

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Winlevi 10 mg/g krema

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram kreme sadrži 10 mg klaskoterona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan gram kreme sadrži 25 mg cetilnog alkohola i 250 mg propilenglikola (E1520).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema

Bijela ili gotovo bijela krema.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasle osobe

Winlevi je indiciran za liječenje akni (*acne vulgaris*).

Adolescenti (u dobi od 12 do < 18 godina)

Winlevi je indiciran za liječenje akni na licu.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju akni.

Doziranje

Tanak i ujednačen sloj kreme treba nanijeti na zahvaćeno područje dvaput dnevno, ujutro i navečer, uz najmanje osam sati između primjena.

Dvije (2) jedinice kreme nanese na vrh prsta (što odgovara količini od približno 1 g kreme) pokrit će područje od oko 28 x 22 cm (približno 600 cm² kože, što odgovara prosječnoj površini lica).

Odrasle osobe

Ukupna dnevna doza ne smije premašiti deset (10) jedinica nanesenih na vrh prsta (što odgovara količini od približno 5 g klaskoteronske kreme od 10 mg/g). Krema se može nanositi na lice, prsa i/ili leđa.

Adolescenti (u dobi od 12 do < 18 godina)

Ukupna dnevna doza ne smije premašiti četiri (4) jedinice nanese na vrh prsta (što odgovara približno 2 g klaskoteronske kreme od 10 mg/g). Krema se smije nanositi samo na lice. Ne smije se primijeniti više od 60 g mjesečno (što odgovara jednoj tubi od 60 g ili dvjema tubama od 30 g).

Kod odraslih osoba i adolescenata za postizanje terapijskog učinka preporučuje se liječenje u trajanju od tri mjeseca. Nakon tri mjeseca liječenja preporučuje se da liječnik ocijeni kontinuirano poboljšanje stanja bolesnika. Nakon toga redovitom procjenom kože i stanja bolesnika svaka tri mjeseca treba odrediti je li potrebno nastaviti s uporabom lijeka s obzirom na stanje bolesti i sigurnosni profil liječenja.

Kod adolescenata liječnik može odlučiti obaviti prvu procjenu nakon manje od tri mjeseca, ovisno o bolesnikovom pridržavanju terapije i/ili pitanjima vezanim uz sigurnost liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Uzimajući u obzir vrlo nisku sistemsku apsorpciju, u tih se bolesnika ne očekuju prilagodba doze ni specifičnosti koje bi trebalo uzeti u obzir (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nema kliničkih podataka za bolesnike u dobi od 65 ili više godina. Primjena lijeka Winlevi ne preporučuje se u bolesnika u dobi od 65 ili više godina.

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 9 do < 12 godina

Sigurnost i djelotvornost lijeka Winlevi u djece u dobi od 9 do < 12 godina nisu ustanovljene. Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, ali ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Djeca mlađa od 9 godina

Ne postoji relevantna primjena lijeka Winlevi u djece mlađe od 9 godina za liječenje akni.

Način primjene

Winlevi je namijenjen isključivo za nanošenje na kožu.

Zahvaćena područja trebaju prije nanošenja biti čista i suha. Winlevi se ne smije nanositi na posjekotine, ogrebotine i kožu s ekcemom ili opečenu suncem. Krema se mora nanositi bez uporabe okluzivnog zavoja da bi se izbjegao povećani rizik od sistemskih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Ostale lijekove koji se nanose na kožu te se upotrebljavaju na istim dijelovima kože za liječenje drugih stanja treba nanositi najmanje dva (2) sata prije ili poslije nanošenja lijeka Winlevi. Isto se odnosi i na uporabu sredstva za zaštitu od sunca ili emolijenata.

Bolesniku treba dati uputu da nanese tanak i jednolik sloj lijeka Winlevi na zahvaćeno područje i nježno ga utrlja izbjegavajući oči, vjeđe, usne i nosnice te da nakon toga opere ruke.

Krema se mora nanijeti na cijelo zahvaćeno područje, a ne samo na lezije od akni.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA)

U ciljanom kliničkom ispitivanju faze 2 provedenom na odraslim osobama i adolescentima u dobi od 12 do < 18 godina znakovi supresije HPA osi bili su ograničeni na procjenu utemeljenu na laboratorijskim nalazima (razine kortizola stimulirane adrenokortikotropnim hormonom [ACTH], vidjeti dio 5.1); s takvim rezultatima laboratorijskih testova nisu bili povezani nikakvi drugi klinički znakovi, simptomi ni povezane endokrine nuspojave. Navedeni laboratorijski dokazi supresije HPA osi spontano su se povukli bez posljedica nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Treba izbjegavati uvjete koji povećavaju sistemsku apsorpciju (npr. primjenu na velikim površinama, produljenu primjenu i upotrebu okluzivnih zavoja; vidjeti dio 4.2).

Uobičajeni simptomi supresije HPA osi uključuju umor, gubitak tjelesne težine, smanjen apetit, nizak krvni tlak, hipoglikemiju, mučninu, proljev, povraćanje ili bol u trbuhu (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba uputiti da obavijeste svog liječnika ako im se pojave bilo kakvi simptomi supresije HPA osi. Ako se sumnja na insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, mogu se mjeriti jutarnje razine kortizola u serumu i može se uputiti bolesnika na endokrinološku obradu; liječenje je potrebno prekinuti ako se potvrdi supresija HPA osi.

Adolescenti (u dobi od 12 do < 18 godina)

Pedijatrijska populacija može biti izložena povećanom riziku od supresije HPA osi. U ciljanom ispitivanju faze 2 radi procjene potencijala klaskoteronske kreme za izazivanje supresije HPA osi, laboratorijski dokazi supresije HPA osi češće su se uočavali kod adolescenata nego kod odraslih osoba (vidjeti dio 5.1). Kako bi se smanjila sistemaska apsorpcija, primjena kod adolescenata mora se ograničiti samo na lice (vidjeti dio 4.2).

Lokalne reakcije na koži

Ovaj lijek može izazvati lokalnu iritaciju (poput eritema, svrbeža, perutanja/suhoće, bockanja/žarenja), uglavnom minimalne ili blage težine (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez prilikom primjene na osjetljivim područjima kože, poput vrata: ako na osjetljivom području dođe do lokalne reakcije na koži, treba se razmotriti prestanak liječenja; moguće je i primijeniti emolijense najmanje dva (2) sata prije ili poslije primjene ovog lijeka (vidjeti dio 4.2).

Lokalna iritacija može se pojačati u slučaju istodobne primjene lijekova protiv akni koji se nanose na kožu. Istodobnu terapiju drugim lijekovima protiv akni koji se nanose na kožu te drugim proizvodima (tj. sapunima i sredstvima za čišćenje kože koji sadrže lijekove ili su abrazivni, sapunima i kozmetičkim preparatima koji imaju snažan isušujući učinak te proizvodima s visokim koncentracijama alkohola, adstringensima, začинима ili limetom) treba primjenjivati oprezno i nanijeti najmanje dva (2) sata prije ili poslije primjene ovog lijeka.

Treba izbjegavati primjenu na koži s ogrebotinama ili ekcemom odnosno u bolesnika s upalnim stanjima kože koja mogu postojati uz akne, npr. rozacejom ili perioralnim dermatitisom.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu adstringensnih kozmetičkih proizvoda za čišćenje kože i isušujućih ili nadražujućih tvari (poput parfimiranih proizvoda ili proizvoda koji sadrže alkohol).

U bolesnika čija je koža bila podvrgnuta postupcima kao što su depilacija, kemijski piling, dermoabrazija ili laserski resurfacing kožu treba pustiti da se oporavi prije razmatranja primjene lijeka.

Ne preporučuje se istodobna primjena s fotodinamičkom terapijom. Liječenje ovim lijekom mora se prekinuti prije početka fotodinamičke terapije.

Nehotično izlaganje sluznica

Treba izbjegavati nehotičan prijenos kreme na oči, usta i druge sluznice. U slučaju dodira sa sluznicama područje treba dobro isprati vodom.

Povratni učinak (engl. *rebound effect*)

Povratni učinak (tj. pogoršanje akni) nakon prekida liječenja nije se procjenjivao tijekom kliničkih ispitivanja. Povratni učinak prijavljen je za spojeve strukturno povezane s klaskoteronom (kao što su topikalni kortikosteroidi) te se ne može isključiti za ovaj lijek. U slučaju da dođe do ponovnog pojavljivanja akni nekoliko dana do tjedana nakon uspješnog liječenja tog stanja ovim lijekom, treba posumnjati na reakciju na prestanak uzimanja lijeka. Pri ponovnoj primjeni potreban je oprez te se u tim slučajevima preporučuje savjet liječnika ili valja razmotriti druge opcije liječenja.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 10 dana nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6). Prije početka liječenja žena u reproduktivnoj dobi ovim lijekom potrebno je provjeriti status trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Edukativni materijali

Edukativni materijali vezani uz ove mjere opreza dostupni su zdravstvenim radnicima i bolesnicima (ili njihovim roditeljima/njegovateljima). Uz pakiranje ovog lijeka dobiva se kartica za bolesnika.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Cetilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 25 mg cetilnog alkohola po gramu. Cetilni alkohol može uzrokovati lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis).

Propilenglikol

Ovaj lijek sadrži i 250 mg propilenglikola po gramu. Propilenglikol može uzrokovati nadraženost kože.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija. Nije procijenjena uporaba klaskoteronske kreme istodobno s drugim lijekovima koji se nanose na kožu (vidjeti dio 4.2).

Budući da je sistemska izloženost klaskoteronu i njegovom glavnom metabolitu korteksolonu nakon primjene na koži zanemariva, ne očekuje se interakcija sa sistemski primijenjenim lijekovima; ipak, savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni s glukokortikoidnim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 10 dana nakon posljednje doze.

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija, stoga nije moguće isključiti interakciju s hormonskom kontracepcijom. Prije započinjanja liječenja žena reproduktivne dobi klaskoteronom potrebno je provjeriti status trudnoće.

Trudnoća

Nema podataka ili postoje ograničeni podaci o kutanoj primjeni klaskoterona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon supkutane primjene (vidjeti dio 5.3). Iako je sistemska apsorpcija kutano primijenjenog klaskoterona i njegova glavnog metabolita korteksolona zanemariva, pojedinačni čimbenici (npr. primjena na velikim površinama, produljena uporaba) mogli bi pridonijeti povećanoj sistemske izloženosti. Ispitivanja na životinjama i njegov mehanizam djelovanja (inhibicija receptora androgena) pokazali su da klaskoterom može oštetiti plod. Ovaj lijek je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Bolesnica mora biti informirana o rizicima povezanim s upotrebom ovog lijeka tijekom trudnoće te ih razumjeti.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se klaskoterom/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Ne preporučuje se koristiti ovaj lijek tijekom dojenja ili dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Plodnost

Nema podataka o učinku klaskoterona na plodnost u ljudi. Rezultati ispitivanja na životinjama nakon supkutane primjene nisu pokazali učinak na plodnost mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Winlevi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najučestalije su nuspojave lokalne reakcije na koži poput eritema (11,5%), perutanja/suhoće (10,0%), pruritusa (7,4%) i bockanja/žarenja (4,0%). Te su reakcije obično bile samoograničavajuće te su se povukle tijekom upotrebe ovog lijeka.

Tablični popis nuspojava

Prijavljene nuspojave povezane s kutanom primjenom klaskoterona u odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od 12 do < 18 godina), uključujući klinička ispitivanja i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet, predočene su u tablici 1 u nastavku u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA-i.

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave u odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od 12 do < 18 godina)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Folikulitis na mjestu primjene	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Orofaringealna bol	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne Kontaktni dermatitis	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu primjene Suhoća na mjestu primjene Eritem na mjestu primjene Hipertrihoza na mjestu primjene	Često
Pretrage	Odstupanje rezultata testa stimulacije adrenokortikotropnim hormonom (ACTH)*	Često

* procijenjeno u ciljanom ispitivanju faze 2 pri supratrapijskim dozama; vidjeti dio u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Odstupanje rezultata testa stimulacije ACTH-om

Laboratorijski dokazi supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) (odnosno, snižene razine kortizola u serumu 30 minuta nakon stimulacije ACTH-om) zabilježeni su u ciljanom ispitivanju faze 2 u 1/20 (5%) odraslih bolesnika i u 2/22 (9%) bolesnika adolescentske dobi u uvjetima maksimalne uporabe na cijelom licu, ramenima, gornjem dijelu prsa i gornjem dijelu leđa bolesnika s aknama, što odgovara srednjim dnevnim količinama od 11,3 g (odrasli) i 9,3 g (adolescenti). Nisu zabilježeni klinički znakovi ili simptomi adrenalne supresije. Rezultati laboratorijskih testova normalizirali su se nakon prestanka liječenja u roku od 4 tjedna (vidjeti dio 4.4).

Ako dođe do supresije HPA osi, treba razmotriti prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Među 444 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina koji su bili uključeni u vehikulumom kontrolirana ispitivanja faze 2 i faze 3 za akne i izloženi kremi s klaskoteronom, ukupna incidencija nuspojava bila je 4/444 (0,9%).

Učestalost, vrsta i težina nuspojava do 12. tjedna bili su slični onima u odraslih kao što je prikazano u Tablici 1, koja obuhvaća obje populacije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoji posebno liječenje za predoziranje lijekom Winlevi.

U ciljanom kliničkom ispitivanju faze 2 prosječna dnevna doza od 11,3 g i 9,3 g klaskoteronske kreme od 10 mg/g primjenjivala se 2 tjedna kod 20 odraslih bolesnika odnosno 22 bolesnika adolescentske dobi, što je rezultiralo laboratorijski dokazanom supresijom HPA osi kod 5% odraslih odnosno 9% adolescenata.

U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti primjenu lijeka Winlevi i kod bolesnika pratiti moguću pojavu znakova i simptoma supresije HPA osi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Preparati protiv akni, ostali preparati protiv akni za topikalnu primjenu, ATK oznaka: D10AX06

Mehanizam djelovanja

Klaskoteron je inhibitor receptora androgena. *In vitro* ispitivanja pokazala su da potentno antagonizira učinke androgena u primarnim ljudskim sebocitima da smanje proizvodnju i nakupljanje sebuma te upalnih medijatora, koji su dobro poznati pokretači patogeneze akni.

Farmakodinamički učinci

Supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA)

U ciljanom ispitivanju 171-7151-202 faze 2 s ciljem istraživanja potencijalnih učinaka klaskoteronske kreme od 10 mg/g na HPA os i farmakokinetiku kod odraslih osoba i adolescenata s aknama procjenjivala se supresija HPA osi u odraslih osoba (n=20) i adolescenata u dobi od 12 godina ili starijih (n=22) nakon primjene suprat terapijskih doza klaskoteronske kreme u prosječnoj dnevnoj dozi od 11,3 g u odraslih i 9,3 g u adolescenata tijekom 2 tjedna (vidjeti dio 5.2). Supresija HPA osi na koju ukazuje razina kortizola u serumu od $\leq 18 \mu\text{g/dL}$ 30 minuta nakon stimulacije zabilježena je 14. dana u 1/20 (5%) odraslih ispitanika i 2/22 (9%) ispitanika adolescentske dobi. U svih ispitanika normalna se funkcija HPA osi vratila prilikom praćenja 4 tjedna nakon završetka liječenja.

Srčana elektrofiziologija

Pri doziranju približno 9 puta većem od maksimalne doze za liječenje odraslih osoba (5 g kreme na dan) klaskoteron ne produljuje QT interval ni u kakvoj klinički relevantnoj mjeri.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost klaskoteronske kreme od 10 mg/g kada se primjenjuje dvaput dnevno tijekom 12 tjedana radi liječenja akni procjenjivala se u dva identično koncipirana multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, vehikulumom kontrolirana klinička ispitivanja faze 3 (CB-03-01/25 i CB-03-01/26) u koja je bilo uključeno ukupno 1440 ispitanika s aknama lica. Ispitivanjima su obuhvaćeni ispitanici u kojih su globalnom procjenom ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) utvrđene umjerene ili teške akne lica (rezultat 3 ili 4), 30 do 75 upalnih lezija (papule, pustule i nodule) i 30 do 100 neupalnih lezija (otvorenih i zatvorenih komedona).

Od tih 1440 randomiziranih ispitanika njih 19 (1,3%) bilo je u dobi od 9 do 11 godina, 641 (44,5%) bilo je u dobi od 12 do 17 godina, a 780 (54,2%) u dobi od 18 ili više godina. Među odraslima i adolescentima 62% ispitanika bilo je ženskog spola, a 91% ispitanika bili su bijelci. Na početku je srednja vrijednost broja upalnih lezija u ispitanika iznosila 42,4 a srednja vrijednost broja neupalnih lezija 61,4. Približno 83% ispitanika imalo je IGA rezultat 3.

Djelotvornost se procjenjivala na temelju triju koprimarynih mjera ishoda: udio ispitanika iz svake grupe liječenja u kojih je nakon 12 tjedana ostvaren „uspjeh”, pri čemu se „uspjeh” definirao kao IGA rezultat „čisto (rezultat = 0)” ili „gotovo čisto (rezultat = 1)” UZ smanjenje IGA rezultata za najmanje 2 boda u usporedbi s početnom vrijednosti, apsolutnu promjenu broja neupalnih lezija u odnosu na početnu vrijednost u svakoj od grupa liječenja nakon 12 tjedana te apsolutnu promjenu broja upalnih lezija u odnosu na početnu vrijednost u svakoj od grupa liječenja nakon 12 tjedana.

Odrasle osobe i adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina

Stopa uspjeha prema IGA-u te srednje apsolutno i postotno smanjenje broja lezija od akni nakon 12 tjedana liječenja u odnosu na početne vrijednosti u bolesnika u dobi od 12 ili više godina prikazani su u Tablica

Tablica 2 Klinička djelotvornost klaskoteronske kreme od 10 mg/g u odraslih bolesnika i bolesnika adolescentske dobi s aknama lica nakon 12 tjedana

	Ispitivanje CB-03-01/25		Ispitivanje CB-03-01/26	
	Klaskoteronska krema N = 342	Vehikulumska krema N = 350	Klaskoteronska krema N = 367	Vehikulumska krema N = 362
Uspjeh prema IGA-u ^a	18,8%	8,7%	20,9%	6,6%
Razlika u odnosu na vehikulum	10,1%		14,3%	
(95 % CI)	(4,1%; 16,0%)		(8,9%; 19,7%)	
Broj neupalnih lezija				
Srednje apsolutno smanjenje	20,4	13,0	19,5	10,8
Razlika u odnosu na vehikulum	7,3		8,7	
(95 % CI)	(3,5; 11,1)		(4,5; 12,4)	
Srednje postotno smanjenje	32,6%	21,8%	29,6%	15,7%
Razlika u odnosu na vehikulum	10,8%		13,8%	
(95 % CI)	(3,9%; 17,6%)		(7,5%; 20,1%)	
Broj upalnih lezija				
Srednje apsolutno smanjenje	19,3	15,4	20,1	12,6
Razlika u odnosu na vehikulum	3,9		7,5	
(95 % CI)	(1,3; 6,5)		(5,2; 9,9)	
Srednje postotno smanjenje	44,6%	36,3%	47,1%	29,7%
Razlika u odnosu na vehikulum	8,3%		17,5%	
(95 % CI)	(2,2%; 14,4%)		(11,8%; 23,1%)	

^aUspjeh prema globalnoj procjeni ispitivača (IGA) definirao se kao smanjenje IGA rezultata za najmanje 2 boda u usporedbi s početnom vrijednosti uz IGA rezultat od 0 (čisto) ili 1 (gotovo čisto).

Od 641 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina uključenog u vehikulumom kontrolirana ispitivanja faze 3 za akne lica, 316 ispitanika randomizirano je za terapiju klaskoteronskom kremom, a 325 za terapiju vehikulumom.

Klaskoteronska krema pokazala se superiornom vehikulumu prema sve tri koprimarne mjere ishoda: stopi uspjeha prema globalnoj procjeni ispitivača nakon 12 tjedana (14,9% u odnosu na 3,7%; prilagođeni omjer izgleda [95% CI]: 4,3 [2,2; 8,4]; p-vrijednost: < 0,0001), apsolutnoj promjeni broja neupalnih lezija nakon 12 tjedana u odnosu na početnu vrijednost (-17,6 u odnosu na -11,4; srednja razlika dobivena metodom najmanjih kvadrata [95% CI]: -6,2 [-10,6; -1,9]; p-vrijednost: 0,0050) i apsolutnoj promjeni broja upalnih lezija nakon 12 tjedana u odnosu na početnu vrijednost (-17,9 u odnosu na -12,5; srednja razlika dobivena metodom najmanjih kvadrata [95% CI]: -5,4 [-8,2; -2,7]; p-vrijednost: 0,0001),

Djeca u dobi od 9 do < 12 godina

Od 19 ispitanika u dobi od 9 do 11 godina uključenih u vehikulumom kontrolirana ispitivanja faze 3 za akne lica, 13 ispitanika randomizirano je za terapiju klaskoteronskom kremom, a 6 za terapiju vehikulumom.

Nije zabilježena statistički značajna razlika između klaskoteronske kreme i vehikuluma ni u kojoj od tri koprimarne mjere ishoda: stopi uspjeha prema globalnoj procjeni ispitivača nakon 12 tjedana (15,4% u odnosu na 18,0%; prilagođeni omjer izgleda [95% CI]: 0,8 [0,1; 11,8]; p-vrijednost: 0,8903), apsolutnoj promjeni broja neupalnih lezija nakon 12 tjedana u odnosu na početnu vrijednost (7,3 u odnosu na -23,4; srednja razlika dobivena metodom najmanjih kvadrata [95% CI]: 30,8 [-17,9; 79,4]; p-vrijednost: 0,2155) i apsolutnoj promjeni broja upalnih lezija nakon 12 tjedana u odnosu na početnu vrijednost (-20,6 u odnosu na -26,3; srednja razlika dobivena metodom najmanjih kvadrata [95% CI]: 5,7 [-2,5; 13,9]; p-vrijednost: 0,1719).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Odrasle osobe

Apsorpcija

Nakon ponovljene kutane primjene od 4 g do 12 g klaskoteronske kreme od 10 mg/g dnevno na zdravim odraslim osobama te bolesnicima s aknama tijekom do 6 uzastopnih tjedana, sistemska izloženost bila je manja od 1% ukupno primijenjene doze.

Nije bilo moguće utvrditi korelaciju između razina u krvi i nuspojava.

Nakon kutanog liječenja klaskoteronom tijekom 2 tjedna uz srednju dozu od približno 6 g primijenjenu dvaput dnevno (12 g kreme dnevno) u odraslih ispitanika s umjerenim do teškim aknama (n=20), sistemske koncentracije klaskoterona dosegle su stanje dinamičke ravnoteže do 5. dana. Na 14. dan srednja $\pm$ SD maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosila je $4,5 \pm 2,9$ ng/mL, a srednja $\pm$ SD površina ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena za razdoblje doziranja (AUC₀₋₂₄) $37,1 \pm 22,3$ h*ng/mL, dok je srednja $\pm$ SD prosječna koncentracija u plazmi (C_{avg}) iznosila $3,1 \pm 1,9$ ng/mL.

Distribucija

U *in vitro* ispitivanjima vezanje klaskoterona za proteine u plazmi kretalo se od 84% do 89% te je bilo neovisno o koncentracijama.

Biotransformacija

Nakon kutanog liječenja klaskoteronom, koncentracije korteksolona, glavnog metabolita klaskoterona, u plazmi mogle su se otkriti te su se općenito kretale ispod ili oko donje granice kvantifikacije (0,5 ng/mL) u ispitanika s aknama.

Eliminacija

Izlučivanje klaskoterona u ljudi nije u potpunosti karakterizirano. Zbog relativno niske sistemske biodostupnosti klaskoterona nisu se procjenjivali učinci oštećenja funkcije bubrega ili jetre.

Adolescenti

U bolesnika s aknama u adolescentskoj dobi od 12 do < 18 godina (n=22) nakon 2 tjedna liječenja srednjom dozom od približno 4 g klaskoteronske kreme od 10 mg/g primijenjenom dvaput dnevno (8 g dnevno) koncentracije klaskoterona u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 14. dana. Sistemska izloženost klaskoteronu bila je slična onoj zabilježenoj u odraslih bolesnika liječenih dozom od 6 g dvaput dnevno.

Starije osobe

Kliničkim ispitivanjima klaskoteronske kreme nije obuhvaćen dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 ili više godina kako bi se utvrdilo razlikuje li se njihov odgovor od odgovora mlađih ispitanika.

Ispitivanja *in vitro*

CYP enzimi

Klaskoteron je inhibirao CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4 uz vrijednost $IC_{50} > 40 \mu M$. Koncentracije klaskoterona do $30 \mu M$ nisu inducirale CYP 1A2, 2B6 ili 3A4. Ti rezultati sugeriraju da klaskoteron nema klinički važan učinak na farmakokinetiku tvari koje CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4 metaboliziraju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Klaskoteron je bio negativan u *in vitro* Ames testu, a aneugen u *in vitro* testu mikronukleusa ljudskih limfocita s pragom od $50 \mu g/mL$, što je $> 10\,000$ puta više od kliničke vrijednosti C_{max} doseignute supratherapijskim dozama.

In vivo, klaskoteron je u mužjaka štakora nakon dvokratne supkutane primjene u dozi do $2000 mg/kg$ bio klastogen u testu mikronukleusa, što odgovara sigurnosnoj margini > 100 izračunatoj na temelju usporedbe životinjskih i kliničkih vrijednosti C_{max} i AUC.

Klaskoteron nije bio karcinogen nakon dnevne topikalne primjene kreme od 0,1, 1 ili $5 mg/mL$ ($1 mg/g$, $10 mg/g$ ili $50 mg/g$) u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora. Zabilježeno je statistički značajno povećanje benignog adenoma lojnih stanica na mjestu topikalne primjene isključivo u mužjaka tretiranih najvišom koncentracijom kreme s $50 mg/g$ klaskoterona. Prijavljena je povećana incidencija ne-neoplastične atrofije kože i potkožnog tkiva na mjestu primjene u mužjaka i ženki tretiranih kremom s $10 mg/g$ i $50 mg/g$ klaskoterona.

U ispitivanjima plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora nije bilo učinka na plodnost pri supkutanoj primjeni doza do $12,5 mg/kg/dan$; povećan predimplantacijski gubitak i promjene u broju spermija zabilježene su pri ovoj razini doze, ali ne i pri dozi od $2,5 mg/kg/dan$ ($4,7$ do $8,0$ puta više od izloženosti u ljudi, temeljeno na usporedbi površine ispod krivulje).

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u štakora sa supkutanom primjenom doze od 1, 5 ili $25 mg/kg/dan$, malformacije povezane s klaskoteronom zabilježene su pri svim razinama doza, bez povezanosti s dozom: omfalokela je zabilježena u jednog fetusa pri svakoj razini doze, a vanjske i visceralne malformacije (teška dilacija lateralnih komora i treće moždane komore, tanka koža, mala veličina i stršanje jezika) opažene su u još dva fetusa pri $1 mg/kg/dan$ ($2,5$ puta više od izloženosti u ljudi, temeljeno na usporedbi površine ispod krivulje).

U kunića su se postimplantacijski gubitak i resorpcije povećali pri supkutanoj primjeni doze od 1,5 mg/kg/dan, a pri dozama do 0,4 mg/kg/dan (3,7 puta više od izloženosti u ljudi, temeljeno na usporedbi površine ispod krivulje) nije zabilježen učinak na embriofetalni razvoj povezan s liječenjem. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenom na štakorima nije zabilježena značajna razvojna toksičnost pri supkutanoj primjeni doza do 12,5 mg/kg/dan.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

S obzirom na njegov endokrini mehanizam djelovanja, klaskoteron bi mogao predstavljati rizik za sustav(e), osobito za vodene sustave.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Cetilni alkohol
Citratna kiselina hidrat (E330) (za prilagodbu pH-a)
Glicerolmonostearat 40 – 55, vrsta I
Parafin, tekući
Polisorbat 80
Propilenglikol (E1520)
Voda, pročišćena
Dinatrijev edetat
sav-*rac*- α -tokoferol (E307)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Neiskorišten lijek odložite u otpad 1 mjesec nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije izdavanja bolesniku čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Nakon izdavanja bolesniku: prije otvaranja čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Nakon prvog otvaranja ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijska tuba s polipropilenskim navojnim čepom premazana epoksidnom smolom.

Veličine pakiranja: tube od 10 g, 30 g ili 60 g.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cassiopea S.p.A.
Via C. Colombo, 1
Lainate, 20045
Milano
Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Cosmo S.p.A.
Via C. Colombo 1,
20045 Lainate,
Milano, Italija.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Winlevi na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se usuglasiti s nadležnim nacionalnim tijelom o sadržaju i obliku edukacijskog programa, uključujući medije za komunikaciju, načine distribucije te sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se Winlevi stavlja na tržište svi zdravstveni radnici te bolesnici/skrbnici za koje se očekuje da će propisivati ili primjenjivati Winlevi imaju pristup sljedećem edukacijskom paketu / budu opskrbljeni sljedećim edukacijskim paketom:

Kontrolni popis za zdravstvene radnike

Kontrolni popis za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Supresija HPA osi:
 - o Pružite jasne upute o pravilnoj upotrebi lijeka Winlevi (doza, raspored primjene i mjesto primjene za odrasle, odnosno adolescente).
 - o Informirajte bolesnike o riziku od supresije HPA osi i savjetujte ih o znakovima i simptomima koji upućuju na to stanje.
 - o Pratite bolesnikovo slijeđenje preporuka o pravilnoj upotrebi tijekom kontrolnih pregleda.
 - o Razmislite o mjerenju jutarnjih razina kortizola u serumu ako se sumnja na supresiju HPA osi i upućivanju bolesnika na endokrinološki pregled. Liječenje treba prekinuti ako se potvrdi supresija HPA osi.
- Reproductivna toksičnost:
 - o Informirajte bolesnika o kontraindikaciji tijekom trudnoće zbog rizika od potencijalne štete za fetus i kongenitalnih malformacija.
 - o Provjerite status trudnoće prije započinjanja liječenja.
 - o Savjetujte bolesnike o kontracepciji tijekom liječenja lijekom Winlevi uz preporuku upotrebe učinkovite metode kontracepcije.
 - o Preporučite nastavak upotrebe kontracepcije najmanje 10 dana nakon zadnje primjene.

Kartica za bolesnika (dobiva se uz svako pakiranje ovog lijeka)

Kartica za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Informacije o kontraindikaciji tijekom trudnoće zbog rizika od potencijalne štete za fetus i kongenitalnih malformacija
- Provjeru statusa trudnoće prije početka liječenja
- Savjet o kontracepciji tijekom liječenja lijekom Winlevi i preporuku za upotrebu učinkovite metode kontracepcije
- Savjet o nastavku upotrebe kontracepcije najmanje 10 dana nakon posljednje primjene lijeka

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Winlevi 10 mg/g krema
klaskoteron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan gram kreme sadrži 10 mg klaskoterona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Cetilni alkohol, citratna kiselina hidrat (E330), glicerolmonostearat 40 – 55, vrsta I, tekući parafin, polisorbat 80, propilenglikol (E1520), pročišćena voda, dinatrijev edetat, sav-*rac*- α -tokoferol (E307).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Krema**

1 tuba (10 g)

1 tuba (30 g)

1 tuba (60 g)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Nakon otvaranja: ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1927/001 tuba 10 g
EU/1/25/1927/002 tuba 30 g
EU/1/25/1927/003 tuba 60 g

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Winlevi

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**TUBA****1. NAZIV LIJEKA**

Winlevi 10 mg/g krema
klaskoteron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan gram kreme sadrži 10 mg klaskoteronu.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Cetilni alkohol, citratna kiselina hidrat (E330), glicerolmonostearat 40 – 55, vrsta I, tekući parafin, polisorbat 80, propilenglikol (E1520), pročišćena voda, dinatrijev edetat, sav-*rac*- α -tokoferol (E307).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Krema

30 g

60 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Nakon otvaranja: ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1927/002 tuba 30 g
EU/1/25/1927/003 tuba 60 g

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TUBA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Winlevi 10 mg/g krema
klaskoteron
Za kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 g

6. DRUGO

Cassiopea S.p.A.

KARTICA ZA BOLESNIKA

Otvorite ovdje za kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika za lijek Winlevi – za žene i djevojke u reproduktivnoj dobi

Kontracepcija i sprječavanje trudnoće

Što morate znati

- Winlevi je lijek za akne.
- Winlevi može naštetiti nerođenom djetetu ako se upotrebljava tijekom trudnoće.

Što morate učiniti

- Prije upotrebe pažljivo pročitajte uputu o lijeku.
- Prije početka upotrebe ovog lijeka uvjerite se da niste trudni.
- Koristite učinkovitu metodu kontracepcije (kontrola začeca) tijekom liječenja klaskoteronom i najmanje 10 dana nakon posljednje doze klaskoterona. Vaš liječnik će Vam predložiti metodu najprimjereniju za Vas.
- Ako mislite da ste možda zatrudnjeli, prestanite uzimati lijek Winlevi i obratite se svom liječniku.

Čuvajte ovu karticu najmanje 10 dana nakon prestanka liječenja.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Winlevi 10 mg/g krema klaskoteron

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Winlevi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Winlevi
3. Kako primjenjivati Winlevi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Winlevi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Winlevi i za što se koristi

Winlevi sadrži djelatnu tvar klaskoteron, koja pripada skupini lijekova poznatih kao „preparati protiv akni”.

Krema Winlevi lijek je koji se koristi u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 i više godina za liječenje akni. Akne su često stanje kože koje uzrokuje prištiće, mitesere i bubuljice koji mogu zahvatiti lice, prsa i leđa. U adolescenata se ovaj lijek smije upotrebljavati samo na licu.

Djelatna tvar u lijeku Winlevi, klaskoteron, blokira receptore androgena (vrstu proteina koji vežu hormone koji se nazivaju androgenima). Također djeluje protiv učinaka androgena u lojnim žlijezdama (malim žlijezdama u koži koje proizvode uljastu tvar zvanu sebum), što poboljšava stanje akni.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Winlevi

Nemojte primjenjivati Winlevi

- ako ste alergični na klaskoteron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza

- * Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Winlevi. Liječenje mora započeti i nadgledati Vaš liječnik.
- * Winlevi je namijenjen isključivo uporabi izvana. Treba se nanositi samo na kožu.
- * Ne upotrebljavajte dozu lijeka Winlevi veću od propisane.
- * Adolescenti smiju kremu nanositi samo na lice.
- * Winlevi može uzrokovati iritaciju (npr. suhoću, crvenilo, svrbež ili osjećaj bockanja/žarenja). U većini slučajeva te su pojave minimalne ili blage težine.

- * Budite oprezni prilikom primjene ovog lijeka na osjetljivim područjima kože, poput vrata. U slučaju reakcije na osjetljivom području liječnik će Vam možda dati uputu da prestanete s liječenjem. Možete i primjenjivati emolijente najmanje 2 sata prije ili poslije primjene lijeka Winlevi.
- * Nemojte nanositi Winlevi na posjekotine, ogrebotine, ekcem ili kožu opečenu suncem, kao ni na područja zahvaćena upalnim procesima na koži koji bi mogli biti prisutni uz akne (kao što su, primjerice, crvenilo (rumenilo) cijelog lica ili crveni osip oko usta).
- * Ne primjenjujte ovaj lijek istodobno s fotodinamičkom terapijom. Vaš liječnik možda će Vam reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek prije početka fotodinamičke terapije.
- * Ne prekrivajte zahvaćena područja dodatnim povojima ili zavojima jer se time povećava rizik od nastanka nuspojava.
- * Izbjegavajte uporabu ovog lijeka na koži koja je bila izložena drugim tretmanima, uključujući one kozmetičke (poput uklanjanja dlaka, kemijskog pilinga, dermoabrazije ili laserskog resurfacinga), dok se koža ne oporavi.
- * Prije nanošenja kreme operite ruke.
- * Izbjegavajte dolazak ovog lijeka u doticaj s očima, usnama, ustima ili kutovima nosa odnosno sluznicama u unutrašnjosti nosa i usana. Ako krema nehotice dospije na ta područja, dobro je isperite vodom.
- * Izbjegavajte istodobnu uporabu ovog lijeka s drugim lijekovima protiv akni koji se primjenjuju na koži. Istodobna uporaba više lijekova protiv akni može uzrokovati pojačanu nadraženost. Ako je potrebno liječenje većim brojem lijekova protiv akni, te lijekove treba primjenjivati ili uzimati najmanje 2 sata prije ili nakon primjene lijeka Winlevi.
- * Izbjegavajte uporabu proizvoda za kožu koji bi Vam mogli isušivati ili nadraživati kožu.
- * Kao nuspojava lijeka Winlevi tijekom liječenja može se pojaviti adrenalna supresija (smanjena aktivnost nadbubrežnih žlijezda koje proizvode hormon stresa koji se zove kortizol). Ako dulje vrijeme upotrebljavate Winlevi na velikim područjima kože ili prekrijete područje zavojem ili povojem, to može povećati rizik od razvoja adrenalne supresije. Smjesta se obratite liječniku ako se kod Vas pojave neki od sljedećih simptoma koji se ne mogu drukčije objasniti te se ne poboljšavaju, i mogli bi upućivati na adrenalnu supresiju:
 - * osjećaj umora
 - * gubitak tjelesne težine
 - * smanjen apetit
 - * nizak krvni tlak
 - * mučnina
 - * proljev
 - * povraćanje
 - * bol u trbuhu (abdomenu)
 - * niske razine glukoze u krvi (hipoglikemija)
 Vaš liječnik može razmotriti ispitivanje razine kortizola u Vašoj krvi i uputiti Vas na endokrinološki pregled u slučaju prisutnosti znakova ili simptoma koji upućuju na supresiju nadbubrežne žlijezde.
- * Vaš liječnik će pratiti Vaše stanje i po potrebi može prekinuti ili promijeniti liječenje. Redoviti su kontrolni pregledi važni, osobito tijekom dugotrajne primjene.

Ako u roku od nekoliko dana ili tjedana nakon prekida liječenja dođe do ponovnog pojavljivanja (pogoršanja) akni na prethodno liječenim područjima, to može predstavljati pogoršanje akni uzrokovano lijekom (povratni učinak). Nemojte ponovo liječiti to područje bez savjetovanja s liječnikom.

Ako niste sigurni u pogledu bilo kojeg upozorenja ili mjere opreza, trebate o njima porazgovarati sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti

Ovaj je lijek namijenjen samo adolescentima starijim od 12 godina. Nemojte ga davati djeci mlađoj od 12 godina jer u toj dobnoj skupini nije zabilježena korist od lijeka.

Drugi lijekovi i Winlevi

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Winlevi može naštetiti nerođenom djetetu. Ako ste trudni, nemojte primjenjivati Winlevi. Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju (kontrolu začeca) dok primjenjujete Winlevi i najmanje 10 dana nakon prestanka liječenja. Trebate porazgovarati sa svojim liječnikom o metodi kontracepcije koja će biti primjerena za Vas dok upotrebljavate Winlevi.

Prije početka liječenja potrebno je potvrditi Vaš status trudnoće.

Nije poznato mogu li djelatna tvar lijeka Winlevi, klaskoteron, ili njegovi nusproizvodi prijeći u majčino mlijeko. To znači da bi mogao postojati rizik za dijete ako primjenjujete Winlevi dok dojite. Tijekom liječenja trebate prestati dojit.

Uz pakiranje lijeka Winlevi dobiva se kartica za bolesnika, koja Vas podsjeća na rizike upotrebe klaskoterona tijekom trudnoće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Winlevi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Winlevi sadrži cetilni alkohol.

Cetilni alkohol može uzrokovati lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis).

Winlevi sadrži propilenglikol.

Propilenglikol može uzrokovati nadraženost kože. Budući da ovaj lijek sadrži propilenglikol, nemojte ga primjenjivati na otvorenim ranama ili velikim područjima ispucale ili oštećene kože (poput opekline).

3. Kako primjenjivati Winlevi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Tanak i ujednačen sloj kreme treba nanijeti dvaput dnevno, jedanput ujutro i jedanput navečer. Adolescenti smiju nanositi kremu samo na lice. Pazite da pričekate najmanje 8 sati između dvaju nanošenja.

Prije nanošenja kreme pažljivo operite i osušite zahvaćeno područje kože. Nanesite tanak, ujednačen sloj kreme na zahvaćeno područje nježno ga masirajući. Dvije (2) jedinice kreme nanesene na vrh prsta (što odgovara količini od približno 1 g) pokrit će područje od oko 28 x 22 cm (približno 600 cm²), koje odgovara prosječnoj površini lica). Krema nanesena na vrh prsta je količina kreme koja se istisne iz tube duž dijela kažiprsta odrasle osobe od prvog pregiba na prstu do njegovog vrha. Krema nanesena na vrh prsta odgovara dozi od oko 0,5 g kreme.

Doza nanesena na vrh prsta

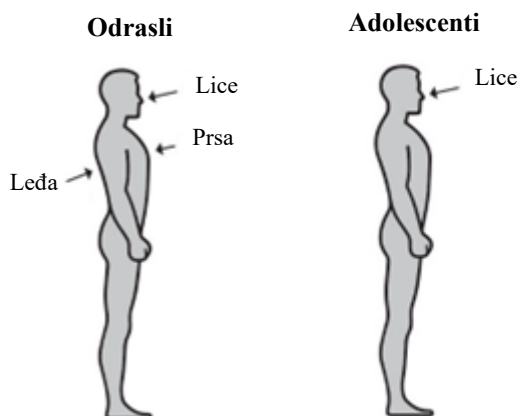


Krema se mora nanijeti na cijelo zahvaćeno područje, a ne samo na lezije od akni.

Izbjegavajte nanošenje kreme na oči, vjeđe, usne i nosnice. Nakon nanošenja kreme operite ruke. Ne prekrivajte zahvaćena područja dodatnim povojima ili zavojima jer se time povećava rizik od nastanka nuspojava.

U odraslih se Winlevi može nanositi na lice, prsa i/ili leđa. Dnevna doza ne smije premašiti 10 jedinica nanesenih na vrh prsta (oko 5 g).

U adolescenata se Winlevi smije nanositi samo na lice. Dnevna doza ne smije premašiti 4 jedinice nanese na vrh prsta (oko 2 g). Ne smije se primijeniti više od 60 g mjesečno (što odgovara jednoj tubi od 60 g ili dvjema tubama od 30 g).



Druge lijekove koji se nanose na kožu ili kozmetičke proizvode, poput sredstava za hidrataciju kože ili zaštitu od sunca, nanosite najmanje 2 sata prije ili poslije primjene lijeka Winlevi.

Vaš će Vam liječnik reći koliko dugo ćete trebati primjenjivati Winlevi. Nakon tri mjeseca liječenja Vaš će liječnik možda morati procijeniti je li se stanje Vaših akni poboljšalo, i uolikoj mjeri. Nakon toga liječnik će redovito ponovo procjenjivati (svaka tri mjeseca) trebate li nastaviti s liječenjem. Ako ste adolescent, Vaš liječnik možda odluči zakazati pregled za manje od tri mjeseca.

Ako primijenite više lijeka Winlevi nego što ste trebali

Ako dulje vrijeme primjenjujete lijek Winlevi na velikim površinama kože ili ako prekrijete zahvaćeno područje povojima ili zavojima, to može povećati rizik od razvoja nuspojava, uključujući supresiju nadbubrežne žlijezde (pogledajte dijelove 2 i 4).

Ako ste zaboravili primijeniti Winlevi

Pričekajte najmanje osam (8) sati između primjena.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku,

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U nekim slučajevima laboratorijski testovi mogu pokazati razine hormona stresa (kortizol) niže od normalnih. To obično ne uzrokuje nikakve simptome i vraća se u normalu u roku od nekoliko tjedana nakon prestanka liječenja.

Mogu se razviti specifični simptomi, kao što su: osjećaj umora, gubitak tjelesne težine, smanjen apetit, mučninu, proljev, povraćanje, bol u trbuhu (abdomenu) i niske razine glukoze u krvi (hipoglikemija). Informacije o tome što učiniti ako osjetite te simptome potražite u dijelu 2, „Upozorenja i mjere opreza”.

Primjena lijeka Winlevi može biti popraćena reakcijama na mjestu primjene, kao što su crvenilo, ljuštenje, suhoća, svrbež i bockanje/žarenje kože. Informacije o tome što učiniti ako osjetite te simptome potražite u dijelu 2, „Upozorenja i mjere opreza”.

Winlevi može uzrokovati sljedeće nuspojave:

Često (može zahvatiti do 1 od 10 osoba)

- bol, suhoća, crvenilo i prekomjeren rast dlaka na mjestu primjene.
- razine hormona stresa (kortizol) niže od normalnih

Rijetko (može zahvatiti do 1 od 1000 osoba)

- preosjetljivost (alergijska reakcija) na mjestu primjene
- akne
- svrbež kože, plikovi, suha i ispucala koža (kontaktni dermatitis)
- glavobolja
- upala folikula dlaka (folikulitis) na mjestu primjene
- grlobolja (orofaringealna bol).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Winlevi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i tubi iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neiskorišten lijek odložite u otpad 1 mjesec nakon prvog otvaranja.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Winlevi sadrži

- Djelatna tvar je klaskoteron.
- Drugi sastojci su cetilni alkohol, citratna kiselina hidrat (E 330) (za prilagodbu pH-a), glicerolmonostearat 40 – 55, vrsta I, tekući parafin, polisorbit 80, propilenglikol (E 1520), pročišćena voda, dinatrijev edetat, sav-*rac*- α -tokoferol (E 307). Pogledajte dio 2. Winlevi sadrži cetilni alkohol. Winlevi sadrži propilenglikol.

Kako Winlevi izgleda i sadržaj pakiranja

Winlevi je bijela ili gotovo bijela krema.

Winlevi je dostupan u tubama koje sadrže 10 g, 30 g ili 60 g kreme. Kutija sadrži jednu tubu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Cassiopea S.p.A.

Via C. Colombo, 1
Lainate, 20045
Milano
Italija

Proizvođač

Cosmo S.p.A.
Via C. Colombo, 1
Lainate, 20045
Milano
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Italia

InfectoPharm S.r.l.

Tel: + 39 02 007066 1

info-ita@infectopharm.com

DK, FI, IS, NO, SE

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Sweden

Tlf./Puh/Tel/Sími: + 46 40 35 48 10

info@glenmarkpharma.se

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals BV

Tel: + 31 (0)8003355533

nlinfo@glenmarkpharma.com

AT, DE

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH

Germany

Tel: + 49 6252 957000

kontakt@infectopharm.com

Polska

Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o. o.

Tel.: + 48 22 35 12 500

poland.receptionist@glenmarkpharma.com

España

Glenmark Farmacéutica, S.L.U.

Tel: + 34 911 593 944

infospain@glenmarkpharma.com

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos

Tel: + 351 214 997 461

medinfar@medinfar.pt

France

Laboratoires Bailleul

Tél: + 33 (0)1 56 33 11 11

vigilance-reclamation@bailleul.com

România

IASIS PHARMACEUTICALS SRL

Tel.: +40 720 536008

iasis@iasispharma.ro

Ελλάδα

IASIS PHARMA

Τηλ: + 30 210 2311031

iasis@iasispharma.gr

Slovenská republika

Glenmark Pharmaceuticals SK, s.r.o.

Tel: + 421 2 20 255 041

info-sk@glenmarkpharma.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.