

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Winlevi 10 mg/g crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di crema contiene 10 mg di clascoterone.

Eccipienti con effetti noti

Ogni grammo di crema contiene 25 mg di alcol cetilico e 250 mg di propilene glicole (E1520).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema

Crema da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Winlevi è indicato per il trattamento dell'acne vulgaris.

Adolescenti (da 12 a < 18 anni di età)

Winlevi è indicato per il trattamento dell'acne vulgaris del viso.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'acne vulgaris.

Posologia

Si deve applicare uno strato sottile e uniforme di crema sulla zona interessata due volte al giorno, mattino e sera, lasciando trascorrere almeno otto ore tra un'applicazione e l'altra.

Due (2) unità polpastrello di crema (corrispondenti a circa 1 g di crema) coprono un'area di circa 28 x 22 cm (circa 600 cm² di pelle, corrispondenti alla superficie media del viso).

Adulti

La dose giornaliera totale non deve superare dieci (10) unità polpastrello (corrispondenti a circa 5 g di crema a base di clascoterone 10 mg/g). La crema può essere applicata su viso, torace e/o schiena.

Adolescenti (da 12 a < 18 anni di età)

La dose giornaliera totale non deve superare quattro (4) unità polpastrello (corrispondenti a circa 2 g di crema a base di clascoterone 10 mg/g). La crema deve essere applicata solo sul viso. Non si devono usare più di 60 g al mese (che corrispondono a un tubo da 60 g o due tubi da 30 g).

Negli adulti e negli adolescenti, per ottenere l'effetto terapeutico si raccomanda un trattamento di tre mesi. Dopo tre mesi di trattamento, si raccomanda che il medico valuti il progresso continuo del paziente. In seguito, si dovrà stabilire, mediante un monitoraggio regolare ogni tre mesi della condizione cutanea e dello stato generale del paziente, se sia necessario continuare l'uso del prodotto, tenendo conto dell'evoluzione della malattia e del profilo di sicurezza del trattamento.

Negli adolescenti, il medico può decidere di effettuare la prima visita di valutazione prima che siano trascorsi tre mesi, sulla base dell'aderenza del paziente al trattamento e/o di considerazioni relative alla sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Compromissione renale o epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione renale o epatica. Dato il bassissimo assorbimento sistemico, non si prevede la necessità di aggiustamenti della dose o considerazioni particolari per questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non sono disponibili dati clinici nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni. L'uso di Winlevi non è raccomandato nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Popolazione pediatrica

Bambini da 9 a < 12 anni

La sicurezza e l'efficacia di Winlevi nei bambini di età compresa tra 9 e < 12 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non è possibile formulare raccomandazioni sulla posologia.

Bambini sotto 9 anni di età

L'uso di Winlevi per il trattamento dell'acne vulgaris nei bambini di età inferiore a 9 anni non è rilevante.

Modo di somministrazione

Winlevi è esclusivamente per uso cutaneo.

Le aree interessate devono essere pulite e asciutte prima dell'applicazione. Winlevi non deve essere applicato su tagli, abrasioni, cute eczematosa o ustionata dal sole. La crema deve essere applicata senza l'uso di bendaggi occlusivi per evitare un aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici (vedere paragrafo 4.4).

L'applicazione di altri medicinali per uso cutaneo impiegati per trattare altre patologie sulle stesse aree deve avvenire almeno due (2) ore prima o dopo l'applicazione di Winlevi. Ciò vale anche per l'uso di creme solari o emollienti.

Il paziente deve essere istruito ad applicare uno strato sottile e uniforme di Winlevi sulla zona interessata, massaggiando delicatamente, evitando occhi, palpebre, labbra e narici, e a lavarsi le mani dopo l'applicazione.

La crema deve essere applicata su tutta l'area interessata e non solo sulle lesioni da acne.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

In uno studio clinico di fase II dedicato condotto in adulti e adolescenti da 12 a < 18 anni di età, la valutazione dei segni di soppressione dell'asse HPA è stata limitata a una valutazione di laboratorio (livelli di cortisolo stimolato dall'ormone adrenocorticotropo [ACTH], vedere paragrafo 5.1); a tali risultati di laboratorio non sono stati associati altri segni o sintomi clinici o reazioni avverse endocrine correlate. Questa evidenza di laboratorio di soppressione dell'asse HPA si è risolta spontaneamente senza sequele dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Si devono evitare le condizioni che aumentano l'assorbimento sistemico (ad esempio l'applicazione su ampie superfici, l'uso prolungato e l'impiego di bendaggi occlusivi) (vedere paragrafo 4.2).

I sintomi tipici della soppressione dell'asse HPA includono stanchezza, calo ponderale, appetito ridotto, pressione arteriosa bassa, ipoglicemia, nausea, diarrea, vomito o dolore addominale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere istruiti a informare il proprio medico se manifestano sintomi di soppressione dell'asse HPA. Se si sospetta un'insufficienza surrenalica, si possono misurare i livelli sierici mattutini di cortisolo ed è possibile indirizzare il paziente a un endocrinologo per un consulto; se la soppressione dell'HPA viene confermata, il trattamento deve essere interrotto.

Adolescenti (da 12 a < 18 anni di età)

La popolazione pediatrica potrebbe essere a rischio aumentato di soppressione dell'asse HPA. Nello studio di fase II dedicato che ha valutato il potenziale della crema a base di clascoterone di provocare soppressione dell'asse HPA, le evidenze di laboratorio di soppressione dell'asse HPA sono state osservate più frequentemente negli adolescenti che negli adulti (vedere paragrafo 5.1). Per ridurre l'assorbimento sistemico, l'uso negli adolescenti deve limitarsi alla sola zona del viso (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee locali

Questo medicinale può indurre irritazione locale (come eritema, prurito, desquamazione/secchezza, pizzicore/bruciore), per lo più di gravità minima o lieve (vedere paragrafo 4.8). Si deve usare cautela nell'applicazione su aree sensibili della pelle, come il collo: se si verifica una reazione cutanea locale in un'area sensibile, è necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento; anche l'applicazione di eventuali emollienti deve avvenire almeno due (2) ore prima o dopo l'applicazione di questo medicinale (vedere paragrafo 4.2).

L'irritazione locale potrebbe aumentare in caso di uso concomitante di medicinali antiacne per uso cutaneo. Si deve usare cautela in caso di terapia concomitante con altri trattamenti cutanei antiacne e altri prodotti (ad esempio, saponi medicati o abrasivi, saponi e cosmetici che hanno un forte effetto essiccante e prodotti con elevate concentrazioni di alcol, astringenti, spezie o lime); l'applicazione di tali prodotti deve avvenire almeno due (2) ore prima o dopo l'applicazione di questo medicinale.

Si deve evitare l'applicazione su cute abrasa, eczematosa o in pazienti con condizioni cutanee infiammatorie che possono coesistere con l'acne, ad esempio rosacea o dermatite periorale.

L'applicazione concomitante di prodotti cosmetici detergenti astringenti e agenti essiccanti o irritanti (come prodotti profumati o contenenti alcol) deve essere evitata.

Nei pazienti la cui cute è stata sottoposta a procedure quali depilazione, peeling chimici, dermoabrasione o resurfacing mediante laser, prima di prendere in considerazione l'applicazione occorre attendere che la pelle guarisca.

L'uso concomitante con la terapia fotodinamica non è raccomandato. Il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto prima di iniziare la terapia fotodinamica.

Esposizione accidentale alle mucose

Il trasferimento accidentale di crema negli occhi, nella bocca o in altre mucose deve essere evitato. In caso di contatto con le mucose, l'area deve essere sciacquata accuratamente con acqua.

Effetto rebound

L'effetto *rebound* (ossia un'esacerbazione dell'acne vulgaris) dopo la sospensione del trattamento non è stato valutato durante gli studi clinici. L'effetto rebound è stato segnalato per composti strutturalmente correlati a clascoterone (ossia corticosteroidi topici) e non può essere escluso per questo medicinale. Se il trattamento con questo medicinale è stato efficace e si verifica una ricomparsa dell'acne vulgaris entro pochi giorni o settimane dalla sua interruzione, si deve sospettare una reazione da sospensione. La riapplicazione deve avvenire con cautela e in questi casi si raccomanda un consulto medico, oppure si devono considerare altre opzioni di trattamento.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 10 giorni dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6). Nelle donne in età fertile, è necessario verificare lo stato di gravidanza prima dell'avvio del trattamento con questo medicinale (vedere paragrafo 4.6).

Materiale formativo

È disponibile materiale formativo relativo a queste precauzioni per operatori sanitari e pazienti (o genitori/tutori). Alla confezione di questo medicinale è acclusa una carta per il paziente.

Eccipienti con effetti noti

Alcol cetilico

Questo medicinale contiene 25 mg di alcol cetilico per grammo. Alcol cetilico può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatite da contatto).

Propilene glicole

Questo medicinale contiene anche 250 mg di propilene glicole per grammo. Propilene glicole può causare irritazione della pelle.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. L'uso contemporaneo della crema a base di clascoterone con altri medicinali per uso cutaneo non è stato valutato (vedere paragrafo 4.2).

Poiché l'esposizione sistemica a clascoterone e cortexolone, il suo principale metabolita, in seguito ad applicazione cutanea è trascurabile, non sono attese interazioni con trattamenti sistemici; si raccomanda tuttavia cautela nell'uso concomitante di medicinali glucocorticoidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 10 giorni dopo l'ultima dose.

Non sono stati effettuati studi d'interazione, pertanto non può essere esclusa l'interazione con la contraccezione ormonale. Nelle donne in età fertile, è necessario verificare lo stato di gravidanza prima dell'avvio del trattamento con clascoterone.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di clascoterone per via cutanea in donne in gravidanza non esistono o sono limitati.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva a seguito di somministrazione sottocutanea (vedere paragrafo 5.3). Sebbene l'assorbimento sistemico di clascoterone per uso cutaneo e del suo principale metabolita cortexolone sia trascurabile, fattori individuali (come l'utilizzo su ampie superfici, l'uso prolungato) potrebbero contribuire a un'aumentata esposizione sistemica. Sulla base degli studi sugli animali e del suo meccanismo d'azione (inibizione del recettore degli androgeni), clascoterone può causare danni al feto. Questo medicinale è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

La paziente deve essere informata dei rischi correlati all'uso di questo medicinale durante la gravidanza e dimostrare di averli compresi.

Allattamento

Non è noto se clascoterone o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'uso di questo medicinale non è raccomandato durante l'allattamento oppure l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con questo medicinale.

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto di clascoterone sulla fertilità umana. I risultati degli studi sugli animali a seguito di somministrazione sottocutanea non hanno mostrato effetti sulla fertilità in ratti di sesso maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Winlevi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono reazioni cutanee locali come eritema (11,5%), desquamazione/secchezza (10,0%), prurito (7,4%) e dolore pungente/bruciore (4,0%). Tali reazioni sono state generalmente autolimitanti e si sono risolte durante l'uso di questo medicinale.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con clascoterone per uso cutaneo in pazienti adulti e adolescenti (da 12 a < 18 anni di età), inclusi studi clinici ed esperienza post-marketing, sono presentate nella Tabella 1 di seguito, in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA.

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); raro ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse in pazienti adulti e adolescenti (da 12 a < 18 anni di età)

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Follicolite in sede di applicazione	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne Dermatite da contatto	Raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di applicazione Secchezza in sede di applicazione Eritema in sede di applicazione Ipertricosi in sede di applicazione	Comune
Esami diagnostici	Test di stimolazione con l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) anormale*	Comune

*Valutazione effettuata nello studio di fase II dedicato, a concentrazioni sovratrapieutiche; vedere il paragrafo che segue.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Test di stimolazione con ACTH anormale

Nello studio di fase II dedicato sono state osservate evidenze di laboratorio di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (ossia livelli di cortisolo sierico diminuiti 30 minuti dopo la stimolazione con ACTH) in 1/20 (5%) dei pazienti adulti e in 2/22 (9%) dei pazienti adolescenti in condizioni di utilizzo massimale su tutto il viso, le spalle, la parte superiore del torace e la parte superiore della schiena dei pazienti con acne, corrispondenti a quantità medie giornaliere di 11,3 g (adulti) e 9,3 g (adolescenti). Non sono stati osservati segni o sintomi clinici di soppressione surrenalica. Dopo l'interruzione del trattamento, i risultati delle analisi di laboratorio si sono normalizzati entro 4 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Se si verifica soppressione dell'asse HPA, si deve considerare l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Dei 444 soggetti di età compresa tra 12 e < 18 anni arruolati negli studi sull'acne vulgaris di fase II e fase III controllati con veicolo ed esposti alla crema a base di clascoterone, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse è stata di 4/444 (0,9%).

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse fino alla settimana 12 sono stati simili a quelli osservati negli adulti e presentati nella Tabella 1, che copre entrambe le popolazioni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di Winlevi.

Nello studio clinico di fase II dedicato, una quantità giornaliera media di 11,3 g e 9,3 g della crema a base di clascoterone 10 mg/g è stata somministrata per 2 settimane rispettivamente a 20 pazienti adulti e 22 pazienti adolescenti, con conseguenti evidenze di laboratorio di soppressione dell'asse HPA rispettivamente nel 5% dei pazienti adulti e nel 9% dei pazienti adolescenti.

In caso di sovradosaggio, Winlevi deve essere sospeso e si deve monitorare il paziente per rilevare il potenziale sviluppo di segni e sintomi di soppressione dell'asse HPA.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiacne, altri preparati antiacne per uso topico, codice ATC: D10AX06

Meccanismo d'azione

Clascoterone è un inibitore del recettore degli androgeni. Studi *in vitro* hanno mostrato che è potenzialmente in grado di antagonizzare gli effetti degli androgeni nei sebociti umani primari per ridurre la produzione e l'accumulo di sebo e i mediatori infiammatori, cause note della patogenesi dell'acne.

Effetti farmacodinamici

Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

Nello studio di fase II dedicato 171-7151-202 sui potenziali effetti della crema a base di clascoterone 10 mg/g sull'asse HPA e sulla farmacocinetica in adulti e adolescenti con acne vulgaris, la soppressione dell'asse HPA è stata valutata in adulti (n=20) e adolescenti a partire dai 12 anni di età (n=22) in seguito ad applicazione di dosi sovraterapeutiche della crema a base di clascoterone, in una quantità giornaliera media di 11,3 g negli adulti e 9,3 g negli adolescenti per 2 settimane (vedere paragrafo 5.2). È stata osservata soppressione dell'asse HPA, indicata da un livello di cortisolo sierico dopo 30 minuti di stimolazione con ACTH ≤ 18 mcg/dL in 1/20 (5%) dei soggetti adulti e 2/22 (9%) dei soggetti adolescenti il giorno 14. La funzione dell'asse HPA è ritornata nella norma in tutti i soggetti al follow-up 4 settimane dopo la fine del trattamento.

Elettrofisiologia cardiaca

A circa 9 volte la dose massima di trattamento per gli adulti (5 g/giorno di crema), il clascoterone non prolunga l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia della crema a base di clascoterone 10 mg/g applicata due volte al giorno per 12 settimane per il trattamento dell'acne vulgaris sono state valutate in due studi clinici di fase III di disegno identico, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con veicolo (CB-03-01/25 e CB-03-01/26) che hanno arruolato in totale 1 440 soggetti con acne vulgaris del viso. Gli studi hanno arruolato soggetti con valutazione globale dello sperimentatore (*Investigator's Global Assessment*, IGA) di acne vulgaris del viso moderata o grave (punteggio pari a 3 o 4), da 30 a 75 lesioni infiammatorie (papule, pustole e noduli) e da 30 a 100 lesioni non infiammatorie (comedoni aperti e chiusi).

Di questi 1 440 soggetti randomizzati, 19 (1,3%) avevano da 9 a 11 anni, 641 (44,5%) avevano da 12 a 17 anni e 780 (54,2%) avevano 18 anni o più. Tra gli adulti e gli adolescenti, il 62% dei soggetti era di sesso femminile e il 91% era caucasico. Al basale, i soggetti presentavano una conta media delle lesioni infiammatorie di 42,4 e una conta media delle lesioni non infiammatorie di 61,4. Circa l'83% dei soggetti aveva un punteggio IGA pari a 3.

L'efficacia è stata valutata mediante tre endpoint co-primari: percentuale di soggetti in ciascun gruppo di trattamento che hanno raggiunto il "successo" alla settimana 12, laddove per "successo" si intende un punteggio IGA di "cute libera da lesioni (punteggio=0)" o "cute quasi libera da lesioni (punteggio=1)" E una riduzione di almeno 2 punti dell'IGA rispetto al basale, variazione assoluta dal basale della conta delle lesioni non infiammatorie (*Non-Inflammatory Lesions Count*, NILC) in ciascun gruppo di trattamento alla settimana 12 e variazione assoluta dal basale della conta delle lesioni infiammatorie (*Inflammatory Lesions Count*, ILC) in ciascun gruppo di trattamento alla settimana 12.

Adulti e adolescenti da 12 a < 18 anni di età

Il tasso di successo IGA e la riduzione media assoluta e percentuale rispetto al basale della conta delle lesioni da acne dopo 12 settimane di trattamento per i pazienti di età pari e superiore a 12 anni sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2: Efficacia clinica della crema a base di clascoterone 10 mg/g in pazienti adulti, e adolescenti con acne vulgaris facciale, alla settimana 12

Adolescenti con acne vulgaris facciale, alla settimana 12				
	Studio CB-03-01/25		Studio CB-03-01/26	
	Crema a base di clascoterone N=342	Crema veicolo N=350	Crema a base di clascoterone N=367	Crema veicolo N=362
Tasso di successo IGA ^a	18,8%	8,7%	20,9%	6,6%
Differenza rispetto al veicolo	10,1%		14,3%	
(IC al 95%)	(4,1%, 16,0%)		(8,9%, 19,7%)	
Conta delle lesioni non infiammatorie (NILC)				
Riduzione media assoluta	20,4	13,0	19,5	10,8
Differenza rispetto al veicolo	7,3		8,7	
(IC al 95%)	(3,5, 11,1)		(4,5, 12,4)	
Riduzione media percentuale	32,6%	21,8%	29,6%	15,7%

	Studio CB-03-01/25		Studio CB-03-01/26	
	Crema a base di clascoterone N=342	Crema veicolo N=350	Crema a base di clascoterone N=367	Crema veicolo N=362
Differenza rispetto al veicolo	10,8%		13,8%	
(IC al 95%)	(3,9%, 17,6%)		(7,5%, 20,1%)	
Conta delle lesioni infiammatorie (ILC)				
Riduzione media assoluta	19,3	15,4	20,1	12,6
Differenza rispetto al veicolo	3,9		7,5	
(IC al 95%)	(1,3, 6,5)		(5,2, 9,9)	
Riduzione media percentuale	44,6%	36,3%	47,1%	29,7%
Differenza rispetto al veicolo	8,3%		17,5%	
(IC al 95%)	(2,2%, 14,4%)		(11,8%, 23,1%)	

^aIl successo in base alla valutazione globale dello sperimentatore (*Investigator Global Assessment*, IGA) è stato definito come una riduzione di almeno 2 punti del punteggio IGA rispetto al basale e un punteggio IGA pari a 0 (cute libera da lesioni) o 1 (cute quasi libera da lesioni).

Tra i 641 soggetti di età compresa tra 12 e < 18 anni arruolati in studi di fase III controllati con veicolo per l'acne vulgaris facciale, 316 e 325 soggetti sono stati randomizzati rispettivamente alla crema a base di clascoterone e al veicolo.

La crema a base di clascoterone è risultata superiore al veicolo in tutti e tre gli endpoint co-primari: tasso di successo IGA alla settimana 12 (rispettivamente, 14,9% vs 3,7%; rapporto di probabilità aggiustato [IC al 95%]: 4,3 [2,2; 8,4]; valore p: < 0,0001), variazione assoluta rispetto al basale della NILC alla settimana 12 (rispettivamente, -17,6 vs -11,4; differenza media minimi quadrati [IC al 95%]: -6,2 [-10,6; -1,9]; valore p: 0,0050) e variazione assoluta rispetto al basale della ILC alla settimana 12 (rispettivamente, -17,9 vs -12,5; differenza media minimi quadrati [IC al 95%]: -5,4 [-8,2; -2,7]; valore p: 0,0001).

Bambini da 9 a < 12 anni di età

Tra i 19 soggetti di età compresa tra 9 e 11 anni arruolati in studi di fase III controllati con veicolo per l'acne vulgaris facciale, 13 e 6 soggetti sono stati randomizzati rispettivamente alla crema a base di clascoterone e al veicolo.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra la crema a base di clascoterone e il veicolo in nessuno dei tre endpoint co-primari: tasso di successo IGA alla settimana 12 (rispettivamente, 15,4% vs 18,0%; rapporto di probabilità aggiustato [IC al 95%]: 0,8 [0,1; 11,8]; valore p: 0,8903), variazione assoluta rispetto al basale della NILC alla settimana 12 (rispettivamente, 7,3 vs -23,4; differenza media minimi quadrati [IC al 95%]: 30,8 [-17,9; 79,4]; valore p: 0,2155) e variazione assoluta rispetto al basale della ILC alla settimana 12 (-20,6 vs -26,3; differenza media minimi quadrati [IC al 95%]: 5,7 [-2,5; 13,9]; valore p: 0,1719).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

Assorbimento

A seguito di somministrazione cutanea ripetuta di 4-12 g al giorno di crema a base di clascoterone 10 mg/g per un periodo fino a 6 settimane consecutive in adulti sani e in pazienti adulti con acne vulgaris, l'esposizione sistemica è stata inferiore all'1% della dose totale somministrata.

Non è stato possibile stabilire alcuna correlazione tra i livelli ematici e le reazioni avverse.

Dopo trattamento cutaneo con clascoterone per 2 settimane con applicazione di una dose media di circa 6 g due volte al giorno (12 g/giorno di crema) su soggetti adulti con acne vulgaris da moderata a grave (n=20), le concentrazioni sistemiche di clascoterone sono risultate allo stato stazionario entro il giorno 5. Il giorno 14, la media \pm DS delle concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) è stata di $4,5 \pm 2,9$ ng/mL, la media \pm DS dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) nell'intervallo di somministrazione è stata di $37,1 \pm 22,3$ h*ng/mL e la media \pm DS della concentrazione plasmatica media (C_{media}) è stata di $3,1 \pm 1,9$ ng/mL.

Distribuzione

Negli studi *in vitro*, il legame del clascoterone con le proteine plasmatiche è risultato essere compreso tra l'84% e l'89% ed è risultato indipendente dalle concentrazioni.

Biotrasformazione

Dopo trattamento cutaneo con clascoterone, le concentrazioni plasmatiche di cortexolone, il metabolita principale di clascoterone, erano rilevabili e generalmente inferiori o prossime al limite inferiore di quantificazione (0,5 ng/mL) nei soggetti con acne vulgaris.

Eliminazione

L'escrezione di clascoterone non è stata completamente caratterizzata negli esseri umani. Gli effetti della compromissione renale o epatica non sono stati valutati in considerazione della biodisponibilità sistemica relativamente bassa di clascoterone.

Adolescenti

Nei pazienti adolescenti con acne vulgaris di età compresa tra 12 e < 18 anni (n=22) dopo 2 settimane di trattamento con una dose media di circa 4 g di crema a base di clascoterone 10 mg/g applicata due volte al giorno (8 g/giorno), le concentrazioni di clascoterone allo stato stazionario sono state raggiunte entro il giorno 14. L'esposizione sistemica a clascoterone è stata simile a quella osservata nei pazienti adulti trattati con 6 g due volte al giorno.

Anziani

Gli studi clinici sulla crema a base di clascoterone non hanno incluso un numero sufficiente di soggetti di età pari o superiore a 65 anni per stabilire se rispondono in modo diverso rispetto ai soggetti più giovani.

Studi *in vitro*

Enzimi CYP

Clascoterone ha inibito gli enzimi CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2d6, 2E1 o 3A4 con un valore di $IC_{50} > 40$ μ M. Clascoterone fino a 30 μ M non ha indotto CYP 1A2, 2B6 o 3A4. Questi risultati suggeriscono che clascoterone non ha alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica delle sostanze metabolizzate da CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2d6, 2E1 o 3A4.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e tossicità a dosi ripetute.

Clascoterone è risultato negativo nel test *in vitro* di Ames ed aneugenico nel test del micronucleo dei linfociti umani *in vitro* con una soglia di 50 mcg/mL, più di 10 000 volte superiore alla C_{max} clinica raggiunta con le dosi sovraterapeutiche.

Negli studi condotti *in vivo* in ratti maschi, dopo la doppia somministrazione sottocutanea di una dose fino a 2 000 mg/kg, clascoterone è risultato clastogeno nel test del micronucleo, con un effetto che corrisponde a un margine di sicurezza > 100 calcolato confrontando i valori di C_{max} e AUC rilevati nell'animale con quelli clinici.

Clascoterone non è risultato cancerogeno dopo somministrazione topica giornaliera di 0,1, 1 o 5 mg/mL di crema (1 mg/g, 10 mg/g o 50 mg/g) nello studio di cancerogenicità della durata di 2 anni condotto nei ratti. È stato osservato un aumento statisticamente significativo degli adenomi sebacei benigni in sede di applicazione topica solo nei maschi trattati con crema a base di clascoterone 50 mg/g, la concentrazione più alta. È stato riportato un aumento dell'incidenza del riscontro non neoplastico di atrofia cutanea e sottocutanea in sede di applicazione nei maschi e nelle femmine trattati con crema a base di clascoterone 10 mg/g e 50 mg/g.

Nello studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nei ratti, non sono stati osservati effetti sulla fertilità a dosi fino a 12,5 mg/kg/giorno mediante somministrazione sottocutanea; sono stati riscontrati un aumento della perdita pre-impianto e variazioni della conta spermatica a questo livello di dose, ma non a 2,5 mg/kg/giorno (da 4,7 a 8,0 volte l'esposizione umana sulla base del confronto dell'AUC).

Nello studio sullo sviluppo embrio-fetale condotto nei ratti a dosi di 1, 5 o 25 mg/kg/giorno mediante somministrazione sottocutanea, sono state notate malformazioni correlate al clascoterone a tutti i livelli di dose, senza una relazione dose-effetto: è stato osservato un onfalocele in un singolo feto a ciascun livello di dose, e sono state notate malformazioni esterne e viscerali (grave dilatazione dei ventricoli cerebrali laterali e terzo; cute sottile, piccole dimensioni e lingua sporgente) in altri due feti alla dose di 1 mg/kg/giorno (2,5 volte l'esposizione umana sulla base del confronto dell'AUC).

Nei conigli, la perdita post-impianto e i riassorbimenti sono risultati aumentati a una dose di 1,5 mg/kg/giorno mediante somministrazione sottocutanea, mentre non è stato osservato alcun effetto correlato al trattamento sullo sviluppo embrio-fetale a dosi fino a 0,4 mg/kg/giorno (3,7 volte l'esposizione umana in base all'AUC). Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, non è stata osservata alcuna tossicità sullo sviluppo significativa a dosi fino a 12,5 mg/kg/giorno mediante somministrazione sottocutanea.

Valutazione del rischio ambientale

In considerazione del suo meccanismo d'azione endocrino, si ritiene che clascoterone possa rappresentare un rischio per uno o più comparti, in particolare i comparti acquatici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Elenco degli eccipienti

Alcol cetilico
Acido citrico monoidrato (E330) (per la regolazione del pH)
Glicerolo monostearato 40-55 Tipo I
Paraffina liquida
Polisorbato 80
Propilene glicole (E1520)
Acqua depurata

Edetato disodico
all-*rac*- α -tocoferolo (E307)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Eliminare il prodotto inutilizzato 1 mese dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della dispensazione: conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Una volta fornito al paziente: prima dell'apertura, conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Dopo la prima apertura, non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo in alluminio rivestito di resina epossidica con tappo a vite in polipropilene.

Confezioni: tubi da 10 g, 30 g o 60 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Winlevi in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con le autorità nazionali competenti il contenuto e il formato del programma formativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ciascuno Stato membro in cui Winlevi è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/chi li assiste che si prevede possano prescrivere o usare Winlevi abbiano accesso/ricevano il seguente materiale formativo:

Elenco di controllo per gli operatori sanitari

L'elenco di controllo per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Soppressione dell'asse HPA:
 - o Fornire istruzioni chiare sul corretto uso di Winlevi (dose, schema di somministrazione e sede di applicazione rispettivamente per gli adulti e gli adolescenti)
 - o Informare i pazienti circa il rischio di soppressione dell'asse HPA e istruirli sui segni e sintomi indicativi di questa condizione
 - o Monitorare l'aderenza del paziente alle raccomandazioni sull'uso corretto alle visite di follow-up
 - o Se si sospetta soppressione dell'asse HPA, valutare l'opportunità di monitorare i livelli sierici mattutini di cortisolo e di indirizzare il paziente a un endocrinologo per un consulto. Se la soppressione dell'HPA viene confermata, il trattamento deve essere interrotto
- Tossicità riproduttiva:
 - o Informare il paziente sulla controindicazione all'uso durante la gravidanza, a causa del rischio di potenziali danni al feto e malformazioni congenite
 - o Verificare lo stato di gravidanza prima dell'avvio del trattamento
 - o Istruire sulla contraccezione durante il trattamento con Winlevi, raccomandando l'uso di un metodo contraccettivo efficace
 - o Istruire sulla necessità di proseguire con la contraccezione fino ad almeno 10 giorni dopo l'ultima somministrazione

Carta per il paziente (acclusa a ogni confezione di medicinale)

La carta per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informare il paziente sulla controindicazione all'uso durante la gravidanza, a causa del rischio di potenziali danni al feto e malformazioni congenite
- Verificare lo stato di gravidanza prima dell'avvio del trattamento
- Istruire sulla contraccezione durante il trattamento con Winlevi, raccomandando l'uso di un metodo contraccettivo efficace
- Istruire sulla necessità di proseguire con la contraccezione fino ad almeno 10 giorni dopo l'ultima somministrazione

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Winlevi 10 mg/g crema
clascoterone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni grammo di crema contiene 10 mg di clascoterone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Alcol cetilico, acido citrico monoidrato (E330), glicerolo monostearato 40-55 Tipo I, paraffina liquida, polisorbato 80, propilene glicole (E1520), acqua depurata, disodio edetato, all-*rac*- α -tocoferolo (E307). Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Crema

1 tubo (10 g)

1 tubo (30 g)

1 tubo (60 g)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Dopo l'apertura: non conservare a temperatura superiore a 25 °C.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Winlevi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**TUBO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Winlevi 10 mg/g crema
clascoterone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni grammo di crema contiene 10 mg di clascoterone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Alcol cetilico, acido citrico monoidrato (E330), glicerolo monostearato 40-55 Tipo I, paraffina liquida, polisorbato 80, propilene glicole (E1520), acqua depurata, disodio edetato, all-*rac*- α -tocoferolo (E307).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Crema

30 g

60 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso cutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Dopo l'apertura: non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1927/002 tubo da 30 g
EU/1/25/1927/003 tubo da 60 g

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

TUBO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Winlevi 10 mg/g crema
clascoterone
Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 g

6. ALTRO

Cassiopea S.p.A.

CARTA PER IL PAZIENTE

Aprire qui per la carta per il paziente

Carta per il paziente per Winlevi – Per donne e ragazze in età fertile

Contraccezione e prevenzione della gravidanza

Cosa deve sapere

- Winlevi è un medicinale per trattare l'acne volgare.
- Winlevi può essere dannoso per il feto se usato durante la gravidanza.

Cosa deve fare

- Legga attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.
- Si assicuri di non essere in stato di gravidanza prima di iniziare a usare questo medicinale.
- Utilizzi un metodo di controllo delle nascite (contraccettivo) efficace durante il trattamento con clascoterone e per almeno 10 giorni dopo l'ultima dose di clascoterone. Il medico discuterà con lei del metodo contraccettivo più idoneo da usare.
- Se pensa di essere in stato di gravidanza, smetta di usare Winlevi e si rivolga al medico.

Conservi questa carta fino ad almeno 10 giorni dopo aver interrotto il trattamento.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Winlevi 10 mg/g crema clascoterone

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Winlevi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Winlevi
3. Come usare Winlevi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Winlevi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Winlevi e a cosa serve

Winlevi contiene il principio attivo clascoterone, che appartiene a un gruppo di medicinali noti come "preparati antiacne".

Winlevi crema è un medicinale usato in adulti e adolescenti a partire da 12 anni di età per il trattamento dell'acne volgare. L'acne volgare è una malattia comune della pelle che causa brufoli, punti neri e punti bianchi, e può interessare il viso, il torace e la schiena. Negli adolescenti l'uso deve essere limitato esclusivamente al viso.

Il principio attivo di Winlevi, clascoterone, blocca i recettori degli androgeni (un tipo di proteina che si lega agli ormoni chiamati androgeni). Inoltre, contrasta l'effetto degli androgeni sulle ghiandole sebacee (piccole ghiandole della pelle che producono una sostanza oleosa chiamata sebo), migliorando l'acne volgare.

2. Cosa deve sapere prima di usare Winlevi

Non usi Winlevi

- se è allergico a clascoterone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza.

Avvertenze e precauzioni

- * Si rivolga al medico prima di usare Winlevi. Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato dal medico.
- * Winlevi è solo per uso esterno. Deve essere applicato solo sulla pelle.
- * Non usi più Winlevi della dose prescritta.

- * Gli adolescenti devono applicare la crema esclusivamente sul viso.
- * Winlevi può causare irritazione (ad esempio, secchezza, arrossamento, prurito o una sensazione di pizzicore/bruciore). Nella maggior parte dei casi si tratta di una condizione di gravità minima o lieve.
- * Faccia attenzione se applica questo medicinale su aree sensibili della pelle, come il collo. Se si verifica una reazione in un'area sensibile, il medico potrebbe indicarle di interrompere il trattamento. Anche eventuali emollienti devono essere applicati almeno 2 ore prima o dopo l'applicazione di Winlevi.
- * Non applichi Winlevi su tagli, abrasioni, eczemi o sulla pelle scottata dal sole, o su aree interessate da condizioni cutanee infiammatorie che possono coesistere con l'acne (come, ad esempio, arrossamento del viso o eruzione cutanea attorno alla bocca).
- * Non usi questo medicinale in concomitanza con la fototerapia dinamica. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l'applicazione di Winlevi prima di iniziare la terapia fotodinamica.
- * Non copra l'area trattata con bendaggi, poiché ciò aumenta il rischio di effetti indesiderati.
- * Eviti di applicare questo medicinale su aree della pelle che sono state sottoposte ad altri trattamenti, inclusi trattamenti cosmetici (come depilazione, peeling chimici, dermoabrasione o *resurfacing* -esfoliazione profonda- mediante laser), fino a quando la pelle non sarà guarita.
- * Lavi le mani dopo aver applicato la crema.
- * Eviti di applicare questo medicinale negli occhi, sulle labbra, sulla bocca o sugli angoli del naso, o sulle mucose all'interno del naso e delle labbra. Se la crema si deposita accidentalmente su queste aree, sciacqui con abbondante acqua.
- * Eviti di usare questo medicinale contemporaneamente con altri medicinali per l'acne da applicare sulla pelle. L'uso contemporaneo di più medicinali per l'acne può provocare maggiore irritazione. Se è necessario un trattamento con un ulteriore medicinale per l'acne, lo si deve applicare almeno 2 ore prima o dopo l'applicazione di Winlevi.
- * Eviti di usare prodotti per la pelle che possono seccare o irritare la pelle.
- * Durante il trattamento con Winlevi potrebbe manifestare soppressione surrenalica (ridotta attività delle ghiandole surrenali, che producono un ormone dello stress chiamato cortisolo), un effetto indesiderato del trattamento con Winlevi. Se si utilizza Winlevi su ampie aree della pelle per lungo tempo o se si copre l'area con un bendaggio, il rischio di sviluppare soppressione surrenalica può aumentare. Se sviluppa uno o più dei seguenti sintomi, che non trovano altra spiegazione e non migliorano, potrebbe trattarsi di soppressione surrenalica e deve rivolgersi immediatamente al medico:
 - * sensazione di stanchezza;
 - * perdita di peso;
 - * appetito ridotto;
 - * pressione sanguigna bassa;
 - * sensazione di star male (nausea);
 - * diarrea;
 - * vomito;
 - * dolore alla pancia (addominale);
 - * bassi livelli di glucosio nel sangue (ipoglicemia);
 In presenza di segni o sintomi indicativi di soppressione surrenalica, il medico potrebbe valutare la possibilità di far analizzare i suoi livelli di cortisolo nel sangue e di indirizzarla a un endocrinologo per un consulto.
- * Il medico monitorerà le sue condizioni e potrebbe interrompere o modificare il trattamento, se necessario. I controlli regolari sono importanti, specialmente durante l'uso prolungato.

Se entro pochi giorni o settimane dall'interruzione del trattamento osserva una ricomparsa (un peggioramento) dell'acne in aree precedentemente trattate, può trattarsi del cosiddetto "effetto rimbalzo" o *rebound* dovuto al medicinale. Non ritratti l'area senza aver consultato un medico.

Se ha dubbi su una qualsiasi delle avvertenze e precauzioni, consulti il medico.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale è destinato all'uso solo negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni. Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 12 anni perché in questa fascia di età non è stato osservato alcun beneficio del medicinale.

Altri medicinali e Winlevi

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Winlevi può nuocere al feto. Se è in gravidanza, non usi Winlevi. Se è in età fertile, deve usare un metodo di controllo delle nascite (contraccettivo) efficace durante l'uso di Winlevi e per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento. Parli con il medico del metodo contraccettivo adatto a lei durante l'assunzione di Winlevi.

È necessario verificare il suo stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento.

Non è noto se il principio attivo di Winlevi (clascoterone) o i suoi prodotti di degradazione possano passare nel latte materno. Ciò significa che potrebbe esserci un rischio per il bambino se lei usa Winlevi durante l'allattamento. Durante il trattamento deve interrompere l'allattamento con latte materno.

Alla confezione di Winlevi è acclusa una carta per il paziente per ricordarle i rischi di clascoterone in gravidanza.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Winlevi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Winlevi contiene alcol cetilico.

L'alcol cetilico può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatite da contatto).

Winlevi contiene propilene glicole.

Il propilene glicole può causare irritazione della pelle. Poiché questo medicinale contiene propilene glicole, non lo usi su ferite aperte o aree estese di pelle lesa o danneggiata (come bruciature).

3. Come usare Winlevi

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Applichi uno strato sottile e uniforme di crema due volte al giorno, una volta al mattino e una volta alla sera. Gli adolescenti devono applicare la crema esclusivamente sul viso. Si assicuri di attendere almeno 8 ore tra un'applicazione e l'altra.

Prima di applicare la crema, lavi delicatamente e asciughi l'area di pelle interessata. Applichi uno strato sottile e uniforme di crema sull'area interessata, massaggiando delicatamente. Due (2) unità polpastrello di crema (che corrispondono a circa 1 g) coprono un'area di circa 28 x 22 cm (circa 600 cm²), corrispondente alla superficie media del viso. Un'unità polpastrello è la quantità di crema spremuta da un tubo sul dito indice di un adulto, dalla piega della prima falange alla punta. Un'unità polpastrello corrisponde a circa 0,5 g di crema.

Unità polpastrello

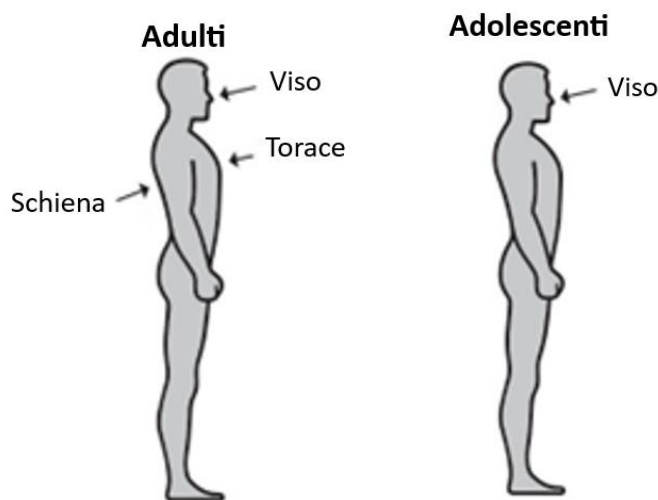


La crema deve essere applicata su tutta l'area interessata, non solo sulle lesioni da acne.

Eviti di applicare la crema su occhi, palpebre, labbra e narici. Si lavi le mani dopo aver applicato la crema. Non copra l'area trattata con bendaggi, poiché ciò aumenta il rischio di effetti indesiderati.

Negli adulti, Winlevi può essere applicato sul viso, sul torace e/o sulla schiena. La dose giornaliera totale non deve superare le 10 unità polpastrello (circa 5 g).

Negli adolescenti, Winlevi deve essere applicato solo sul viso. La dose giornaliera totale non deve superare le 4 unità polpastrello (circa 2 g). Non si devono usare più di 60 g al mese (che corrispondono a un tubo da 60 g o due tubi da 30 g).



Se deve applicare altri medicinali o prodotti cosmetici per la pelle, come creme idratanti o solari, lo faccia almeno 2 ore prima o dopo l'uso di Winlevi.

Il medico le dirà per quanto tempo deve usare Winlevi. Dopo tre mesi di trattamento, il medico potrebbe valutare se e quanto l'acne è migliorata. In seguito, il medico effettuerà valutazioni regolari (ogni tre mesi) per stabilire se lei deve proseguire il trattamento.

Se sei un adolescente, il medico potrebbe decidere di programmare una visita prima che siano trascorsi tre mesi.

Se usa più Winlevi di quanto deve

Se usa Winlevi su ampie aree della pelle per un lungo periodo o se copre l'area con bendaggi, ciò potrebbe aumentare il rischio di sviluppare effetti indesiderati che comprendono soppressione surrenalica (vedere paragrafi 2 e 4).

Se dimentica di usare Winlevi

Attenda almeno otto (8) ore tra un'applicazione e l'altra.

Non applichi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In alcuni casi, gli esami di laboratorio potrebbero mostrare livelli inferiori alla norma di un ormone dello stress chiamato cortisolo, che in genere non causano alcun sintomo e ritornano alla normalità entro poche settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Esiste la possibilità che si sviluppino sintomi specifici, quali: stanchezza, perdita di peso, appetito ridotto, nausea, diarrea, vomito, mal di pancia (dolore addominale), bassi livelli di glucosio nel sangue (ipoglicemia).

Per informazioni su cosa fare in caso di comparsa di tali sintomi, vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”.

L'uso di Winlevi può provocare reazioni nella sede di applicazione come arrossamento, desquamazione, secchezza, prurito, pizzicore/bruciore della pelle. Per informazioni su cosa fare in caso di comparsa di tali sintomi, vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”.

Winlevi può causare i seguenti effetti indesiderati:

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- Dolore, secchezza, arrossamento ed eccessiva crescita dei peli nella sede di applicazione
- Livelli inferiori alla norma di un ormone dello stress chiamato cortisolo

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000):

- Ipersensibilità (reazioni allergiche) nella sede di applicazione
- Acne
- Prurito, vesciche, pelle secca e screpolata (dermatite da contatto)
- Mal di testa (cefalea)
- Infiammazione dei follicoli piliferi (follicolite) nella sede di applicazione
- Mal di gola (dolore orofaringeo)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Winlevi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul tubo dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Eliminare il prodotto inutilizzato 1 mese dopo la prima apertura.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Dopo l'apertura: non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Winlevi

- Il principio attivo è clascoterone.
- Gli altri componenti sono: alcol cetilico, acido citrico monoidrato (E330) (per la regolazione del pH), glicerolo monostearato 40-55 Tipo I, paraffina liquida, polisorbato 80, propilene glicole (E1520), acqua depurata, disodio edetato, all-rac- α -tocoferolo (E307). Vedere il paragrafo 2. Winlevi contiene alcol cetilico. Winlevi contiene propilene glicole.

Descrizione dell'aspetto di Winlevi e contenuto della confezione

Winlevi è una crema da bianca a biancastra.

Winlevi è disponibile in tubi contenenti 10 g, 30 g o 60 g di crema. Ogni scatola contiene un tubo. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Cassiopea S.p.A.
Italia
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
Svezia
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
Germania
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.

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>