utilisation d'écran solaire ou d'émollients.

Il faut expliquer au patient d'appliquer une fine couche uniforme de Winlevi sur les zones affectées, de masser doucement en évitant le contact avec les yeux, les paupières, les lèvres et les narines, puis de se laver les mains après application.

La crème doit être appliquée sur l'intégralité de la zone affectée et pas seulement sur les lésions acnéiques.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS)

Dans un essai clinique de phase II dédié mené chez des adultes et des adolescents âgés de 12 à < 18 ans, les signes de suppression de l'axe HHS se sont limités aux évaluations de laboratoire (stimulation des taux de cortisol par l'hormone adrénocorticotrope [ACTH], voir rubrique 5.1) ; aucun autre signe clinique, symptôme ou réaction endocrinienne indésirable liée n'a été associé à de tels résultats de laboratoire. Cette suppression de l'axe HHS, identifiée par les données de laboratoire, s'est résolue d'elle-même sans séquelle après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Les facteurs augmentant l'absorption systémique (par exemple une utilisation sur de grandes surfaces, une utilisation prolongée et l'utilisation de pansements occlusifs) doivent être évités (voir rubrique 4.2).

Les symptômes typiques d'une suppression de l'axe HHS incluent de la fatigue, une perte de poids, une réduction de l'appétit, une pression artérielle basse, une hypoglycémie, des nausées, de la diarrhée, des vomissements ou des douleurs abdominales (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler à leur médecin toute apparition de symptômes de suppression de l'axe HHS. En cas de suspicion d'insuffisance surrénale, les taux matinaux de cortisol sérique peuvent être mesurés et le patient peut être orienté vers un endocrinologue pour une évaluation ; le traitement doit être arrêté si une suppression de l'axe HHS est confirmée.

Adolescents (de 12 à < 18 ans)

La population pédiatrique peut présenter un risque accru de suppression de l'axe HHS. Dans l'étude de phase II dédiée évaluant le potentiel de la crème de clascotérone à provoquer une suppression de l'axe HHS, des preuves biologiques de suppression de l'axe HHS ont été observées plus fréquemment chez les adolescents que chez les adultes (voir rubrique 5.1). Afin de réduire l'absorption systémique, l'utilisation chez les adolescents doit être limitée au visage uniquement (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées locales

Ce médicament peut provoquer des irritations locales (telles que érythème, prurit, desquamation/sécheresse cutanée, picotements/sensations de brûlure), généralement d'intensité minime ou légère (voir rubrique 4.8). Il convient de faire preuve de prudence lors de l'application sur des zones sensibles de la peau, telles que le cou : si une réaction cutanée localisée survient dans une zone sensible, l'arrêt du traitement doit être envisagé ; des émollients peuvent être appliqués au minimum deux (2) heures avant ou après l'application de ce médicament (voir rubrique 4.2).

Les irritations locales pourraient s'aggraver en cas d'utilisation concomitante de médicaments anti-acnéiques cutanés. Les traitements concomitants avec d'autres médicaments anti-acnéiques cutanés ou d'autres produits (à savoir, des savons et produits nettoyants abrasifs ou médicamenteux, des savons et

cosmétiques ayant un puissant effet asséchant et des produits à forte concentration d'alcool, d'astringents, d'épices ou de citron vert) doivent être utilisés avec prudence, et appliqués au minimum deux (2) heures avant ou après l'application de ce médicament.

Il convient d'éviter l'application de la crème sur une peau abrasée, eczémateuse ou chez les patients présentant des affections inflammatoires de la peau qui pourraient coexister avec de l'acné vulgaire, par ex., rosacée ou dermatite périorale.

Il convient d'éviter l'application de produits cosmétiques nettoyants astringents et d'agents asséchants ou irritants (tels que des produits contenant du parfum ou de l'alcool).

Chez les patients dont la peau a été sujette à des procédures telles que l'épilation, les peelings chimiques, la dermabrasion ou le resurfaçage au laser, la peau doit d'abord cicatriser avant qu'une application soit envisagée.

L'utilisation concomitante avec une thérapie photodynamique n'est pas recommandée. Le traitement par ce médicament doit être interrompu avant le début d'une thérapie photodynamique.

Exposition accidentelle des muqueuses

Il convient d'éviter une application de crème accidentelle dans les yeux, la bouche ou d'autres muqueuses. En cas de contact avec les muqueuses, la zone doit être rincée abondamment à l'eau.

Effet rebond

L'effet rebond (à savoir, une exacerbation de l'acné vulgaire) suite à l'arrêt du traitement n'a pas été évalué lors des études cliniques. Un effet rebond a été signalé pour des composés structurellement apparentés à la clascotérone (c'est-à-dire pour les corticoïdes topiques) et ne peut pas être exclu pour ce médicament. En cas de récidive d'acné vulgaire dans les jours ou semaines suivant une cure de traitement avec ce médicament, une réaction de sevrage doit être suspectée. Une nouvelle application doit être réalisée avec prudence et un avis médical est recommandé dans une telle situation, ou d'autres traitements doivent être envisagés.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 10 jours après la dernière dose (voir rubrique 4.6). Le statut de grossesse doit être vérifié avant d'instaurer un traitement par ce médicament chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.6).

Matériel éducationnel

Du matériel éducationnel concernant ces précautions est disponible pour les professionnels de santé et les patients (ou leurs parents/aidants). Une carte patiente est fournie avec l'emballage de ce médicament.

Excipient(s) à effet notoire :

Alcool cétylique

Ce médicament contient 25 mg d'alcool cétylique par gramme. L'alcool cétylique peut entraîner des réactions cutanées locales (par ex., une dermatite de contact).

Propylène glycol

Ce médicament contient également 250 mg de propylène glycol par gramme. Le propylène glycol peut entraîner une irritation cutanée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée. L'utilisation de la crème de clascotérone en même temps que d'autres médicaments cutanés n'a pas été évaluée (voir rubrique 4.2).

Étant donné que l'exposition systémique à la clascotérone et à son métabolite principal, le cortexolone, après application cutanée est négligeable, aucune interaction avec des traitements systémiques n'est attendue, toutefois, il est recommandé de faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments glucocorticoïdes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 10 jours après la dernière dose.

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée. Par conséquent, une interaction avec une contraception hormonale ne peut pas être exclue. Le statut de grossesse doit être vérifié avant d'instaurer un traitement par clascotérone chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Il n'existe pas ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la clascotérone par voie cutanée chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction suite à une administration sous-cutanée (voir rubrique 5.3). Bien que l'exposition systémique à la clascotérone et à son métabolite principal, le cortexolone, par voie cutanée soit négligeable, il pourrait y avoir des facteurs individuels (par exemple, une utilisation sur de grandes surfaces, une utilisation prolongée) qui contribuerait à augmenter l'absorption systémique. D'après les études effectuées chez l'animal et en raison de son mécanisme d'action (inhibition des récepteurs aux androgènes), la clascotérone peut être dangereux pour le fœtus. Ce médicament est contre indiqué pendant la grossesse (voir la rubrique 4.3).

La patiente doit être informée et comprendre les risques liés à l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la clascotérone et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant l'allaitement ou l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec ce médicament.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de la clascotérone sur la fertilité masculine ou féminine. Les résultats provenant des études effectuées chez l'animal suite à une administration sous-cutanée n'ont montré aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Winlevi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions cutanées locales telles que : érythème (11,5 %), desquamation/sécheresse cutanée (10,0 %), prurit (7,4 %) et picotements/sensations de brûlure (4,0 %). Ces réactions étaient généralement spontanément résolutives et disparaissaient pendant l'utilisation de ce médicament.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables signalées pour la clascotérone par voie cutanée chez les patients adultes et adolescents (de 12 à < 18 ans), y compris dans les essais cliniques et après sa commercialisation, sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous, selon la classification de systèmes d'organes MedDRA.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables chez les patients adultes et adolescents (de 12 à < 18 ans)

Classification Système organe	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Folliculite au site d'application	Rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné Dermite de contact	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'application Sécheresse au site d'application Érythème au site d'application Hypertrichose au site d'application	Fréquent
Investigations	Test de stimulation à l'hormone adrénocorticotrope [ACTH] anormal*	Fréquent

* évalué dans l'étude de phase II dédiée à des doses suprapharmacologiques, voir la rubrique ci-dessous.

Description des effets indésirables spécifiques

Test de stimulation à l'ACTH anormal

Des résultats de laboratoire ont mis en évidence dans l'étude de phase II dédiée une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) (c'est-à-dire une diminution des taux sériques de cortisol 30 minutes après la stimulation à l'ACTH) chez 1/20 (5 %) des patients adultes et 2/22 (9 %) des patients adolescents en cas d'utilisation maximale sur l'ensemble du visage, les épaules, le haut du torse et le haut du dos des patients acnéiques, correspondant à une dose journalière moyenne de 11,3 g (adultes) et 9,3 g (adolescents). Aucun signe ou symptôme clinique de suppression de la fonction surrénale n'a été observé. Les résultats des analyses de laboratoire sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement en 4 semaines (voir rubrique 4.4).

Si une suppression de l'axe HHS survient, un arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Parmi les 444 patients âgés de 12 à < 18 ans recrutés dans les études de phase II et de phase III contrôlées par placebo pour le traitement de l'acné vulgaire et exposés à la crème de clascotérone, l'incidence globale des effets indésirables était de 4/444 (0,9 %).

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables jusqu'à la semaine 12 étaient semblables à ceux observés chez les adultes, comme indiqué dans le Tableau 1, qui couvre les deux populations.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage avec Winlevi.

Dans l'étude clinique de phase II dédiée, une quantité moyenne quotidienne de 11,3 g et 9,3 g de crème de clascotérone 10 mg/g a été administrée pendant 2 semaines à 20 patients adultes et 22 patients adolescents, respectivement, entraînant une suppression de l'axe HHS d'après des analyses biologiques chez 5 % des adultes et 9 % des adolescents, respectivement.

En cas de surdosage, Winlevi doit être arrêté et le patient doit faire l'objet d'une surveillance pour détecter l'apparition éventuelle de tout signe ou symptôme de suppression de l'axe HHS.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations anti-acnéiques, autres préparations anti-acnéiques à usage topique, Code ATC : D10AX06

Mécanisme d'action

La clascotérone est un inhibiteur du récepteur des androgènes. Des études *in vitro* ont montré qu'elle neutralise fortement les effets des androgènes dans les sébocytes humains primaires afin de réduire la production et l'accumulation de sébum et de médiateurs inflammatoires qui sont des facteurs bien connus de la pathogenèse de l'acné vulgaire.

Effets pharmacodynamiques

Suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS)

Lors de l'étude de phase II 171-7151-202 dédiée visant à évaluer les effets potentiels de la crème de clascotérone 10 mg/g sur l'axe HHS et la pharmacocinétique chez les adultes et adolescents atteints d'acné vulgaire, la suppression de l'axe HHS a été évaluée chez des adultes (n=20) et adolescents âgés de plus de 12 ans (n=22) suite à une application de doses suprathérapeutiques de crème de clascotérone avec une quantité moyenne quotidienne de 11,3 g chez les adultes et 9,3 g chez les adolescents pendant 2 semaines (voir rubrique 5.2). La suppression de l'axe HHS, indiquée par un taux sérique de cortisol ≤ 18 µg/dL 30 minutes après stimulation, a été observée chez 1/20 (5 %) des patients adultes et 2/22 (9 %) des patients adolescents au jour 14. Tous les patients ont vu la fonction de leur axe HHS revenir à la normale lors du suivi effectué 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Électrophysiologie cardiaque

À une dose environ 9 fois supérieure à la dose de traitement maximale pour les adultes (5 g/jour de crème), la clascotérone ne prolonge pas l'intervalle QT de façon cliniquement significative.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de la crème de clascotérone 10 mg/g appliquée deux fois par jour pendant 12 semaines pour le traitement de l'acné vulgaire ont été évaluées dans deux essais cliniques de phase III de design identique, multicentriques, randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo (essais CB-03-01/25 et CB-03-01/26) recrutant au total 1 440 patients présentant de l'acné vulgaire du visage. Les patients recrutés dans ces essais présentaient de l'acné vulgaire du visage modérée ou sévère (score de 3 ou 4) d'après l'évaluation globale par l'investigateur (Investigator Global Assessment [IGA]), 30 à 75 lésions inflammatoires (papules, pustules et nodules) et 30 à 100 lésions non inflammatoires (comédons ouverts et fermés).

Parmi ces 1 440 patients randomisés, 19 (1,3 %) étaient âgés de 9 à 11 ans, 641 (44,5 %) étaient âgés de 12 à 17 ans et 780 (54,2 %) étaient âgés de 18 ans et plus. Parmi les adultes et les adolescents, 62 % des patients étaient des femmes, et 91 % étaient de type caucasien. À l'inclusion, les patients avaient un nombre de lésions inflammatoires moyen de 42,4 et un nombre de lésions non inflammatoires moyen de 61,4. Environ 83 % des patients avaient un score IGA de 3.

L'efficacité a été évaluée par trois co-critères d'évaluation principaux : la proportion de patients dans chaque bras de traitement parvenant à un résultat positif à la semaine 12 (le résultat positif étant défini par un score IGA de 0 [absence de lésions] ou de 1 [quasi-absence de lésions] ET une réduction d'au moins 2 points dans le score IGA par rapport à l'inclusion), la variation absolue du nombre de lésions non inflammatoires dans chaque bras de traitement à la semaine 12 par rapport à l'inclusion, et la variation absolue du nombre de lésions inflammatoires dans chaque bras de traitement à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Adultes et adolescents âgés de 12 à < 18 ans

Le taux de résultats positifs d'après l'IGA, la réduction moyenne absolue et la réduction moyenne en pourcentage du nombre de lésions acnéiques après 12 semaines de traitement chez des patients âgés de 12 ans et plus sont présentés dans le Tableau .

Tableau 2 : Efficacité clinique de la crème de clascotérone 10 mg/g chez des patients adultes et adolescents présentant de l'acné vulgaire du visage à la semaine 12

	Étude CB-03-01/25		Étude CB-03-01/26	
	Crème de clascotérone N = 342	Crème placebo N = 350	Crème de clascotérone N = 367	Crème placebo N = 362
Résultat positif d'après l'IGA ^a	18,8 %	8,7 %	20,9 %	6,6 %
Différence par rapport au placebo		10,1 %		14,3 %
(IC à 95 %)		(4,1 %, 16,0 %)		(8,9 %, 19,7 %)
Nombre de lésions non inflammatoires				
Réduction moyenne absolue	20,4	13,0	19,5	10,8
Différence par rapport au placebo		7,3		8,7
(IC à 95 %)		(3,5, 11,1)		(4,5, 12,4)

	Étude CB-03-01/25		Étude CB-03-01/26	
	Crème de clascotérone N = 342	Crème placebo N = 350	Crème de clascotérone N = 367	Crème placebo N = 362
Réduction moyenne en pourcentage	32,6 %	21,8 %	29,6 %	15,7 %
<i>Différence par rapport au placebo</i>	10,8 %		13,8 %	
(IC à 95 %)	(3,9 %, 17,6 %)		(7,5 %, 20,1 %)	
Nombre de lésions inflammatoires				
Réduction moyenne absolue	19,3	15,4	20,1	12,6
<i>Différence par rapport au placebo</i>	3,9		7,5	
(IC à 95 %)	(1,3, 6,5)		(5,2, 9,9)	
Réduction moyenne en pourcentage	44,6 %	36,3 %	47,1 %	29,7 %
<i>Différence par rapport au placebo</i>	8,3 %		17,5 %	
(IC à 95 %)	(2,2 %, 14,4 %)		(11,8 %, 23,1 %)	

^a Le résultat positif d'après l'évaluation globale par l'investigateur (Investigator Global Assessment [IGA]) est défini par un score de 0 (absence de lésions) ou 1 (quasi-absence de lésions) et une réduction d'au moins 2 points dans le score IGA par rapport à l'inclusion.

Parmi les 641 patients âgés de 12 à < 18 ans participant à des études de phase III contrôlées par placebo pour le traitement de l'acné vulgaire du visage, 316 et 325 patients ont été randomisés respectivement pour recevoir la crème de clascotérone et le placebo.

La crème de clascotérone était supérieure au placebo dans les trois co-critères d'évaluation principaux : le taux de résultats positifs d'après l'IGA à la semaine 12 (14,9 % contre 3,7 %, respectivement ; rapport de cotes ajusté [IC à 95 %] : 4,3 [2,2 ; 8,4] ; valeur p : < 0,0001), la variation absolue du nombre de lésions non inflammatoires à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (-17,6 contre -11,4, respectivement ; différence de la moyenne des moindres carrés [IC à 95 %] : -6,2 [-10,6 ; -1,9] ; valeur p : 0,0050) et la variation absolue du nombre de lésions inflammatoires à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (-17,9 contre -12,5, respectivement ; différence de la moyenne des moindres carrés [IC à 95 %] : -5,4 [-8,2 ; -2,7] ; valeur p : 0,0001).

Enfants âgés de 9 à < 12 ans

Parmi les 19 patients âgés de 9 à 11 ans participant à des études de phase III contrôlées par placebo pour le traitement de l'acné vulgaire du visage, 13 et 6 patients ont été randomisés respectivement pour recevoir la crème de clascotérone et le placebo.

Aucune différence statistiquement significative entre la crème de clascotérone et le placebo n'a été observée pour aucun des trois co-critères d'évaluation principaux : le taux de résultats positifs d'après l'IGA à la semaine 12 (15,4 % contre 18,0 %, respectivement ; rapport de cotes ajusté [IC à 95 %] : 0,8 [0,1 ; 11,8] ; valeur p : 0,8903), la variation absolue du nombre de lésions non inflammatoires à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (7,3 contre -23,4, respectivement ; différence de la moyenne des moindres carrés [IC à 95 %] : 30,8 [-17,9 ; 79,4] ; valeur p : 0,2155) et la variation absolue du nombre de lésions inflammatoires à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (-20,6 contre -26,3 ; différence de la moyenne des moindres carrés [IC à 95 %] : 5,7 [-2,5 ; 13,9] ; valeur p : 0,1719).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adultes

Absorption

Après des administrations cutanées répétées, pendant une période maximale de 6 semaines consécutives, de 4 à 12 g une fois par jour de crème de clascotérone 10 mg/g chez des adultes sains et des patients adultes présentant de l'acné vulgaire, l'exposition systémique était de moins de 1 % de la dose totale administrée.

Aucune corrélation entre les taux sanguins et les réactions indésirables n'a pu être établie.

Après le traitement cutané par clascotérone pendant 2 semaines à une dose moyenne d'environ 6 g appliquée deux fois par jour (12 g par jour de crème) chez des patients adultes présentant de l'acné vulgaire modérée à sévère (n=20), les concentrations systémiques en clascotérone ont atteint l'état d'équilibre au jour 5. Au jour 14, l'écart-type moyen des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) était de $4,5 \pm 2,9$ ng/mL, l'écart-type moyen de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps lors de l'intervalle d'administration (ASCc) était de $37,1 \pm 22,3$ h*ng/mL et l'écart-type moyen de la concentration plasmatique moyenne (C_{moy}) était de $3,1 \pm 1,9$ ng/mL.

Distribution

Lors d'études *in vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques de la clascotérone était de 84 à 89 %, et était indépendante des concentrations.

Biotransformation

Suite au traitement cutané par clascotérone, les concentrations plasmatiques en cortexolone, le métabolite principal de la clascotérone, étaient détectables et généralement en dessous ou proche de la limite inférieure de quantification (0,5 ng/mL) chez des patients présentant de l'acné vulgaire.

Élimination

L'excrétion de la clascotérone n'a pas été entièrement caractérisée chez l'Homme. En raison de la biodisponibilité systémique relativement faible de la clascotérone, les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été évalués.

Adolescents

Chez les patients adolescents âgés de 12 à < 18 ans et présentant de l'acné vulgaire (n=22), après 2 semaines de traitement avec une dose moyenne d'environ 4 g de crème de clascotérone 10 mg/g appliquée deux fois par jour (8 g/jour), les concentrations en clascotérone à l'état d'équilibre ont été atteintes au jour 14. L'exposition systémique à la clascotérone était similaire à celle observée chez les patients adultes traités avec 6 g deux fois par jour.

Patients âgés

Les études cliniques sur la crème de clascotérone n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes.

Études *in vitro*

Enzymes CYP

La clascotérone a inhibé les enzymes CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 à une concentration inhibitrice médiane IC_{50} d'une valeur > 40 µM. Jusqu'à 30 µM, la clascotérone n'a pas

provoqué l'induction des enzymes CYP 1A2, 2B6 ou 3A4. Ces résultats suggèrent que la clascotérone n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la PK des substances métabolisées par les enzymes CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et des études de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les résultats au test d'Ames *in vitro* étaient négatifs pour la clascotérone, et la clascotérone s'est avérée aneugène lors d'un test *in vitro* sur les micronoyaux de lymphocytes humains avec un seuil de 50 µg/mL, >10 000 fois supérieur à la Cmax clinique atteinte avec des doses suprathérapeutiques.

In vivo, chez des rats mâles après double administration sous-cutanée jusqu'à 2 000 mg/kg, la clascotérone était clastogène dans le test de micronoyaux, ce qui correspond à une marge de sécurité supérieure à 100 calculée sur la base de l'animal par rapport à la Cmax et l'ASC cliniques.

La clascotérone n'était pas cancérogène après une administration topique quotidienne de 0,1, 1 ou 5 mg/mL de crème (1 mg/g, 10 mg/g ou 50 mg/g) lors d'une étude de cancérogénicité de 2 ans chez les rats. Une augmentation statistiquement significative d'adénome sébacé bénin au site d'application topique a été observée uniquement chez les mâles traités par la crème de clascotérone 50 mg/g, la plus haute concentration. Une augmentation de l'incidence de résultats non-néoplasiques d'atrophie cutanée et sous-cutanée au site d'application a été signalée chez les mâles et les femelles traitées par crème de clascotérone 10 mg/g et 50 mg/g.

Dans une étude de fertilité et développement embryonnaire précoce chez le rat, aucun effet n'a été observé sur la fertilité à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 12,5 mg/kg/jour ; une augmentation des pertes embryonnaires avant la nidation et des modifications du nombre de spermatozoïdes ont été observées à ce niveau de dose mais pas à 2,5 mg/kg/jour (4,7 à 8,0 fois le niveau d'exposition chez l'homme d'après la comparaison avec l'ASC).

Dans une étude de développement embryo-fœtal menée chez le rat à des doses sous-cutanées de 1, 5, ou 25 mg/kg/jour, des malformations associées à la clascotérone ont été observées à toutes les doses, sans être associées à une dose particulière : une omphalocèle a été observée chez un seul fœtus à chaque niveau de dose et des malformations externes et viscérales (dilatation sévère des ventricules cérébraux latéraux et du troisième ventricule cérébral ; fœtus à la peau fine, de petite taille et à la langue proéminente) ont été observées chez deux autres fœtus à une dose de 1 mg/kg/jour (2,5 fois le niveau d'exposition chez l'homme, d'après la comparaison avec l'ASC).

Chez les lapins, une augmentation des pertes et des résorptions après la nidation ont été observées à une dose sous-cutanée de 1,5 mg/kg/jour, tandis qu'aucun effet associé au traitement n'a été observé sur le développement embryo-fœtal à des doses allant jusqu'à 0,4 mg/kg/jour (3,7 fois le niveau d'exposition chez l'homme d'après la comparaison avec l'ASC). Dans une étude de développement pré et postnatal chez le rat, aucune toxicité significative sur le développement n'a été observée à des doses sous-cutanées allant jusqu'à 12,5 mg/kg/jour.

Évaluation du risque environnemental

D'après son mécanisme d'action endocrinien, la clascotérone pourrait présenter un risque à un ou plusieurs milieux, en particulier le milieu aquatique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool cétylique

Acide citrique monohydraté (E330) (pour l'ajustement du pH)
Monostéarate de glycérol 40-55 Type I
Paraffine liquide
Polysorbate 80
Propylène glycol (E1520)
Eau purifiée
Édétate disodique
all-*rac*- α -tocophérol (E307)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Éliminer tout produit non utilisé 1 mois après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant délivrance : à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)

Une fois délivré au patient : avant ouverture, à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Après la première ouverture, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium, avec surface interne recouverte d'une résine époxy et bouchon à vis en polypropylène.

Tailles des emballages : tubes de 10 g, 30 g ou 60 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament pourrait présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cassiopea S.p.A.
Via C. Colombo, 1
Lainate, 20045
Milan
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1927/001
EU/1/25/1927/002
EU/1/25/1927/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Cosmo S.p.A.
Via C. Colombo 1,
20045 Lainate,
Milan, Italie.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir l'Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7 de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments. Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Winlevi dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de diffusion et tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit veiller à ce que, dans chaque État membre où Winlevi est commercialisé, tous les professionnels de santé, patients/soignants susceptibles de prescrire ou utiliser Winlevi aient accès/reçoivent le matériel éducatif suivant :

Liste de vérification pour les professionnels de santé

La liste de vérification pour les professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :

- Suppression de l'axe HHS :
 - Fournir des instructions claires sur l'utilisation correcte de Winlevi (dose, schéma posologique et site d'application pour les adultes et les adolescents, respectivement)
 - Informer les patients du risque de suppression de l'axe HHS et leur donner des conseils sur les signes et symptômes évocateurs de cette affection
 - Surveiller l'observance par le patient des recommandations d'utilisation correcte lors des visites de suivi
 - Envisager de mesurer les taux matinaux de cortisol sérique si une suppression de l'axe HHS est suspectée et d'orienter le patient vers un endocrinologue pour une évaluation. Le traitement doit être arrêté si une suppression de l'axe HHS est confirmée
- Toxicité reproductive :
 - Informer les patients des contre-indications pendant la grossesse en raison du risque de lésions fœtales et de malformations congénitales potentielles
 - Vérifier le statut de grossesse avant l'instauration du traitement
 - Donner des conseils sur la contraception pendant le traitement par Winlevi, en recommandant une méthode de contraception efficace
 - Recommander la poursuite de la contraception pendant au moins 10 jours après la dernière administration

Carte patiente (fournie dans chaque emballage de médicament)

La carte patiente doit contenir les éléments clés suivants :

- Informer les patientes des contre-indications pendant la grossesse en raison du risque de lésions fœtales et de malformations congénitales potentielles
- Vérifier le statut de grossesse avant l'instauration du traitement
- Donner des conseils sur la contraception pendant le traitement par Winlevi, en recommandant une méthode de contraception efficace
- Recommander la poursuite de la contraception pendant au moins 10 jours après la dernière administration

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Winlevi 10 mg/g crème
clascotérone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gramme de crème contient 10 mg de clascotérone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Alcool cétylique, acide citrique monohydraté (E330), monostéarate de glycérol 40-55 Type I, paraffine liquide, polysorbate 80, propylène glycol (E1520), eau purifiée, édétate disodique, all-*rac*- α -tocophérol (E307).

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**Crème**

- 1 tube (10 g)
- 1 tube (30 g)
- 1 tube (60 g)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Après ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cassiopea S.p.A.

Lainate, 20045

Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1927/001 tube de 10 g

EU/1/25/1927/002 tube de 30 g

EU/1/25/1927/003 tube de 60 g

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Winlevi

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**TUBE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Winlevi 10 mg/g crème
clascotérone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gramme de crème contient 10 mg de clascotérone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Alcool cétylique, acide citrique monohydraté (E330), monostéarate de glycérol 40-55 Type I, paraffine liquide, polysorbate 80, propylène glycol (E1520), eau purifiée, édétate disodique, all-*rac*- α -tocophérol (E307).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Crème

30 g

60 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Après ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1927/002 tube de 30 g
EU/1/25/1927/003 tube de 60 g

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TUBE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Winlevi 10 mg/g crème

clascotérone

Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 g

6. AUTRE

Cassiopea S.p.A.

CARTE PATIENTE

Ouvrez ici pour la carte patiente

Carte patiente pour Winlevi – Pour les femmes et les filles en âge de procréer

Contraception et prévention de la grossesse

Ce que vous devez savoir

- Winlevi est un médicament pour l'acné vulgaire.
- Winlevi peut être dangereux pour un enfant à naître s'il est utilisé pendant la grossesse.

Ce que vous devez faire

- Lire attentivement la notice avant utilisation.
- Vous assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer à utiliser ce médicament.
- Utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par Winlevi et pendant au moins 10 jours après votre dernière application de Winlevi. Votre médecin vous conseillera sur la méthode la plus adaptée à votre cas.
- Si vous pensez que vous êtes enceinte, arrêtez d'utiliser Winlevi et parlez à votre médecin.

Conserver cette carte pendant au moins 10 jours après l'arrêt du traitement.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Winlevi 10 mg/g crème clascotérone

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- * Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- * Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- * Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- * Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Winlevi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Winlevi
3. Comment utiliser Winlevi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Winlevi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Winlevi et dans quels cas est-il utilisé

Winlevi contient la substance active clascotérone qui appartient à un groupe de médicaments appelés « préparations anti-acnéiques ».

La crème Winlevi est un médicament utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour traiter l'acné vulgaire. L'acné vulgaire est une affection de la peau courante qui entraîne l'apparition de boutons, de points noirs et de points blancs sur le visage, la poitrine et le dos. Chez les adolescents, l'utilisation doit être limitée uniquement au visage.

La substance active de Winlevi, la clascotérone, bloque les récepteurs des androgènes (un type de protéine qui se lie à des hormones appelées androgènes). Elle neutralise également les effets des androgènes dans les glandes sébacées (petites glandes de la peau qui produisent une substance huileuse appelée sébum), ce qui améliore l'acné vulgaire.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Winlevi

N'utilisez jamais Winlevi

- si vous êtes allergique à la clascotérone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte.

Avertissements et précautions

- * Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Winlevi. Votre médecin doit initier et superviser le traitement.
- * Winlevi est un médicament destiné à un usage externe uniquement. Il doit être appliqué uniquement sur la peau.
- * Ne prenez pas plus de Winlevi que la dose prescrite.

- * Les adolescents doivent appliquer la crème uniquement sur le visage.
 - * Winlevi peut entraîner des irritations (par exemple, sécheresse cutanée, rougeurs, démangeaisons ou picotements/sensations de brûlures). Dans la plupart des cas, elles sont d'intensité minime ou légère.
 - * Faites preuve de prudence en appliquant ce médicament sur des zones sensibles de la peau, telles que le cou. Si une réaction dans une zone sensible survient, votre médecin peut vous demander d'arrêter le traitement. Vous pouvez aussi appliquer des émollients au moins 2 heures avant ou après l'application de Winlevi.
 - * N'appliquez pas Winlevi sur des coupures, des abrasions, une peau eczémateuse, un coup de soleil ou sur des zones atteintes par des affections cutanées inflammatoires pouvant coexister avec de l'acné vulgaire (telles que, par exemple, des rougeurs sur votre visage ou une éruption cutanée autour de votre bouche).
 - * N'utilisez pas ce médicament en même temps qu'une thérapie photodynamique. Votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre ce médicament avant de commencer une thérapie photodynamique.
 - * Ne couvrez pas les zones affectées avec des pansements ou des bandages, car cela augmente les risques de présenter des effets indésirables.
 - * Évitez d'utiliser ce médicament sur une peau qui a été exposée à d'autres traitements, y compris des traitements cosmétiques (tels qu'une crème dépilatoire, des peelings chimiques, un traitement par dermabrasion ou surfaçage au laser) jusqu'à ce que la peau ait cicatrisé.
 - * Lavez vos mains après avoir appliqué la crème.
 - * Évitez le contact de ce médicament avec vos yeux, vos lèvres, votre bouche, les coins de votre nez ou toute muqueuse dans le nez ou l'intérieur de vos lèvres. En cas de contact accidentel avec ces zones, rincez abondamment à l'eau.
 - * Évitez d'utiliser ce médicament en même temps que d'autres médicaments anti-acnéiques par voie cutanée. L'utilisation simultanée de plusieurs médicaments anti-acnéiques pourrait provoquer plus d'irritations. Si un traitement par plusieurs médicaments anti-acnéiques est requis, ces autres médicaments doivent être appliqués ou pris au moins 2 heures avant ou après l'application de Winlevi.
 - * Évitez d'utiliser des produits pour la peau qui pourraient l'assécher ou l'irriter.
 - * Vous pouvez présenter une suppression de la fonction surrénale (activité réduite des glandes surrénales, qui produisent du cortisol), qui est un effet indésirable de Winlevi, pendant le traitement. Si vous utilisez Winlevi sur de grandes surfaces de votre peau pendant une période prolongée ou si vous couvrez cette surface d'un pansement ou d'un bandage, cela peut augmenter le risque de développer une suppression de la fonction surrénale. Si vous développez un ou plusieurs des symptômes suivants, qui n'ont pas d'explication et ne s'améliorent pas, cela peut indiquer une suppression de la fonction surrénale, et vous devrez contacter votre médecin immédiatement :
 - * sensation de fatigue,
 - * perte de poids,
 - * réduction de l'appétit,
 - * pression artérielle basse,
 - * nausées (envie de vomir),
 - * diarrhée,
 - * vomissements,
 - * douleurs abdominales (au ventre),
 - * faible taux de glucose dans le sang (hypoglycémie),
- Votre médecin peut envisager de mesurer votre taux de cortisol dans le sang et de vous orienter vers un endocrinologue en présence de signes ou de symptômes suggérant une suppression de la fonction surrénale.
- * Votre médecin surveillera votre état et pourra interrompre ou modifier le traitement si nécessaire. Il est important d'effectuer des suivis réguliers, en particulier en cas d'utilisation à long terme.

Si vous présentez une rechute (aggravation) de l'acné vulgaire dans les zones précédemment traitées dans les jours ou semaines suivant l'interruption du traitement, cela pourrait être une exacerbation de

l'acné vulgaire causée par le produit (effet rebond). Ne traitez pas cette zone à nouveau sans consulter d'abord un médecin.

Si vous avez un doute au sujet des avertissements et précautions, vous devriez en parler avec votre médecin.

Enfants et adolescents

Ce médicament est réservé aux adolescents âgés de 12 ans et plus. Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 12 ans, car aucun bénéfice n'a été observé dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Winlevi

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Winlevi pourrait être dangereux pour un enfant à naître. Si vous êtes enceinte, n'utilisez pas Winlevi. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Winlevi et pendant au moins 10 jours après l'arrêt du traitement. Vous devez discuter avec votre médecin de la méthode de contraception qui vous convient le mieux pendant que vous prenez Winlevi.

Votre statut de grossesse doit être vérifié avant le début du traitement.

On ne sait pas si la substance active de Winlevi, la clascotérone, ou ses produits dérivés, peuvent être transmis par l'intermédiaire du lait maternel. Cela signifie qu'il pourrait y avoir un risque pour le bébé si vous utilisez Winlevi alors que vous allaitez. Vous devez arrêter d'allaiter pendant le traitement.

Une carte patiente est fournie avec l'emballage de Winlevi pour vous rappeler les risques de la clascotérone liés à la grossesse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Winlevi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Winlevi contient de l'alcool cétylique

L'alcool cétylique peut entraîner des réactions cutanées locales (par ex., une dermatite de contact).

Winlevi contient du propylène glycol

Le propylène glycol peut entraîner une irritation cutanée. Étant donné que ce médicament contient du propylène glycol, ne l'utilisez pas sur des blessures ouvertes ou de grandes zones de peau éraflée ou abîmée (comme des brûlures).

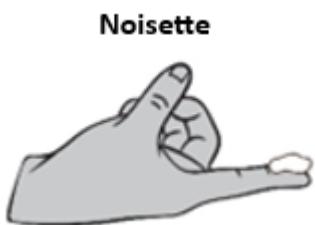
3. Comment utiliser Winlevi

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Une couche de crème fine et uniforme doit être appliquée deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir. Les adolescents doivent appliquer la crème uniquement sur le visage. Assurez-vous d'espacer chaque application d'au moins 8 heures.

Avant d'appliquer cette crème, nettoyez et séchez délicatement la zone de peau affectée. Appliquez une couche de crème fine et uniforme sur la zone affectée en massant doucement. Deux (2) noisettes

de crème (correspondant à approximativement 1 g) couvrent une surface d'environ 28 x 22 cm (environ 600 cm², ce qui correspond à la surface moyenne du visage). Une noisette correspond à la quantité de crème extraite d'un tube sur la longueur de l'index d'un adulte, depuis le premier pli jusqu'au bout du doigt. Une « noisette » correspond à environ 0,5 g de crème.

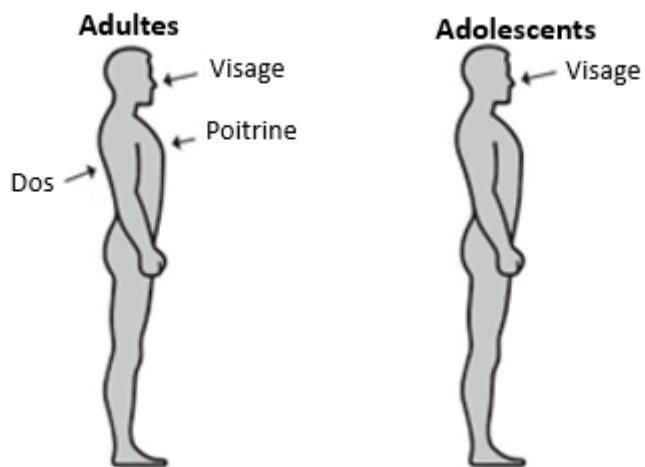


La crème doit être appliquée sur l'intégralité de la zone affectée et pas seulement sur les lésions acnéiques.

Évitez d'appliquer la crème dans les yeux, sur les paupières, sur les lèvres et dans les narines. Lavez vos mains après avoir appliqué la crème. Ne couvrez pas les zones affectées avec des pansements ou des bandages, car cela augmente les risques de présenter des effets indésirables.

Chez les adultes, Winlevi peut être appliquée sur le visage, la poitrine et/ou le dos. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 10 noisettes (environ 5 g).

Chez les adolescents, Winlevi doit être appliquée uniquement sur le visage. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 4 noisettes (environ 2 g). Il ne faut pas utiliser plus de 60 g par mois (ce qui correspond à un tube de 60 g ou deux tubes de 30 g).



Appliquez d'autres médicaments pour la peau ou produits cosmétiques, tels que des produits hydratants ou de l'écran solaire, au minimum 2 heures avant ou après l'application de Winlevi.

Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps utiliser Winlevi. Après trois mois de traitement, votre médecin pourra évaluer si ou dans quelle mesure votre acné vulgaire s'est améliorée. Après cela, votre médecin réévaluera régulièrement (tous les trois mois) si vous avez besoin de continuer le traitement.

Si vous êtes un adolescent, votre médecin peut décider de programmer une visite avant trois mois.

Si vous avez utilisé plus de Winlevi que vous n'auriez dû

Si vous utilisez Winlevi sur de grandes surfaces de votre peau pendant une période prolongée ou si vous couvrez cette surface d'un pansement ou d'un bandage, cela peut augmenter le risque de développer des effets indésirables, notamment une suppression de la fonction surrénale (voir la rubriques 2 et 4).

Si vous oubliez d'utiliser Winlevi

Attendez au moins huit (8) heures entre chaque application.

N'appliquez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'appliquer.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dans certains cas, les analyses biologiques peuvent détecter des taux inférieurs à la normale du cortisol. Cela ne provoque généralement aucun symptôme et le taux revient à la normale quelques semaines après l'arrêt du traitement. Il est possible que certains symptômes spécifiques apparaissent, tels que : sensation de fatigue, perte de poids, diminution de l'appétit, nausées (envie de vomir), diarrhée, vomissements, douleurs abdominales (au ventre), faible taux de glucose dans le sang (hypoglycémie).

Voir rubrique 2 « Avertissements et précautions » pour toute information sur la marche à suivre si vous présentez de tels symptômes.

Les réactions au site d'application, telles que : rougeurs, desquamations, sécheresse cutanée, démangeaisons, picotements/sensations de brûlures, peuvent survenir avec l'utilisation de Winlevi. Voir rubrique 2 « Avertissements et précautions » pour toute information sur la marche à suivre si vous présentez de tels symptômes.

Winlevi peut entraîner les effets indésirables suivants :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Douleurs, sécheresse cutanée, rougeurs et pilosité excessive au site d'application
- Taux inférieur à la normale d'une hormone du stress appelée cortisol

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Hypersensibilité (réactions allergiques) au site d'application
- Acné
- Peau qui gratte, boursouflée, sèche et qui craquelle (dermite de contact)
- Maux de tête
- Inflammation des follicules pileux (folliculite) au site d'application
- Maux de gorge (douleurs oropharyngées)

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Winlevi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le tube après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Éliminer tout produit non utilisé 1 mois après la première ouverture.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Après ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Winlevi

- La substance active est la clascotérone.
- Les autres composants sont : alcool cétylique, acide citrique monohydraté (E330) (pour l'ajustement du pH), monostéarate de glycérol 40-55 Type I, paraffine liquide, polysorbate 80, propylène glycol (E1520), eau purifiée, édétate disodique, all-rac- α -tocophérol (E307). Voir la rubrique 2. Winlevi contient de l'alcool cétylique. Winlevi contient du propylène glycol.

Comment se présente Winlevi et contenu de l'emballage extérieur

Winlevi est une crème blanche à presque blanche.

Winlevi est disponible en tubes de 10 g, 30 g ou 60 g de crème. Chaque emballage contient un seul tube.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Cassiopea S.p.A.
Via C. Colombo, 1
Lainate, 20045
Milan
Italie

Fabricant

Cosmo S.p.A.
Via C. Colombo, 1
Lainate, 20045
Milan
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

BE, BG, CY, EE, HR, IE, LT, LU, LV, MT, SI

Cassiopea S.p.A.
Italy
info@cassiopea.com

Magyarország

Mediner Kft.
Tel.: +36 52 535 708
info@mediner.hu

Česká republika

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: + 420 227 629 511
recepce@glenmarkpharma.com

DK, FI, IS, NO, SE

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Sweden
Tlf./Puh/Tel/Sími: + 46 40 35 48 10
info@glenmarkpharma.se

AT, DE

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium
GmbH
Germany
Tel: + 49 6252 957000
kontakt@infectopharm.com

España

Glenmark Farmacéutica, S.L.U.
Tel: + 34 911 593 944
infospain@glenmarkpharma.com

France

Laboratoires Bailleul
Tél: + 33 (0)1 56 33 11 11
vigilance-reclamation@bailleul.com

Ελλάδα

IASIS PHARMA
Τηλ: + 30 210 2311031
iasis@iasispharma.gr

Italia

InfectoPharm S.r.l.
Tel: + 39 02 007066 1
info-ita@infectopharm.com

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals BV
Tel: + 31 (0)8003355533
nlinfo@glenmarkpharma.com

Polska

Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 35 12 500
poland.receptionist@glenmarkpharma.com

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos
Tel: + 351 214 997 461
medinfar@medinfar.pt

România

IASIS PHARMACEUTICALS SRL
Tel.: +40 720 536008
iasis@iasispharma.ro

Slovenská republika

Glenmark Pharmaceuticals SK, s.r.o.
Tel: + 421 2 20 255 041
info-sk@glenmarkpharma.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.