

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Winlevi 10 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram crème bevat 10 mg clascoteron.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke gram crème bevat 25 mg cetylalcohol en 250 mg propyleenglycol (E1520).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème.

Witte tot bijna witte crème.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Winlevi is geïndiceerd voor de behandeling van acne vulgaris.

Adolescenten (van 12 tot < 18 jaar)

Winlevi is geïndiceerd voor de behandeling van acne vulgaris in het gelaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en opgevolgd worden door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van acne vulgaris.

Dosering

Er moet twee keer per dag ('s ochtends en 's avonds) een dunne, egale laag crème worden aangebracht op het aangedane gebied, met minstens acht uur tussen de twee toepassingen.

Twee (2) vingertopeenheden crème (wat overeenkomt met ongeveer 1 g crème) bedekken ongeveer 28 x 22 cm (ongeveer 600 cm² huid, wat overeenkomt met het gemiddelde oppervlak van het gezicht).

Volwassenen

De totale dagelijkse dosis mag niet meer dan tien (10) vingertopeenheden bedragen (wat overeenkomt met ongeveer 5 g clascoteroncrème 10 mg/g). De crème mag op het gelaat, de borst en/of de rug worden aangebracht.

Adolescenten (van 12 tot < 18 jaar)

De totale dagelijkse dosis mag niet meer dan vier (4) vingertopeenheden bedragen (wat overeenkomt met ongeveer 2 g clascoteroncrème 10 mg/g). De crème mag uitsluitend op het gelaat worden aangebracht. Gebruik niet meer dan 60 g per maand (wat overeenkomt met één tube van 60 g of twee tubes van 30 g).

Om het therapeutisch effect te bereiken, wordt voor volwassenen en adolescenten aanbevolen om de behandeling gedurende drie maanden voort te zetten. Het wordt aanbevolen dat de arts na drie maanden behandelen beoordeelt of de toestand van de patiënt nog steeds verbetert. Daarna moet om de drie maanden een regelmatige beoordeling van de huid en de toestand van de patiënt bepalen of voortgezet gebruik van het product noodzakelijk is, rekening houdend met de status van de aandoening en het veiligheidsprofiel van de behandeling.

Bij adolescenten kan de arts besluiten om het eerste beoordelingsbezoek eerder dan drie maanden na aanvang van de behandeling te laten plaatsvinden, afhankelijk van de therapietrouw van de patiënt en/of veiligheidsoverwegingen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Gezien de zeer lage systemische absorptie worden voor deze patiënten geen aanpassingen van de dosering of speciale overwegingen verwacht (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over patiënten van 65 jaar of ouder. Winlevi wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten van 65 jaar en ouder.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 9 tot < 12 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Winlevi bij kinderen in de leeftijd van 9 tot < 12 jaar zijn niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Kinderen jonger dan 9 jaar

Er is geen relevante toepassing van Winlevi bij kinderen jonger dan 9 jaar voor de behandeling van acne vulgaris.

Wijze van toediening

Winlevi is uitsluitend voor cutaan gebruik.

De aangedane gebieden moeten schoon en droog zijn vóór het aanbrengen van de crème. Winlevi mag niet worden aangebracht op snijwonden, schaafwonden, een eczemateuze of door de zonverbrande huid. De crème moet worden aangebracht zonder het gebruik van een occlusief verband om een verhoogd risico op systemische bijwerkingen te vermijden (zie rubriek 4.4).

Andere cutane geneesmiddelen die worden gebruikt om andere aandoeningen op dezelfde huidzones te behandelen, moeten minstens twee (2) uur voor of na het aanbrengen van Winlevi worden aangebracht. Dit is ook van toepassing op het gebruik van zonnebrandcrème of verzachtende middelen.

Instrueer de patiënt om een dunne, egale laag Winlevi op het aangedane gebied aan te brengen, en zachtjes in te masseren. De patiënt moet worden aangeraden om contact met de ogen, oogleden, lippen en neusvleugels te vermijden en de handen te wassen na het aanbrengen van het geneesmiddel. De crème moet op het volledige aangedane gebied worden aangebracht en niet alleen op de huid aangetast door acne.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA - hypothalamische-pituitaire-adrenale)

In een specifiek klinisch fase 2-onderzoek bij volwassenen en adolescenten van 12 tot < 18 jaar waren tekenen van HPA-as suppressie beperkt tot metingen op basis van laboratoriumtesten (adrenocorticotroop hormoon [ACTH]-gestimuleerde cortisolspiegels, zie rubriek 5.1); er werden geen andere klinische tekenen, symptomen of gerelateerde endocriene bijwerkingen geassocieerd met dergelijke laboratoriumresultaten. Dit op laboratoriumtesten gebaseerde bewijs van de HPA-as-suppressie verdween spontaan zonder gevolgen na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Omstandigheden die de systemische absorptie verhogen (bijv. gebruik op een grote oppervlakte, langdurig gebruik en het gebruik van occlusieve verbanden) moeten worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Typische symptomen van HPA-as-suppressie zijn vermoeidheid, gewichtsverlies, verminderde eetlust, lage bloeddruk, hypoglykemie, misselijkheid, diarree, braken of buikpijn (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geïnformeerd om hun arts op de hoogte te brengen als zij symptomen van HPA-as-suppressie ontwikkelen. Bij een vermoeden van bijnierinsufficiëntie kan de serumcortisolspiegel in de ochtend worden gemeten en kan de patiënt worden doorverwezen voor endocrinologisch onderzoek; de behandeling moet worden onderbroken als de HPA-as-suppressie wordt bevestigd.

Adolescenten (leeftijd van 12 tot < 18 jaar)

De pediatrie populatie heeft mogelijk een verhoogd risico op HPA-as-suppressie. In het specifieke fase 2-onderzoek, waarin het potentiële suppressieve effect van clascoteroncrème op de HPA-as werd onderzocht, werd op laboratoriumtesten gebaseerd bewijs van HPA-as-suppressie vaker waargenomen bij adolescenten dan bij volwassenen (zie rubriek 5.1). Om de systemische opname te verminderen, moet het gebruik bij adolescenten beperkt blijven tot uitsluitend het gelaat (zie rubriek 4.2).

Plaatselijke huidreacties

Dit geneesmiddel kan plaatselijke irritatie veroorzaken (zoals erytheem, pruritus, schilfering/droogheid, steken/branden), meestal van geringe of lichte aard (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij het aanbrengen op gevoelige delen van de huid, zoals de hals: als een plaatselijke huidreactie op een gevoelig deel van de huid optreedt, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen; verzachtende middelen kunnen ook minstens twee (2) uur voor of na het aanbrengen van dit geneesmiddel worden aangebracht (zie rubriek 4.2).

Plaatselijke irritatie kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van cutane geneesmiddelen tegen acne. Voorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige behandeling met andere cutane behandelingen tegen acne en andere producten (d.w.z. medicinale of schurende zeep en reinigingsmiddelen, zeep en cosmetica met een sterk uitdrogend effect en producten met hoge concentraties alcohol, adstringerende middelen, kruiden of limoen) en deze behandelingen moeten minstens twee (2) uur voor of na het aanbrengen van dit geneesmiddel worden aangebracht.

Toediening op een geschaafde, eczemateuze huid of bij patiënten met inflammatoire huidaandoeningen die naast acne kunnen voorkomen, zoals rosacea of periorale dermatitis, moet worden vermeden.

Gelijktijdige toediening van adstringerende reinigende cosmetische producten en uitdrogende of irriterende middelen (zoals geparfumeerde of alcoholhoudende producten) moet worden vermeden.

Bij patiënten van wie de huid is blootgesteld aan behandelingen als ontharing, chemische peeling, dermabrasie of laser resurfacing, moet de huid eerst herstellen voordat aanbrengen wordt overwogen.

Gelijktijdig gebruik met fotodynamische therapie wordt niet aanbevolen. Behandeling met dit geneesmiddel moet worden stopgezet alvorens met fotodynamische therapie wordt begonnen.

Onbedoelde blootstelling aan slijmvliezen

Vermijd dat de crème onbedoeld in de ogen, mond of op andere slijmvliezen terechtkomt. Bij contact met slijmvliezen moet het gebied grondig met water worden gespoeld.

Rebound-effect

Bij de klinische onderzoeken is niet beoordeeld of er sprake is van een rebound-effect (d.w.z. een verergering van de acne vulgaris) na het staken van de behandeling. Het rebound-effect is gemeld voor samenstellingen die structureel verwant zijn aan clascoteron (d.w.z. topische corticosteroiden) en kan voor dit geneesmiddel niet worden uitgesloten. Als er binnen enkele dagen tot weken na een succesvolle behandeling van de aandoening met dit geneesmiddel opnieuw acne vulgaris optreedt, dan is er waarschijnlijk sprake van een onthoudingsreactie. Voorzichtigheid is geboden met opnieuw toedienen en medisch advies wordt in deze gevallen aanbevolen, of er moeten andere behandelingsopties worden overwogen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 10 dagen na de behandeling (zie rubriek 4.6). De zwangerschapsstatus moet voorafgaand aan de start van de behandeling met dit geneesmiddel worden gecontroleerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6).

Educatief materiaal

Educatief materiaal over deze voorzorgsmaatregelen is beschikbaar voor zorgverleners en patiënten (of ouders/verzorgers). Er wordt een patiëntenkaart verstrekt bij de verpakking van dit geneesmiddel.

Hulpstoffen met bekend effect

Cetylalcohol

Dit geneesmiddel bevat 25 mg cetylalcohol per gram. Cetylalcohol kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat ook 250 mg propyleenglycol per gram. Propyleenglycol kan huidirritatie veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties uitgevoerd. Het gebruik van clascoteroncrème samen met andere cutane geneesmiddelen is niet beoordeeld (zie rubriek 4.2).

Aangezien de systemische blootstelling aan clascoteron en zijn belangrijkste metabooliet cortexolon na cutane toepassing verwaarloosbaar is, wordt er geen interactie met systemische behandelingen verwacht; voorzichtigheid is echter geboden bij gelijktijdig gebruik met glucocorticoïde geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minstens 10 dagen na de behandeling.

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties uitgevoerd, daarom kan een interactie met hormonale anticonceptie niet worden uitgesloten. De zwangerschapsstatus moet worden geverifieerd voordat de behandeling met clascoteron wordt gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cutane clascoteron bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na subcutane toediening (zie rubriek 5.3). Hoewel systemische absorptie van cutaan aangebrachte clascoteron en zijn belangrijkste metabooliet cortexolon verwaarloosbaar is, zijn er mogelijk individuele factoren (zoals het gebruik op grote oppervlakken, langdurig gebruik) die kunnen bijdragen aan een verhoogde systemische blootstelling. Uit dieronderzoek en op basis van het werkingsmechanisme (remming van de androgeenreceptor) blijkt dat clascoteron schade kan toebrengen aan de foetus. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

De patiënt moet worden geïnformeerd en moet de risico's begrijpen die verbonden zijn aan het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of clascoteron/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt afgeraden tijdens het geven van borstvoeding of de borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met dit geneesmiddel.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van clascoteron op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit de resultaten van dieronderzoek na subcutane toediening blijkt geen effect op de vruchtbaarheid bij mannetjes- of vrouwtjesratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Winlevi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn plaatselijke huidreacties, zoals erytheem (11,5%), schilfering/droogheid (10,0%), pruritus (7,4%) en steken/branden (4,0%). Deze bijwerkingen waren meestal zelfbeperkend en verdwenen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld bij cutaan gebruik van clascoteron bij zowel volwassen als adolescente (van 12 tot < 18 jaar) patiënten, waaronder ervaringen uit klinische studies en na het in de handel brengen, worden hieronder in tabel 1 weergegeven, in systeem/orgaanklassen volgens de MedDRA.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen bij volwassen en adolescente (van 12 tot < 18 jaar) patiënten

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Folliculitis op de toedieningsplaats*	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne Contactdermatitis	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de aanbrengingsplaats Droogheid op de toedieningsplaats Erytheem op de toedieningsplaats Hypertrichose op aanbrengingsplaats	Vaak
Onderzoeken	ACTH stimulatietest abnormaal*	Vaak

* beoordeeld in het specifieke fase 2-onderzoek bij suprathérapeutische doses, zie onderstaande rubriek.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Afwijkende ACTH-stimulatietest

Laboratoriumbewijs van suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as (d.w.z. afgenomen serumcortisolgehaltenes 30 minuten na ACTH-stimulatie) werd waargenomen in het specifieke fase 2-onderzoek bij 1/20 (5%) van de volwassen en bij 2/22 (9%) van de adolescente patiënten onder maximale gebruiksvoorwaarden op het volledige gezicht, de schouders, het bovenste gedeelte van de borst en de bovenrug van acnepatiënten, overeenkomend met gemiddelde dagelijkse hoeveelheden van 11,3 g (volwassenen) en 9,3 g (adolescenten). Er werden geen klinische tekenen of symptomen van bijnieronderdrukking waargenomen. Na stopzetting van de behandeling normaliseerden de uitslagen van het laboratoriumonderzoek binnen 4 weken (zie rubriek 4.4).

Als HPA-as-suppressie optreedt, moet onderbreking van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Van de 444 proefpersonen met een leeftijd van 12 tot < 18 jaar die deelnamen aan fase 2 en fase 3 van de vehiculum-gecontroleerde onderzoeken voor acne vulgaris en die werden blootgesteld aan clascoteroncrème, werden bij 4/444 (0,9%) bijwerkingen vastgesteld.

De frequentie, aard en ernst van de bijwerkingen tot week 12 waren vergelijkbaar met die bij volwassenen, zoals weergegeven in tabel 1, die voor beide groepen geldt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis Winlevi.

In het specifieke klinische fase 2-onderzoek werd gedurende 2 weken een gemiddelde dagelijkse hoeveelheid van 11,3 g en 9,3 g clascoteroncrème 10 mg/g toegediend aan respectievelijk 20 volwassenen en 22 adolescente patiënten, wat leidde tot op laboratoriumtesten gebaseerde HPA-as-suppressie bij respectievelijk 5% van de volwassenen en 9% van de adolescenten.

In het geval van een overdosis moet het gebruik van Winlevi worden stopgezet en moet de patiënt worden opgevolgd voor het mogelijk optreden van tekenen en symptomen die wijzen op HPA-as-suppressie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: acnepreparaten, overige acnepreparaten voor lokaal gebruik, ATC-code: D10AX06

Werkingsmechanisme

Clascoteron is een androgeenreceptorremmer. In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat het de effecten van androgenen op primaire humane sebocyten aanzienlijk tegengaat, wat leidt tot een vermindering van de talgproductie en -accumulatie, alsook van inflammatoire mediators. Deze factoren zijn bekende oorzaken van de pathogenese van acne.

Farmacodynamische effecten

Suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as)

In het specifieke fase 2-onderzoek 171-7151-202 werden de mogelijke effecten van clascoteroncrème 10 mg/g op de HPA-as en farmacokinetiek bij volwassenen en adolescenten met acne vulgaris onderzocht. HPA-as-suppressie werd beoordeeld bij volwassenen (n=20) en adolescenten vanaf 12 jaar (n=22) die gedurende 2 weken supratherapeutische doses clascoteroncrème aanbrachten met een gemiddelde dagelijkse hoeveelheid van 11,3 g bij volwassenen en 9,3 g bij adolescenten (zie rubriek 5.2). HPA-as-suppressie, aangeduid door een serumcortisolspiegel van ≤ 18 µg/dl 30 minuten na stimulatie, werd op dag 14 waargenomen bij 1/20 (5%) van de volwassenen en 2/22 (9%) van de adolescenten. Alle proefpersonen vertoonden weer een normale werking van de HPA-as bij de vervolgccontrole 4 weken na het beëindigen van de behandeling.

Cardiale elektrofysiologie

Bij ongeveer 9 keer de maximale behandelingsdosis van clascoteron voor volwassenen (5 g crème/dag) wordt het QT-interval niet in een klinisch relevante mate verlengd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van clascoteroncrème 10 mg/g, tweemaal daags toegepast gedurende 12 weken voor de behandeling van acne vulgaris, zijn beoordeeld in twee identiek opgezette, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde, klinische fase 3-onderzoeken (CB-03-01/25 en CB-03-01/26) waaraan in totaal 1.440 proefpersonen met acne vulgaris in het gezicht hebben deelgenomen. Aan de onderzoeken hebben proefpersonen deelgenomen met een Investigator's Global Assessment (IGA)-score voor matige of ernstige acne vulgaris in het gelaat (score van 3 of 4), 30 tot 75 inflammatoire laesies (papels, pustels en noduli), en 30 tot 100 niet-inflammatoire laesies (open en gesloten comedonen).

Van deze 1.440 gerandomiseerde proefpersonen waren 19 proefpersonen (1,3%) 9 tot 11 jaar, 641 proefpersonen (44,5%) 12 tot 17 jaar en 780 (54,2%) 18 jaar of ouder. Onder de volwassenen en adolescenten was 62% van de proefpersonen vrouw en 91% was blank. Bij de baseline hadden de proefpersonen een gemiddeld aantal inflammatoire laesies van 42,4 en een gemiddeld aantal niet-inflammatoire laesies van 61,4. Ongeveer 83% van de proefpersonen had een IGA-score van 3.

De werkzaamheid werd beoordeeld aan de hand van drie co-primaire eindpunten: het percentage proefpersonen in elke behandelgroep dat 'succes' behaalde in week 12, waarbij 'succes' gedefinieerd werd als een IGA-score van 'laesievrij' (score=0) of 'bijna laesievrij' (score=1) EN een vermindering van minstens 2 punten van de IGA-score ten opzichte van de baseline, een absolute verandering ten opzichte van de baseline in het aantal niet-inflammatoire laesies (NILC) in elke behandelgroep in week 12, en een absolute verandering ten opzichte van de baseline in het aantal inflammatoire laesies (ILC) in elke behandelgroep in week 12.

Volwassenen en adolescenten van 12 tot < 18 jaar

Het IGA-succespercentage en de gemiddelde absolute en procentuele vermindering ten opzichte van de baseline van het aantal acnelaesies na 12 weken behandeling voor patiënten vanaf 12 jaar zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Klinische werkzaamheid van clascoteroncrème 10 mg/g bij volwassen en adolescente patiënten met acne vulgaris in het gelaat in week 12

	Onderzoek CB-03-01/25		Onderzoek CB-03-01/26	
	Clascoteroncrème N = 342	Vehiculumcrème N = 350	Clascoteroncrème N = 367	Vehiculumcrème N = 362
IGA-succes ^a	18,8%	8,7%	20,9%	6,6%
Verskil met vehiculum	10,1%		14,3%	
(95%-BI)	(4,1%, 16,0%)		(8,9%, 19,7%)	
Aantal niet-inflammatoire laesies (NILC)				
Gemiddelde absolute vermindering	20,4	13,0	19,5	10,8
Verskil met vehiculum	7,3		8,7	
(95%-BI)	(3,5; 11,1)		(4,5; 12,4)	
Gemiddelde percentage vermindering	32,6%	21,8%	29,6%	15,7%
Verskil met vehiculum	10,8%		13,8%	
(95%-BI)	(3,9%, 17,6%)		(7,5%, 20,1%)	
Aantal inflammatoire laesies (ILC)				
Gemiddelde absolute vermindering	19,3	15,4	20,1	12,6
Verskil met vehiculum	3,9		7,5	
(95%-BI)	(1,3; 6,5)		(5,2; 9,9)	
Gemiddelde percentage vermindering	44,6%	36,3%	47,1%	29,7%
Verskil met vehiculum	8,3%		17,5%	
(95%-BI)	(2,2%, 14,4%)		(11,8%, 23,1%)	

^a Investigator Global Assessment (IGA)-succes wordt gedefinieerd als een vermindering met minstens 2 punten van de IGA-score ten opzichte van de baseline en een IGA-score van 0 (laesievrij) of 1 (bijna laesievrij).

Van de 641 proefpersonen met een leeftijd van 12 tot < 18 jaar die waren ingeschreven in vehiculumgecontroleerde fase 3-onderzoeken voor acne vulgaris in het gelaat, werden respectievelijk 316 en 325 proefpersonen gerandomiseerd naar clascoteroncrème en vehiculum.

Clascoteroncrème was superieur aan vehiculum in alle drie de co-primaire eindpunten: in het IGA-succespercentage in week 12 (respectievelijk 14,9% vs. 3,7%; gecorrigeerde oddsratio [95%-BI]: 4,3 [2,2; 8,4]; p-waarde: < 0,0001), in de absolute verandering ten opzichte van baseline in NILC in week 12 (respectievelijk -17,6 vs. -11,4; LS gemiddeld verschil [95%-BI]: -6,2 [-10,6; -1,9]; p-waarde: 0,0050) en in de absolute verandering ten opzichte van baseline in ILC in week 12 (respectievelijk -17,9 vs. -12,5; LS gemiddeld verschil [95% BI]: -5,4 [-8,2; -2,7]; p-waarde: 0,0001).

Kinderen van 9 tot < 12 jaar

Van de 19 proefpersonen met een leeftijd van 9 tot 11 jaar die waren ingeschreven in vehiculumgecontroleerde fase 3-onderzoeken voor acne vulgaris in het gelaat, werden respectievelijk 13 en 6 proefpersonen gerandomiseerd naar clascoteroncrème en vehiculum.

Er werden geen statistisch significante verschillen tussen clascoteroncrème en vehiculum waargenomen in de drie co-primaire eindpunten: in het IGA-succespercentage in week 12 (respectievelijk 15,4% vs. 18,0%; gecorrigeerde oddsratio [95%-BI]: 0,8 [0,1; 11,8]; p-waarde: < 0,8903), in de absolute verandering ten opzichte van baseline in NILC in week 12 (respectievelijk 7,3 vs. -23,4; LS gemiddeld verschil [95%-BI]: 30,8 [-17,9; 79,4]; p-waarde: 0,2155) en in de absolute verandering ten opzichte van baseline in ILC in week 12 (respectievelijk -20,6 vs. -26,3; LS gemiddeld verschil [95%-BI]: -5,7 [-2,5; 13,9]; p-waarde: 0,1719).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen

Absorptie

Na herhaalde cutane toedieningen van 4 g tot 12 g per dag van clascoteroncrème 10 mg/g bij gezonde volwassenen en bij volwassen patiënten met acne vulgaris gedurende maximaal 6 opeenvolgende weken, bedroeg de systemische blootstelling minder dan 1% van de totale toegediende dosis.

Er kon geen correlatie worden vastgesteld tussen bloedspiegels en bijwerkingen.

Na cutane behandeling met clascoteron gedurende 2 weken met een gemiddelde dosis van ongeveer 6 g die tweemaal daags (12 g/dag crème) werd aangebracht bij volwassen proefpersonen met matige tot ernstige acne vulgaris (n=20), bereikten de systemische concentraties van clascoteron een *steady state* op dag 5. Op dag 14 bedroeg de gemiddelde $\pm$ SD maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) $4,5 \pm 2,9$ ng/ml, het gemiddelde $\pm$ SD gebied onder de plasmaconcentratie-tijd over het doseringsinterval (AUC_t) $37,1 \pm 22,3$ h*ng/ml en de gemiddelde $\pm$ SD gemiddelde plasmaconcentratie (C_{avg}) $3,1 \pm 1,9$ ng/ml.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van clascoteron waargenomen *in vitro* was 84% tot 89%, onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Na cutane behandeling met clascoteron waren de plasmaconcentraties van cortexolon, de belangrijkste metaboliet van clascoteron, waarneembaar en in het algemeen onder of nabij de ondergrens van kwantificering (0,5 ng/ml) bij proefpersonen met acne vulgaris.

Eliminatie

De uitscheiding van clascoteron is niet volledig gekarakteriseerd bij mensen. Vanwege de relatief lage systemische biologische beschikbaarheid van clascoteron zijn de effecten van nier- of leverfunctiestoornissen niet beoordeeld.

Adolescenten

Bij adolescenten met acne vulgaris in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar (n=22) bereikte de concentratie van clascoteron een *steady state* op dag 14, na een behandeling van 2 weken met een gemiddelde dosis van ongeveer 4 g clascoteroncrème 10 mg/g die twee keer per dag (8 g/dag) werd aangebracht. De systemische blootstelling aan clascoteron was vergelijkbaar met de blootstelling die werd waargenomen bij volwassen patiënten en die twee keer per dag met 6 g werden behandeld.

Oudere patiënten

De klinische onderzoeken naar clascoteroncrème omvatten niet voldoende proefpersonen van 65 jaar en ouder om te kunnen bepalen of zij anders reageren dan jongere proefpersonen.

In-vitro-onderzoeken

CYP-enzymen

Clascoteron remde CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4 met een IC₅₀-waarde van > 40 µM. Een waarde tot 30 µM van clascoteron activeerde CYP 1A2, 2B6 of 3A4 niet. Deze bevindingen duiden erop dat clascoteron geen klinisch betekenisvol effect heeft op de PK-waarde van stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering.

Clascoteron was negatief bij een Ames-test *in vitro* en was aneugeen bij een micronucleustest *in vitro* met humane lymfocyten met een drempelwaarde van 50 mcg/ml, > 10.000 keer hoger dan de klinische C_{max} die werd bereikt met suprathérapeutische doses.

In vivo was clascoteron clastogeen in de micronucleustest bij mannelijke ratten na dubbele subcutane toediening van maximaal 2.000 mg/kg, wat overeenkomt met een veiligheidsmarge van > 100, berekend op basis van de dieren- vs. de klinische C_{max} en AUC.

Clascoteron was niet carcinogeen na dagelijkse topische toediening van 0,1; 1 of 5 mg/ml crème (1 mg/g, 10 mg/g of 50 mg/g) in een carcinogeniteitsonderzoek van 2 jaar bij ratten. Een statistisch significante toename van goedaardige talgceladenomen op de plaats van topisch aanbrengen werd alleen waargenomen bij mannetjesratten die werden behandeld met de hoogste concentratie clascoteroncrème van 50 mg/g. Er werd een verhoogde incidentie van de niet-neoplastische bevinding van atrofie van de huid en subcutis op de plaats van aanbrengen gerapporteerd bij mannetjes- en vrouwtjesratten die werden behandeld met clascoteroncrème van 10 mg/g en 50 mg/g.

In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij subcutane doses tot 12,5 mg/kg/dag; bij dit dosisniveau werden verhoogd pre-implantatieverlies en veranderingen in de zaadcelconcentratie waargenomen, maar niet bij 2,5 mg/kg/dag (4,7 tot 8,0 keer de blootstelling bij de mens op basis van AUC-vergelijking).

In een onderzoek naar embryofoetale ontwikkeling bij ratten bij subcutane doses van 1, 5 of 25 mg/kg/dag werden er op alle doseringsniveaus clascoteron-gerelateerde malformaties waargenomen, zonder dat dit verband hield met de dosis: omfalocoele werd vastgesteld bij één foetus op elk doseringsniveau, en uitwendige en viscerale malformaties (ernstige verwijding van de laterale en derde hersenkamers; dunne huid, kleine lichaamsgrootte en uitstekende tong) werden vastgesteld bij nog twee foetussen bij 1 mg/kg/dag (2,5 keer het niveau waaraan de mens wordt blootgesteld op basis van een AUC-vergelijking).

Bij konijnen waren postimplantatieverlies en resorptie verhoogd bij een subcutane dosis van 1,5 mg/kg/dag, terwijl geen behandelingsgerelateerd effect op de embryofoetale ontwikkeling werd waargenomen bij doses tot 0,4 mg/kg/dag (3,7 keer de blootstelling bij de mens op basis van AUC). In een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek uitgevoerd bij ratten werd geen significante ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij subcutane doses tot 12,5 mg/kg/dag.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Op basis van het endocriene werkingsmechanisme kan elascoteron een risico vormen voor compartiment(en), met name het (de) aquatische compartiment(en).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cetylalcohol
Citroenzuurmonohydraat (E330) (voor aanpassing pH)
Glycerolmonostearaat 40-55 type I
Vloeibare paraffine
Polysorbaat 80
Propyleenglycol (E1520)
Gezuiverd water
Dinatriumedetaat
all-*rac*- α -tocoferol (E307)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Ongebruikt product moet 1 maand na de eerste opening worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voorafgaand aan verstrekking: bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Zodra verstrekt aan de patiënt: vóór opening in de koelkast bewaren (2°C – 8°C). Na de eerste opening bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminiumtube met epoxycoating en een polypropyleen schroefdopje.

Verpakkingsgrootten: tubes van 10 g, 30 g of 60 g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cassiopea S.p.A.
Via C. Colombo 1
20045 Lainate
Milaan

Italië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1927/001

EU/1/25/1927/002

EU/1/25/1927/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Cosmo S.p.A.
Via C. Colombo 1
20045 Lainate
Milaan, Italië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Winlevi in elke lidstaat moet de vergunninghouder voor het in de handel brengen (*Marketing Authorisation Holder* - MAH) akkoord gaan met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en de vorm van het educatieve programma, waaronder communicatiemiddelen, distributiewijzen en alle andere aspecten van het programma.

De MAH zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Winlevi op de markt wordt gebracht, alle zorgprofessionals, patiënten/zorgverleners waarvan wordt verwacht dat ze Winlevi voorschrijven of gebruiken, toegang hebben tot het volgende educatieve pakket of dat pakket ontvangen.

Checklist voor zorgprofessionals

De checklist voor zorgprofessionals moet de volgende belangrijke punten bevatten:

- HPA-as-suppressie:
 - o duidelijke instructies over het juiste gebruik van Winlevi (dosis, toedieningsschema en plaats van toediening voor respectievelijk volwassenen en adolescenten);
 - o informatie voor patiënten over het risico van HPA-as-suppressie en advies over de tekenen en symptomen die op deze aandoening kunnen wijzen;
 - o controleren tijdens vervolgspraken of patiënten zich houden aan het aanbevolen juiste gebruik;
 - o overweging om de ochtendserumcortisolspiegel te meten bij vermoeden van HPA-as-suppressie en doorverwijzing van de patiënt voor endocrinologisch onderzoek. Behandeling moet worden onderbroken als HPA-as-suppressie wordt bevestigd.
- Reproductietoxiciteit:
 - o informatie voor de patiënt over de contra-indicaties tijdens de zwangerschap wegens het risico op mogelijke schade aan de foetus en aangeboren afwijkingen;
 - o verifiëren van de zwangerschapsstatus voor aanvang van de behandeling;
 - o advies over anticonceptie tijdens de behandeling met Winlevi en het aanraden van het gebruik van een doeltreffend anticonceptiemiddel;
 - o advies om anticonceptie te blijven gebruiken gedurende ten minste 10 dagen na de laatste toediening.

Patiëntenkaart (meegeleverd bij elke verpakking van het geneesmiddel)

De patiëntenkaart moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- informatie voor patiënten over de contra-indicatie tijdens de zwangerschap wegens het risico op mogelijke schade aan de foetus en aangeboren afwijkingen;
- controle op zwangerschap vóór aanvang van de behandeling;
- advies over anticonceptie tijdens de behandeling met Winlevi, aanbeveling van een doeltreffend anticonceptiemiddel
- advies over voortgezet gebruik van anticonceptie gedurende minstens 10 dagen na de laatste toediening.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Winlevi 10 mg/g crème
clascoteron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke gram crème bevat 10 mg clascoteron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Cetylalcohol, citroenzuurmonohydraat (E330), glycerolmonostearaat 40-55 type I, vloeibare paraffine, polysorbaat 80, propyleenglycol (E1520), gezuiverd water, dinatriumedetaat, all-*rac*- α -tocoferol (E307). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Crème

1 tube (10 g)

1 tube (30 g)

1 tube (60 g)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor cutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.
Na het openen: bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cassiopea S.p.A.
20045 Lainate
Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Winlevi

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUBE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Winlevi 10 mg/g crème
clascoteron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke gram crème bevat 10 mg clascoteron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Cetylalcohol, citroenzuurmonohydraat (E330), glycerolmonostearaat 40-55 type I, vloeibare paraffine, polysorbaat 80, propyleenglycol (E1520), gezuiverd water, dinatriumedetaat, all-*rac*- α -tocoferol (E307).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Crème

30 g

60 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor cutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Na het openen: bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cassiopea S.p.A.
20045 Lainate
Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

TUBE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Winlevi 10 mg/g crème

Clascoteron

Voor cutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 g

6. OVERIGE

Cassiopea S.p.A.

PATIËNTENKAART

Hier openen voor de patiëntenkaart

Patiëntenkaart voor Winlevi – voor vrouwen en meisjes die zwanger kunnen worden

Anticonceptie en zwangerschapspreventie

Belangrijk om te weten

- Winlevi is een geneesmiddel voor acne vulgaris.
- Winlevi kan schade veroorzaken bij een ongeboren kind als het gebruikt wordt tijdens de zwangerschap.

Belangrijk om te doen

- Lees voor gebruik zorgvuldig de bijsluiter.
- Zorg ervoor dat u niet zwanger bent voordat u met dit geneesmiddel start.
- Gebruik een betrouwbaar middel dat zorgt dat u niet zwanger wordt (anticonceptie) tijdens uw behandeling met clascoteron en minimaal 10 dagen na uw laatste gebruik van clascoteron. Uw arts zal u adviseren over het meest geschikte middel voor u.
- Als u denkt zwanger te zijn, stop dan met het gebruik van Winlevi en neem contact op met uw arts.

Bewaar deze kaart tot minimaal 10 dagen na het stoppen van de behandeling.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Winlevi 10 mg/g crème clascoteron

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Winlevi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Winlevi niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Winlevi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Winlevi bevat de werkzame stof clascoteron. Die hoort bij een groep geneesmiddelen die bekend zijn als ‘anti-acnepreparaten’.

Winlevi-crème is een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar voor de behandeling van acne vulgaris. Acne vulgaris is een veel voorkomende huidziekte die puistjes, mee-eters en gerstekorrels veroorzaakt op het gezicht, de borst en de rug. Bij jongeren mag het alleen op het gezicht worden gebruikt.

De werkzame stof in Winlevi, clascoteron, blokkeert androgeenreceptoren (een soort eiwit dat zich bindt aan hormonen die androgenen worden genoemd). Het stopt ook de werking van androgenen in de talgklieren (kleine kliertjes in de huid die een vette stof maken die talg wordt genoemd), waardoor acne vulgaris verbetert.

2. Wanneer mag u Winlevi niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor clascoteron of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u bent zwanger.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- * Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Uw arts moet de behandeling starten en begeleiden.
- * Winlevi is alleen voor uitwendig gebruik. Het mag alleen op de huid worden gebruikt.
- * Gebruik niet meer Winlevi dan de voorgeschreven dosis.
- * Jongeren mogen de crème alleen op het gezicht gebruiken.

- * Winlevi kan irritatie veroorzaken (bijvoorbeeld droogheid, roodheid, jeuk of een stekend/brandend gevoel). Meestal gaat het om weinig of milde klachten.
- * Wees voorzichtig bij het gebruiken van dit geneesmiddel op gevoelige plekken van de huid, zoals de hals. Als u een reactie krijgt op een gevoelige plek, kan uw arts u adviseren om de behandeling te stoppen. U kunt ook minimaal 2 uur voor of na het gebruiken van Winlevi verzachtende middelen aanbrengen.
- * Gebruik Winlevi niet op snijwonden, schaafwonden, jeukende huiduitslag of op een door de zonverbrande huid, of op plekken waar huidziektes met ontstekingen zijn die naast acne kunnen voorkomen (zoals bijvoorbeeld roodheid (blozen) in het gezicht of een rode uitslag rond de mond).
- * Gebruik dit geneesmiddel niet tegelijk met fotodynamische therapie. Uw arts kan u vertellen om te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel voordat u met fotodynamische therapie begint.
- * Bedek de aangedane plekken niet met extra verband of pleisters, omdat dit het risico op bijwerkingen verhoogt.
- * Gebruik dit geneesmiddel niet op huid die behandeld is met andere behandelingen, waaronder cosmetische behandelingen (zoals ontharen, chemische peeling, dermabrasie of laser resurfacing), totdat de huid is hersteld.
- * Was uw handen nadat u de crème heeft opgesmeerd.
- * Zorg ervoor dat u dit geneesmiddel niet in uw ogen krijgt, op uw lippen, mond of neushoeken, of op de slijmvliezen aan de binnenkant van uw neus en lippen. Als u per ongeluk crème op deze plekken krijgt, spoel dan goed met water af.
- * Gebruik dit geneesmiddel niet tegelijk met andere geneesmiddelen tegen acne die op de huid worden aangebracht. Het gebruik van meer dan 1 geneesmiddel tegen acne tegelijk kan meer irritatie veroorzaken. Als behandeling met meer dan één geneesmiddel tegen acne nodig is, moeten deze minimaal 2 uur voor of na het gebruiken van Winlevi worden opgesmeerd of ingenomen.
- * Gebruik geen huidproducten die uw huid kunnen uitdrogen of irriteren.
- * U kunt last krijgen van bijnieronderdrukking (verminderde activiteit van de bijniere, die cortisol aanmaken, een stresshormoon) als een bijwerking van Winlevi tijdens de behandeling. Als u Winlevi lange tijd op grote delen van uw huid gebruikt of als u de plekken bedekt met een verband of pleister, kan dit het risico op het krijgen van bijnieronderdrukking verhogen. Neem direct contact op met uw arts als u één of meer van de volgende klachten krijgt die geen andere oorzaak hebben en ook niet beter worden, omdat ze kunnen wijzen op bijnieronderdrukking:
 - * Vermoeid zijn,
 - * afvallen,
 - * minder zin in eten,
 - * lage bloeddruk,
 - * misselijk zijn,
 - * diarree,
 - * overgeven,
 - * buikpijn,
 - * weinig suiker in uw bloed (hypoglykemie),
 Uw arts kan overwegen om het cortisol in uw bloed te testen en u doorverwijzen voor een endocrinologisch onderzoek wanneer u klachten krijgt die mogelijk op bijnieronderdrukken wijzen.
- * Uw arts zal uw ziekte controleren en als het nodig is de behandeling stoppen of aanpassen. Regelmatige controle is belangrijk, vooral bij gebruik voor lange tijd.

Als u binnen enkele dagen tot weken na het stoppen met de behandeling opnieuw (of ergere) acne krijgt op eerder behandelde plekken, kan dit een verergering van acne zijn door het geneesmiddel (rebound). Behandel het gebied niet opnieuw zonder dit met een arts te bespreken.

Als u niet zeker bent wanneer u extra voorzichtig moet zijn met dit middel, bespreek dit dan met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is alleen bedoeld voor gebruik bij jongeren ouder dan 12 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar omdat er bij deze leeftijdsgroep geen voordeel van het geneesmiddel werd gezien.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Winlevi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Winlevi kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind. Gebruik Winlevi niet als u zwanger bent. Als u zwanger kunt worden, moet u tijdens het gebruik van Winlevi en ten minste 10 dagen nadat u met de behandeling bent gestopt een goedwerkend middel gebruiken dat ervoor zorgt dat u niet zwanger wordt (anticonceptie). Bespreek met uw arts welke anticonceptie goed is voor u terwijl u Winlevi gebruikt.

Of u zwanger bent, moet voor het begin van de behandeling worden gecontroleerd.

Het is niet bekend of de werkzame stof in Winlevi, clascoteron, of de bijproducten ervan, in de moedermelk kunnen komen. Dat betekent dat er een risico voor het kind kan zijn als u Winlevi gebruikt terwijl u borstvoeding geeft. U moet tijdens de behandeling stoppen met het geven van borstvoeding.

U krijgt een patiëntenkaart bij de verpakking van Winlevi om u te herinneren aan de risico's van clascoterone tijdens de zwangerschap.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Winlevi heeft geen of weinig invloed op hoe goed u kunt rijden en hoe goed u machines kunt bedienen.

Winlevi bevat cetylalcohol.

Cetylalcohol kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

Winlevi bevat propyleenglycol.

Propyleenglycol kan huidirritatie veroorzaken. Gebruik dit middel niet op open wonden of grote plekken met een gekwetste of beschadigde huid (zoals brandwonden).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Breng 2 keer per dag een dunne en goed verdeelde laag crème aan, één keer in de ochtend en één keer in de avond. Jongeren mogen de crème alleen op het gezicht gebruiken. Wacht minimaal 8 uur tussen elke keer dat u de crème aanbrengt.

Was en droog de aangedane huid voorzichtig voordat u deze crème aanbrengt. Smeer een dunne, goed verdeelde laag crème op de aangedane huid en masseer die zachtjes in. 2 vingertopeenheden crème (wat overeenkomt met ongeveer 1 g) bedekken een oppervlak van ongeveer 28 x 22 cm (ongeveer 600 cm²), wat overeenkomt met het gemiddelde oppervlak van het gezicht. Een vingertopeenheid is de hoeveelheid crème die uit een tube wordt geknepen over de wijsvinger van een volwassene, van de eerste plooi van de vinger tot het topje. Eén vingertopeenheid is ongeveer 0,5 g crème.

Vingertopeenheid



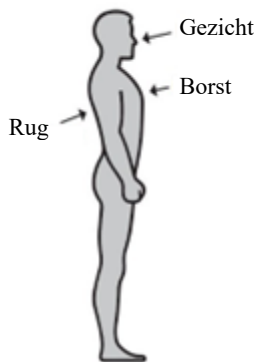
De crème moet op het volledige aangedane gebied worden gesmeerd en niet alleen op de acneplekken.

Gebruik geen crème op de ogen, oogleden, lippen en neusvleugels. Was uw handen na het gebruik van de crème. Bedek het aangedane gebied niet met extra verband of pleisters, omdat dit het risico op bijwerkingen verhoogt.

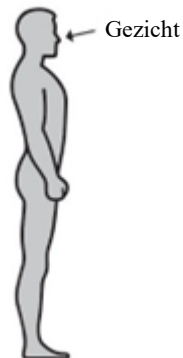
Bij volwassenen kan Winlevi worden aangebracht op het gezicht, de borst en/of de rug. De dosis per dag mag niet meer zijn dan 10 vingertopeenheden (ongeveer 5 g).

Bij jongeren mag Winlevi alleen op het gezicht worden aangebracht. De dosis per dag mag niet meer zijn dan 4 vingertopeenheden (ongeveer 2 g). Gebruik niet meer dan 60 g per maand (wat overeenkomt met 1 tube van 60 g of 2 tubes van 30 g).

Volwassenen



Jongeren



Gebruik andere geneesmiddelen voor de huid of cosmetische producten, zoals vochtinbrengende crèmes of zonnebrandcrèmes, minimaal 2 uur voor of na het gebruik van Winlevi.

Uw arts zal u vertellen hoelang u Winlevi moet gebruiken. Na een behandeling van drie maanden kan het nodig zijn dat uw arts bekijkt of en hoe uw acne is verbeterd. Daarna zal uw arts regelmatig (om de drie maanden) opnieuw controleren of u met de behandeling moet doorgaan.

Als u een adolescent bent, kan uw arts ervoor kiezen om een afspraak eerder dan drie maanden in te plannen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u Winlevi voor lange tijd op grote delen van uw huid gebruikt of als u de behandelde huid met een verband of pleister afdekt, kan dit het risico op het krijgen van bijwerkingen verhogen, waaronder bijnieronderdrukking (zie rubriek 2 en rubriek 4).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wacht minimaal 8 uur voordat u opnieuw smeert.

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In sommige gevallen kan laboratoriumonderzoek een lagere hoeveelheid van het stresshormoon cortisol laten zien dan normaal. Dit veroorzaakt meestal geen klachten en gaat weer over binnen enkele weken na het stoppen met de behandeling.

Mogelijk ontwikkelen er zich specifieke klachten zoals: zich moe voelen, afvallen, minder zin in eten, zich misselijk voelen, diarree, overgeven, buikpijn, weinig suiker in uw bloed (hypoglykemie). Zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ voor informatie over wat u moet doen als u deze klachten krijgt.

Reacties op de plaats van gebruik, zoals roodheid, schilfering, droogheid, jeuk, steken/branden van de huid, kunnen optreden bij het gebruik van Winlevi. Zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ voor informatie over wat u moet doen als u deze klachten krijgt.

Winlevi kan de volgende bijwerkingen veroorzaken:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Pijn op de plaats van gebruik, droogheid, roodheid en meer haargroei dan normaal
- Een lagere hoeveelheid van het stresshormoon cortisol dan normaal

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen)

- Overgevoeligheid (allergische reacties) op de plaats van gebruik
- Acne
- Jeukende, droge en gekloofde huid met blaartjes (contactdermatitis)
- Hoofdpijn
- Ontsteking van haarzakjes (folliculitis) op de plaats van gebruik
- Keelpijn (orofaryngeale pijn)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de tube na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Het ongebruikte product moet 1 maand na de eerste opening weg worden gegooid.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Na het openen: bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is clascoteron.
- De andere stoffen in dit middel zijn cetylalcohol, citroenzuurmonohydraat (E330) (voor aanpassing pH), glycerolmonostearaat 40-55 type I, vloeibare paraffine, polysorbaat 80, propyleenglycol (E1520), gezuiverd water, dinatriumedetaat, all-rac- α -tocoferol (E307). Zie rubriek 2. Winlevi bevat cetylalcohol. Winlevi bevat propyleenglycol.

Hoe ziet Winlevi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Winlevi is een witte tot bijna witte crème.

Winlevi is verkrijgbaar in tubes van 10 g, 30 g of 60 g crème. Er zit één tube in één doosje. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Cassiopea S.p.A.
Via C. Colombo 1
20045 Lainate
Milaan
Italië

Fabrikant

Cosmo S.p.A.
Via C. Colombo 1
20045 Lainate
Milaan
Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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/Simi: + 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.

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.