

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Winlevi 10 mg/g creme

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de creme contém 10 mg de clascoterona.

### Excipientes com efeito conhecido

Cada grama de creme contém 25 mg de álcool cetílico e 250 mg de propilenoglicol (E1520).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Creme

Creme branco a quase branco.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Adultos

Winlevi é indicado para o tratamento da acne vulgar.

#### Adolescentes (dos 12 aos < 18 anos de idade)

Winlevi é indicado para o tratamento da acne vulgar no rosto.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com a devida experiência no diagnóstico e no tratamento da acne vulgar.

#### Posologia

Deve aplicar-se uma camada fina e uniforme de creme na área afetada duas vezes por dia, de manhã e à noite, com um intervalo mínimo de oito horas entre aplicações.

Duas (2) *fingertip units* (FTU, quantidade de creme exteriorizado da bisnaga e aplicado na falange distal do dedo indicador de um adulto) de creme (equivalentes a cerca de 1 g de creme) cobrem uma área de cerca de 28 x 22 cm (cerca de 600 cm<sup>2</sup> de pele, o que corresponde à área superficial média do rosto).

#### *Adultos*

A dose diária total não deve exceder dez (10) FTU (equivalentes a cerca de 5 g de creme de clascoterona de 10 mg/g). O creme pode ser aplicado no rosto, no peito e/ou nas costas.

#### *Adolescentes (dos 12 aos < 18 anos de idade)*

A dose diária total não deve exceder quatro (4) FTU (equivalentes a cerca de 2 g de creme de clascoterona de 10 mg/g). O creme tem de ser aplicado apenas no rosto. Não se deve utilizar mais de 60 g por mês (correspondente a uma bisnaga de 60 g ou a duas bisnagas de 30 g).

Nos adultos e adolescentes, para atingir o efeito terapêutico, recomenda-se que o tratamento dure três meses. Após três meses de tratamento, recomenda-se que o médico avalie a melhoria continuada do doente. Depois disso, a avaliação regular (a cada três meses) da pele e do estado do doente deve determinar se o uso continuado do produto é necessário, tendo em conta o estado da doença e o perfil de segurança do tratamento.

Nos adolescentes, o médico poderá decidir realizar a primeira consulta de avaliação mais cedo do que três meses, em função da adesão do doente ao tratamento e/ou das considerações de segurança (ver secções 4.4 e 4.8).

#### *Insuficiência renal ou hepática*

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência renal ou hepática. Dada a absorção sistémica muito baixa, não se antecipam ajustes de dose nem considerações especiais para estes doentes (ver secção 5.2).

#### *Idosos*

Não existem dados clínicos em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Winlevi não é recomendado para utilização em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

#### População pediátrica

##### *Crianças dos 9 aos < 12 anos de idade*

A segurança e eficácia de Winlevi em crianças com idades compreendidas entre os 9 e os < 12 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1, porém, não é possível fazer qualquer recomendação sobre uma posologia.

##### *Crianças com idade inferior a 9 anos*

A utilização de Winlevi em crianças com idade inferior a 9 anos para o tratamento da acne vulgar não é relevante.

#### Modo de administração

Winlevi destina-se apenas a uso cutâneo.

As áreas afetadas devem estar limpas e secas antes da aplicação. Winlevi não deve ser aplicado sobre cortes, abrasões, pele com eczema ou queimaduras solares. O creme tem de ser aplicado sem a utilização de pensos oclusivos para evitar um risco acrescido de efeitos indesejáveis sistémicos (ver secção 4.4).

Outros medicamentos cutâneos utilizados para tratar outras condições nas mesmas áreas da pele devem ser aplicados com um intervalo mínimo de duas (2) horas antes ou depois da aplicação de Winlevi. Isto aplica-se também à utilização de protetor solar ou emolientes.

O doente deve ser instruído no sentido de aplicar uma camada fina e uniforme de Winlevi na área afetada, massajando suavemente, evitando os olhos, pálpebras, lábios e narinas e, em seguida, de lavar as mãos após a aplicação.

O creme tem de ser aplicado em toda a área afetada, e não apenas nas lesões da acne.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (*Hypothalamic-pituitary-adrenal* HPA)

Num estudo clínico de fase 2 dedicado e realizado em adultos e adolescentes dos 12 aos < 18 anos de idade, os sinais da supressão do eixo HPA limitaram-se a uma avaliação baseada em laboratório (níveis de cortisol estimulados da hormona adrenocorticotrópica [ACTH]; ver secção 5.1); não foram associados a estes resultados de laboratório quaisquer outros sinais clínicos, sintomas ou reações adversas endócrinas relacionadas. Estas evidências baseadas em laboratório de supressão do eixo HPA resolveram-se por si sem sequelas após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.8).

As condições que aumentam a absorção sistémica (por exemplo, a utilização sobre superfícies grandes, a utilização prolongada e a utilização de pensos oclusivos) devem ser evitadas (ver secção 4.2).

Os sintomas característicos da supressão do eixo HPA incluem fadiga, perda de peso, perda de apetite, hipotensão, hipoglicémia, náuseas, diarreia, vômitos ou dor abdominal (ver secção 4.8). É importante avisar os doentes sobre a necessidade de informarem o respetivo médico caso apresentem quaisquer sintomas da supressão do eixo HPA. Se houver suspeita de insuficiência suprarrenal, pode proceder-se à medição dos níveis de cortisol sérico pela manhã e o doente pode ser encaminhado para avaliação endocrinológica; em caso de confirmação da supressão do eixo HPA, o tratamento deve ser interrompido.

#### *Adolescentes (dos 12 aos < 18 anos de idade)*

A população pediátrica poderá apresentar um risco acrescido de supressão do eixo HPA. No estudo de fase 2 dedicado destinado a avaliar o potencial do creme de clascoterona para causar supressão do eixo HPA, as evidências baseadas em laboratório de supressão do eixo HPA foram observadas com mais frequência em adolescentes do que em adultos (ver secção 5.1). De modo a reduzir a absorção sistémica, a utilização em adolescentes tem de limitar-se apenas ao rosto (ver secção 4.2).

#### Reações cutâneas locais

Este medicamento pode induzir irritação local (como eritema, prurido, descamação/secura, picadas/ardor), geralmente de gravidade mínima ou moderada (ver secção 4.8). Deve ter-se precaução ao aplicar em áreas sensíveis da pele, como o pescoço: se ocorrer uma reação cutânea local numa área sensível, deve ser considerada a interrupção do tratamento; também podem ser aplicados emolientes com um intervalo mínimo de duas (2) horas antes ou depois da aplicação deste medicamento (ver secção 4.2).

A irritação local pode aumentar em caso de utilização concomitante de medicamentos antiacneicos cutâneos. A terapêutica concomitante com outros tratamentos antiacneicos cutâneos e outros produtos (ou seja, sabonetes medicamentosos ou abrasivos e produtos de limpeza, sabonetes e cosméticos com um forte efeito dessecante, e produtos com elevadas concentrações de álcool, adstringentes,

especiarias ou lima) deve ser feita com cuidado, aplicada com um intervalo mínimo de duas (2) horas antes ou depois da aplicação deste medicamento.

Deve evitar-se a aplicação em pele escamada, com eczema ou em doentes com pele inflamada que possa coexistir com a acne, p. ex., rosácea ou dermatite perioral.

Deve evitar-se a aplicação concomitante de produtos cosméticos de limpeza adstringentes e agentes dessecantes ou irritantes (como produtos perfumados ou com álcool).

Em doentes cuja pele tenha sido submetida a procedimentos como depilação, *peelings* químicos, dermabrasão ou laser fracionado, deve permitir-se que a pele recupere antes de se considerar a aplicação.

Não se recomenda a utilização concomitante com terapêutica fotodinâmica. O tratamento com este medicamento deve ser interrompido antes do início da terapêutica fotodinâmica.

#### Exposição accidental a membranas mucosas

Deve evitar-se a transferência accidental de creme para os olhos, boca ou outras membranas mucosas. Se ocorrer contacto com as membranas mucosas, a área deve ser bem lavada com água.

#### Efeito ricochete

O efeito ricochete (ou seja, uma exacerbação da acne vulgar) após a suspensão do tratamento não foi avaliado durante os estudos clínicos. O efeito ricochete foi comunicado em compostos estruturalmente relacionados com a clascoterona (ou seja, corticosteroides tópicos) e não pode ser excluído para este medicamento. Se a acne vulgar ocorrer novamente nos dias ou semanas após o tratamento bem sucedido da condição com este medicamento, deve suspeitar-se de uma reação de privação. A reaplicação deve ser feita com precaução e recomenda-se orientação médica nestes casos, ou a consideração de outras opções de tratamento.

#### Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, até 10 dias após a última dose (ver secção 4.6). O estado de gravidez deve ser verificado antes do início do tratamento com este medicamento em mulheres em idade fértil (ver secção 4.6).

#### *Materiais educacionais*

Estão disponíveis materiais educacionais relacionados com estas precauções para profissionais de saúde e doentes (ou pais/cuidadores). Juntamente com a embalagem deste medicamento, é fornecido um cartão do doente.

#### Excipientes com efeito conhecido

##### *Álcool cetílico*

Este medicamento contém 25 mg de álcool cetílico em cada grama. O álcool cetílico pode provocar reações cutâneas locais (p. ex. dermatite de contacto).

##### *Propilenoglicol*

Este medicamento contém também 250 mg de propilenoglicol em cada grama. O propilenoglicol pode provocar irritação cutânea.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos clínicos de interação. A utilização do creme de clascoterona ao mesmo tempo que outros medicamentos cutâneos não foi avaliada (ver secção 4.2).

Uma vez que a exposição sistémica da clascoterona e respetivo metabolito de cortexolona principal após a aplicação cutânea é negligenciável, não se esperam quaisquer interações com tratamentos sistémicos; no entanto, é necessário ter cuidado na utilização concomitante com medicamentos glucocorticoides.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e até, pelo menos, 10 dias após a última dose.

Não foram realizados estudos clínicos de interação, pelo que não se pode excluir uma interação com contraceção hormonal. O estado de gravidez deve ser verificado antes do início do tratamento com clascoterona em mulheres em idade fértil.

##### Gravidez

Não existem dados, ou existem em quantidade limitada, sobre a utilização de clascoterona cutânea em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após administração subcutânea (ver secção 5.3). Apesar de a absorção sistémica da clascoterona cutânea e do respetivo metabolito de cortexolona principal ser insignificante, podem existir fatores individuais (por exemplo, aplicação em superfícies extensas, utilização prolongada) que poderão contribuir para uma maior exposição sistémica. Com base nos estudos em animais e no mecanismo de ação (inibição dos recetores de androgénios), a clascoterona pode prejudicar o feto. Este medicamento é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

A doente tem de ser informada sobre os riscos associados à utilização deste medicamento durante a gravidez e compreendê-los.

##### Amamentação

Desconhece-se se a clascoterona/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído risco para os recém-nascidos/lactentes.

Não se recomenda a utilização deste medicamento durante a amamentação ou a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com este medicamento.

##### Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da clascoterona na fertilidade humana. Os resultados dos estudos em animais após administração subcutânea não demonstraram efeitos na fertilidade em ratos machos ou fêmeas (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Winlevi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são reações cutâneas locais como eritema (11,5%), descamação/secura (10,0%), prurido (7,4%) e picadas/ardor (4,0%). Estas reações foram geralmente autolimitadas e resolvidas durante a utilização deste medicamento.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas comunicadas com a clascoterona cutânea em doentes adultos e adolescentes (dos 12 aos < 18 anos de idade), incluindo ensaios clínicos e experiência pós-comercialização, são apresentadas na Tabela 1 em baixo, segundo a classificação de sistemas de órgãos da MedDRA.

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma: muito frequentes  $\geq 1/10$ ; frequentes  $\geq 1/100$  até  $< 1/10$ ; pouco frequentes  $\geq 1/1000$  até  $< 1/100$ ; raros  $\geq 1/10\ 000$  até  $< 1/1000$ ; muito raros  $< 1/10\ 000$ ; desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Reações adversas em doentes adultos e adolescentes (dos 12 aos < 18 anos de idade)**

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Foliculite no local de aplicação	Raros
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor orofaríngea	Raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne Dermatite de contacto	Raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de aplicação Secura no local de aplicação Eritema no local de aplicação Hipertricose no local de aplicação	Frequentes
Investigações	Teste de estimulação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) anormal*	Frequentes

\* avaliado no estudo de fase 2 dedicado com dosagens supraterapêuticas; ver secção abaixo.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Teste de estimulação da ACTH anormal*

Foi observada evidência laboratorial de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA) (ou seja, diminuição dos níveis de cortisol sérico 30 minutos após a estimulação da ACTH) no estudo de fase 2 dedicado em 1/20 (5%) dos doentes adultos e 2/22 (9%) dos doentes adolescentes em condições de utilização máxima em todo o rosto, ombros, tórax superior e região superior das costas de doentes com acne, equivalentes a quantidades médias diárias de 11,3 g (adultos) e 9,3 g (adolescentes). Não foram observados sinais nem sintomas clínicos de supressão adrenal. Após descontinuação do tratamento os resultados dos testes laboratoriais normalizaram no espaço de 4 semanas (ver secção 4.4).

Se ocorrer supressão do eixo HPA, deve considerar-se a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

Entre os 444 indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e os < 18 anos inscritos nos estudos de fase 2 e fase 3 controlados por veículo para a acne vulgar e expostos ao creme de clascoterona, a incidência global de reações adversas foi de 4/444 (0,9%).

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas ao longo da semana 12 foram semelhantes aos observados em adultos, conforme apresentado na Tabela 1, que abrange ambas as populações.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe um tratamento específico para uma sobredosagem com Winlevi.

No estudo clínico de fase 2 dedicado, foi administrada uma quantidade média diária de 11,3 g e 9,3 g de creme de clascoterona de 10 mg/g durante 2 semanas a 20 doentes adultos e 22 doentes adolescentes, respetivamente, tendo como resultado a supressão do eixo HPA baseada em laboratório em 5% dos adultos e 9% dos adolescentes, respetivamente.

Na eventualidade de ocorrência de sobredosagem, Winlevi deve ser descontinuado e o doente deve ser monitorizado quanto à potencial ocorrência de sinais e sintomas relacionados com a supressão do eixo HPA.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Preparações antiacne, outras preparações antiacne para utilização tópica, código ATC: D10AX06

#### Mecanismo de ação

A clascoterona é um inibidor dos recetores de androgénios. Estudos in vitro demonstraram que antagoniza potentemente os efeitos dos androgénios nos sebócitos humanos primários, reduzindo a produção e acumulação de sebo e os mediadores inflamatórios, que são dois fatores bem conhecidos da patogénese da acne.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA)*

No estudo de Fase 2 dedicado, 171-7151-202, com o objetivo de investigar os potenciais efeitos do creme de clascoterona de 10 mg/g no eixo HPA e na farmacocinética em adultos e adolescentes com acne vulgar, a supressão do eixo HPA foi avaliada em adultos (n=20) e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos (n=22), após aplicação de doses supraterapêuticas de creme de clascoterona com uma quantidade média diária de 11,3 g em adultos e 9,3 g em adolescentes durante 2 semanas (ver secção 5.2). A supressão do eixo HPA indicada por níveis séricos de cortisol  $\leq 18$  mcg/dl 30 minutos após a estimulação foi observada em 1/20 (5%) dos indivíduos adultos e 2/22 (9%) dos indivíduos adolescentes no Dia 14. A função normal do eixo HPA foi reposta em todos os indivíduos no seguimento 4 semanas após o fim do tratamento.



A cerca de 9 vezes a dose máxima de tratamento para adultos (5 g/dia de creme), a clascoterona não prolonga o intervalo QT de forma clinicamente relevante.

### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do creme de clascoterona de 10 mg/g aplicada duas vezes por dia durante 12 semanas para o tratamento da acne vulgar foram avaliadas em dois ensaios clínicos de fase 3 com conceção idêntica, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por veículo (CB-03-01/25 e CB-03-01/26), integrando no total 1440 indivíduos com acne vulgar facial. Os ensaios integraram indivíduos com *Investigator's Global Assessment* (IGA) de acne vulgar facial moderada ou grave (*score* de 3 ou 4), 30 a 75 lesões inflamatórias (pápulas, pústulas e nódulos) e 30 a 100 lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados).

Destes 1440 indivíduos aleatorizados, 19 (1,3%) tinham idades compreendidas entre os 9 e os 11 anos, 641 (44,5%) tinham idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos, e 780 (54,2%) tinham idade superior a 18 anos. Entre os adultos e os adolescentes, 62% dos indivíduos eram do sexo feminino e 91% eram caucasianos. Na avaliação inicial, os indivíduos apresentavam uma contagem média de lesões inflamatórias de 42,4 e uma contagem média de lesões não inflamatórias de 61,4. Cerca de 83% dos indivíduos apresentavam uma *score* IGA de 3.

A eficácia foi avaliada por três desfechos coprimários: proporção de indivíduos em cada grupo de tratamento a atingir o “sucesso” na Semana 12, sendo “sucesso” definido como uma *score* IGA de “limpo (*score* = 0)” ou “quase limpo (*score* = 1)” E uma redução mínima de 2 pontos na IGA em comparação com a avaliação inicial, alteração absoluta em relação à avaliação inicial na contagem de lesões não inflamatórias (NILC, *non-inflammatory lesions count*) em cada grupo de tratamento na Semana 12, e alteração absoluta em relação à avaliação inicial na contagem de lesões inflamatórias (ILC, *inflammatory lesions count*) em cada grupo de tratamento na Semana 12.

#### *Adultos e adolescentes dos 12 aos < 18 anos de idade*

A taxa de sucesso de IGA e redução média absoluta e percentual em relação à avaliação inicial na contagem de lesões de acne após 12 semanas de tratamento para doentes com idade igual ou superior a 12 anos são apresentadas na Tabela 2

**Tabela 2 Eficácia clínica do creme de clascoterona de 10 mg/g em doentes adultos e adolescentes com acne vulgar facial na Semana 12**

	Estudo CB-03-01/25		Estudo CB-03-01/26	
	Creme de clascoterona N = 342	Creme veículo N = 350	Creme de clascoterona N = 367	Creme veículo N = 362
Sucesso de IGA <sup>a</sup>	18,8%	8,7%	20,9%	6,6%
Diferença do veículo	10,1%		14,3%	
(IC de 95%)	(4,1%, 16,0%)		(8,9%, 19,7%)	
Contagem de lesões não inflamatórias (NILC)				
Redução média absoluta	20,4	13,0	19,5	10,8
Diferença do veículo	7,3		8,7	
(IC de 95%)	(3,5, 11,1)		(4,5, 12,4)	
Redução percentual média	32,6%	21,8%	29,6%	15,7%
Diferença do veículo	10,8%		13,8%	
(IC de 95%)	(3,9%, 17,6%)		(7,5%, 20,1%)	

	Estudo CB-03-01/25		Estudo CB-03-01/26	
	Creme de clascoterona N = 342	Creme veículo N = 350	Creme de clascoterona N = 367	Creme veículo N = 362
<b>Contagem de lesões inflamatórias (ILC)</b>				
Redução média absoluta	19,3	15,4	20,1	12,6
<i>Diferença do veículo</i>	3,9		7,5	
<i>(IC de 95%)</i>	(1,3, 6,5)		(5,2, 9,9)	
Redução percentual média	44,6%	36,3%	47,1%	29,7%
<i>Diferença do veículo</i>	8,3%		17,5%	
<i>(IC de 95%)</i>	(2,2%, 14,4%)		(11,8%, 23,1%)	

<sup>a</sup>O sucesso de Investigator Global Assessment (IGA) foi definido como uma redução mínima de 2 pontos na IGA em comparação com a avaliação inicial e uma *score* IGA de 0 (limpo) ou 1 (quase limpo).

Entre os 641 indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e os < 18 anos inscritos nos estudos de fase 3 controlados por veículo para a acne vulgar facial, 316 e 325 indivíduos foram aleatorizados para receber o creme de clascoterona e o creme veículo, respetivamente.

O creme de clascoterona revelou-se superior ao creme veículo nos três parâmetros de avaliação co-primários: na taxa de sucesso de IGA na Semana 12 (14,9% em comparação com 3,7%, respetivamente; razão de probabilidade ajustada [IC de 95%]: 4,3 [2,2; 8,4]; valor p: < 0,0001), na alteração absoluta em relação à avaliação inicial da NILC na Semana 12 (-17,6 em comparação com -11,4, respetivamente; diferença média LS [IC de 95%]: -6,2 [-10,6; -1,9]; valor p: 0,0050) e na alteração absoluta em relação à avaliação inicial da ILC na Semana 12 (-17,9 em comparação com -12,5, respetivamente; diferença média LS [IC de 95%]: -5,4 [-8,2; -2,7]; valor p: 0,0001).

#### *Crianças dos 9 aos < 12 anos de idade*

Entre os 19 indivíduos com idades compreendidas entre os 9 e os 11 anos inscritos nos estudos de fase 3 controlados por veículo para a acne vulgar facial, 13 e 6 indivíduos foram aleatorizados para receber o creme de clascoterona e o creme veículo, respetivamente.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o creme de clascoterona e o creme veículo em nenhum dos três parâmetros de avaliação co-primários: na taxa de sucesso de IGA na Semana 12 (15,4% em comparação com 18,0%, respetivamente; razão de probabilidade ajustada [IC de 95%]: 0,8 [0,1; 11,8]; valor p: 0,8903), na alteração absoluta em relação à avaliação inicial da NILC na Semana 12 (7,3 em comparação com -23,4, respetivamente; diferença média LS [IC de 95%]: 30,8 [-17,9; 79,4]; valor p: 0,2155) e na alteração absoluta em relação à avaliação inicial da ILC na Semana 12 (-20,6 em comparação com -26,3; diferença média LS [IC de 95%]: 5,7 [-2,5; 13,9]; valor p: 0,1719).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Adultos

#### *Absorção*

Após administrações cutâneas repetidas de 4 g a 12 g por dia de creme de clascoterona de 10 mg/g em adultos saudáveis e em doentes adultos com acne vulgar até 6 semanas consecutivas, a exposição sistémica foi inferior a 1% da dose total administrada.

Não foi possível estabelecer correlações entre os níveis sanguíneos e as reações adversas.

Após o tratamento cutâneo com clascoterona durante 2 semanas com uma dose média de aproximadamente 6 g aplicados duas vezes por dia (12 g/dia de creme) em indivíduos adultos com acne vulgar moderada a grave (n=20), as concentrações sistêmicas de clascoterona estabilizaram a partir do Dia 5. No Dia 14, a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) média  $\pm$  DP foi de  $4,5 \pm 2,9$  ng/ml, a área sob a curva de concentração-tempo sobre o intervalo entre doses (AUC<sub>t</sub>) média  $\pm$  DP foi de  $37,1 \pm 22,3$  h\*ng/ml e a concentração plasmática média ( $C_{avg}$ )  $\pm$  DP média foi de  $3,1 \pm 1,9$  ng/ml.

#### *Distribuição*

Em estudos *in vitro*, a ligação da clascoterona às proteínas plasmáticas foi de 84% a 89% e era independente das concentrações.

#### *Biotransformação*

Após o tratamento cutâneo com clascoterona, as concentrações plasmáticas de cortexolona, o principal metabolito da clascoterona, foram detetáveis e normalmente abaixo ou próximas do limite inferior de quantificação (0,5 ng/ml) em indivíduos com acne vulgar.

#### *Eliminação*

A excreção da clascoterona não foi totalmente caracterizada em seres humanos. Devido à biodisponibilidade sistêmica relativamente baixa da clascoterona, os efeitos da insuficiência renal ou hepática não foram avaliados.

#### Adolescentes

Em doentes adolescentes com acne vulgar e com idades compreendidas entre os 12 e os < 18 anos (n=22) após 2 semanas de tratamento com uma dose média de aproximadamente 4 g de creme de clascoterona de 10 mg/g aplicada duas vezes por dia (8 g/dia), as concentrações estabilizadas de clascoterona foram atingidas no Dia 14. A exposição sistêmica à clascoterona foi semelhante à observada em doentes adultos tratados com 6 g duas vezes por dia.

#### Idosos

Os estudos clínicos de creme de clascoterona não incluíram um número suficiente de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se a resposta destes indivíduos é diferente da de indivíduos mais jovens.

#### Estudos in vitro

##### *Enzimas CYP*

A clascoterona inibiu CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 com um valor de  $CI_{50}$  de  $> 40$   $\mu$ M. A clascoterona até 30  $\mu$ M não induziu CYP 1A2, 2B6 ou 3A4. Estas conclusões sugerem que a clascoterona não tem um efeito clinicamente significativo no PK de substâncias metabolizadas por CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e estudos de toxicidade de dose repetida.

A clascoterona foi negativa num ensaio de Ames *in vitro* e demonstrou ser aneugénica num ensaio *in vitro* de micronúcleos em linfócitos humanos com um limiar de 50 mcg/mL,  $> 10\,000$  vezes superior à  $C_{max}$  clínica atingida com doses supratrapéuticas.

Em ratos machos, após uma administração subcutânea dupla até 2000 mg/kg, a clascoterona demonstrou ser clastogénica no teste *in vitro* de micronúcleos, o que corresponde a uma margem de segurança > 100, calculada com base na C<sub>max</sub> e AUC obtidas em animais versus contexto clínico.

A clascoterona não demonstrou ser carcinogénica após administração tópica diária de 0,1, 1 ou 5 mg/mL de creme (1 mg/g, 10 mg/g ou 50 mg/g) num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos. Foi observado um aumento estatisticamente significativo no adenoma benigno das células sebáceas no local de aplicação tópica apenas em indivíduos do sexo masculino tratados com a concentração mais elevada de creme de clascoterona de 50 mg/g. Foi comunicado um aumento da incidência do achado não-neoplástico de atrofia da pele e zona subcutânea no local de aplicação, em indivíduos do sexo masculino e feminino tratados com creme de clascoterona de 10 mg/g e 5 mg/g.

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, não se verificou qualquer efeito na fertilidade com doses subcutâneas até 12,5 mg/kg/dia; foi observado um aumento da perda pré-implantação e alterações na contagem de espermatozoides a este nível de dose, mas não com 2,5 mg/kg/dia (4,7 a 8,0 vezes a exposição humana com base na comparação AUC).

Num estudo de desenvolvimento pré-natal realizado em ratos com doses subcutâneas de 1, 5 ou 25 mg/kg/dia, foram registadas malformações relacionadas com clascoterona em todos os níveis de dosagem, sem relação com a dose: foi registada onfalocele num só feto em cada nível de dosagem, e foram registadas malformações externas e viscerais (dilatação grave do terceiro ventrículo cerebral e do ventrículo cerebral lateral; pele fina, tamanho pequeno e língua saliente) em dois fetos adicionais com 1 mg/kg/dia (2,5 vezes a exposição humana com base na comparação AUC).

Em coelhos, a perda pós-implantação e as reabsorções aumentaram com uma dose subcutânea de 1,5 mg/kg/dia, mas não foram observados efeitos relacionados com o tratamento no desenvolvimento pré-natal com doses até 0,4 mg/kg/dia (3,7 vezes a exposição humana com base em AUC). Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal realizado em ratos, não foi observada toxicidade significativa no desenvolvimento com doses subcutâneas até 12,5 mg/kg/dia.

#### Avaliação do risco ambiental (ARA)

Com base no seu mecanismo de ação endócrino, a clascoterona pode colocar em risco compartimento(s), em particular o(s) compartimento(s) aquático(s).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Álcool cetílico  
Ácido cítrico mono-hidratado (E330) (para ajuste do pH)  
Monoestearato de glicerol 40-55 Tipo I  
Parafina líquida  
Polissorbato 80  
Propilenoglicol (E1520)  
Água purificada  
Edetato dissódico  
all-*rac*- $\alpha$ -tocoferol (E307)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

Elimine o produto não utilizado 1 mês após a primeira abertura.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Antes da dispensa: conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Após dispensa ao doente: antes de abrir, conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Após a primeira abertura, não conservar acima de 25 °C.

Não congelar.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Bisnaga de alumínio revestida a epóxi com tampa de rosca em polipropileno.

Tamanhos das embalagens: bisnagas de 10 g, 30 g ou 60 g.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Este medicamento pode constituir um risco para o ambiente (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Cassiopea S.p.A.  
Via C. Colombo, 1  
Lainate, 20045  
Milão  
Itália

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Estão disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento no website da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Cosmo S.p.A.  
Via C. Colombo 1,  
20045 Lainate,  
Milão, Itália.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica (ver Anexo I: Resumo das características do medicamento, secção 4.2.).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Winlevi em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de chegar a acordo com a autoridade nacional competente sobre o conteúdo e o formato do programa de formação, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá assegurar que, em cada Estado-Membro no qual Winlevi é comercializado, todos os profissionais de saúde, bem como os doentes/prestadores de cuidados, previstos para prescrever ou utilizar Winlevi, têm acesso ou recebem o seguinte pacote informativo:

### Lista de verificação para os profissionais de saúde

A lista de verificação para os profissionais de saúde deve conter os seguintes elementos fundamentais:

- Supressão do eixo HPA:
  - o Fornecer instruções claras sobre a utilização correta de Winlevi (dose, esquema de administração e local de aplicação para adultos e adolescentes, respetivamente)
  - o Informar os doentes sobre o risco de supressão do eixo HPA e indicar os sinais e sintomas sugestivos desta condição
  - o Nas consultas de seguimento, monitorizar a adesão por parte do doente da recomendação relativa à utilização correta
  - o Considerar a medição dos níveis de cortisol sérico pela manhã, caso haja suspeita de supressão do eixo HPA, e encaminhar o doente para avaliação endocrinológica; em caso de confirmação da supressão do eixo HPA, o tratamento deve ser interrompido
- Toxicidade reprodutiva:
  - o Informar a doente do sexo feminino sobre as contraindicações durante a gravidez devido ao risco de possíveis danos fetais e malformações congénitas
  - o Verificar o estado de gravidez antes do início do tratamento
  - o Aconselhar sobre a utilização de métodos contraceptivos durante o tratamento com Winlevi, recomendando a utilização de um método contraceptivo eficaz
  - o Recomendar a utilização contínua do método contraceptivo durante, pelo menos, 10 dias após a última administração

### Cartão do doente (fornecido com cada embalagem do medicamento)

O cartão do doente deve conter os seguintes elementos fundamentais:

- Informar as doentes sobre as contraindicações durante a gravidez devido ao risco de possíveis danos fetais e malformações congénitas
- Verificar o estado de gravidez antes do início do tratamento
- Aconselhar sobre a utilização de métodos contraceptivos durante o tratamento com Winlevi, recomendando a utilização de um método contraceptivo eficaz
- Recomendar a utilização contínua do método contraceptivo durante, pelo menos, 10 dias após a última administração



**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Winlevi 10 mg/g creme  
clascoterona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada grama de creme contém 10 mg de clascoterona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Álcool cetílico, ácido cítrico mono-hidratado (E330), monoestearato de glicerol 40-55 Tipo I, parafina líquida, polissorbato 80, propilenoglicol (E1520), água purificada, edetato dissódico, all-*rac*- $\alpha$ -tocoferol (E307). Consulte o folheto para obter mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO****Creme**

1 bisnaga (10 g)

1 bisnaga (30 g)

1 bisnaga (60 g)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso cutâneo.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Após abertura: não conservar acima de 25 °C.

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Cassiopea S.p.A.  
Lainate, 20045  
Itália

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/25/1927/001 (bisnaga de 10 g)  
EU/1/25/1927/002 (bisnaga de 30 g)  
EU/1/25/1927/003 (bisnaga de 60 g)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Winlevi

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****BISNAGA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Winlevi 10 mg/g creme  
clascoterona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada grama de creme contém 10 mg de clascoterona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Álcool cetílico, ácido cítrico mono-hidratado (E330), monoestearato de glicerol 40-55 Tipo I, parafina líquida, polissorbato 80, propilenoglicol (E1520), água purificada, edetato dissódico, all-*rac*- $\alpha$ -tocoferol (E307).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Creme

30 g

60 g

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso cutâneo.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Após abertura: não conservar acima de 25 °C.  
Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Cassiopea S.p.A.  
Lainate, 20045  
Itália

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/25/1927/002 (bisnaga de 30 g)  
EU/1/25/1927/003 (bisnaga de 60 g)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**BISNAGA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Winlevi 10 mg/g creme  
clascoterona  
Uso cutâneo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 g

**6. OUTROS**

Cassiopea S.p.A.

## CARTÃO DO DOENTE

Abrir aqui para aceder ao cartão do doente

**Cartão do doente para Winlevi** – Destinado a mulheres e raparigas que podem engravidar

### **Contraceção e prevenção da gravidez**

#### O que tem de saber:

- Winlevi é um medicamento para a acne vulgar.
- Winlevi pode ser prejudicial para o feto caso seja utilizado durante a gravidez.

#### O que tem de fazer:

- Ler com atenção o folheto informativo antes de qualquer utilização.
- Certificar-se de que não está grávida antes de começar a utilizar este medicamento.
- Utilizar um método contraceptivo eficaz (contraceção) durante o tratamento com clascoterona e durante, pelo menos, 10 dias após a última dose de clascoterona. O seu médico irá aconselhá-la sobre o método mais adequado para si.
- Em caso de suspeita de gravidez, interromper a utilização de Winlevi e entrar em contacto com o médico.

Mantenha este cartão sempre consigo durante, pelo menos, 10 dias após a interrupção do tratamento.



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Winlevi creme 10 mg/g clascoterona

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Winlevi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Winlevi
3. Como utilizar Winlevi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Winlevi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Winlevi e para que é utilizado**

Winlevi contém a substância ativa clascoterona, que pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como “preparações antiacne”.

O creme Winlevi é um medicamento utilizado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos para tratar a acne vulgar. A acne vulgar é uma condição cutânea comum que provoca borbulhas, pontos negros e pontos brancos, e que pode afetar o rosto, peito e costas. Em adolescentes, a utilização tem de limitar-se apenas ao rosto.

A substância ativa de Winlevi, a clascoterona, bloqueia os recetores de androgénios (um tipo de proteína que se liga às hormonas denominadas androgénios). Também neutraliza os efeitos dos androgénios nas glândulas sebáceas (pequenas glândulas na pele que produzem uma substância oleosa denominada sebo), o que melhora a acne vulgar.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Winlevi**

##### **Não utilize Winlevi**

- se tem alergia à clascoterona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida.

##### **Advertências e precauções**

- Fale com o seu médico antes de utilizar Winlevi. O tratamento deve ser iniciado e supervisionado pelo seu médico.
- Winlevi destina-se apenas a uso externo. Só deve ser aplicado na pele.
- Não utilize uma dose maior de Winlevi do que a prescrita.

- Os adolescentes têm de aplicar o creme apenas no rosto.
- Winlevi pode provocar irritação (por exemplo, secura, vermelhidão, prurido ou uma sensação de picadas/ardor). Na maior parte dos casos, a gravidade é mínima ou leve.
- Tenha cuidado ao aplicar este medicamento em áreas sensíveis da pele, como o pescoço. Se ocorrer uma reação numa área sensível, o médico pode instruí-lo a interromper o tratamento. Pode também aplicar emolientes pelo menos 2 horas antes ou depois da aplicação de Winlevi.
- Não aplique Winlevi em cortes, abrasões, eczema ou sobre queimaduras solares, ou em áreas afetadas por condições cutâneas inflamatórias que possam coexistir com a acne (como, por exemplo, vermelhidão (rubor) no rosto ou erupções vermelhas à volta da boca).
- Não utilize este medicamento ao mesmo tempo que a terapêutica fotodinâmica. O seu médico poderá pedir-lhe para interromper o tratamento com este medicamento antes do início da terapêutica fotodinâmica.
- Não cubra a área afetada com pensos ou ligaduras adicionais, pois isso aumenta o risco de efeitos indesejáveis.
- Evite utilizar o medicamento sobre pele que tenha estado exposta a outros tratamentos, incluindo tratamentos cosméticos (como depilação, peelings químicos, dermabrasão ou laser fracionado), até a pele recuperar.
- Lave as mãos após a aplicação do creme.
- Evite o contacto deste medicamento com os olhos, lábios, boca ou cantos do nariz, ou com as membranas mucosas no interior do nariz e dos lábios. Se o creme atingir acidentalmente estas áreas, enxague bem com água.
- Evite utilizar este medicamento ao mesmo tempo que outros medicamentos cutâneos para a acne. A utilização de mais de um medicamento para a acne ao mesmo tempo, pode provocar mais irritação. Se for necessário tratamento com mais de um medicamento para a acne, estes devem ser aplicados ou tomados com um intervalo mínimo de 2 horas antes ou depois da aplicação de Winlevi.
- Evite a utilização de produtos cutâneos que possam secar ou irritar a pele.
- Pode sentir supressão adrenal (redução da atividade das glândulas adrenais, que produzem uma hormona do stress conhecida como cortisol) como efeito indesejável de aplicar Winlevi, durante o tratamento. Se utilizar Winlevi sobre áreas grandes da pele durante muito tempo, ou se cobrir a área com uma ligadura ou penso, isso pode aumentar o risco de desenvolver supressão adrenal. Se desenvolver um ou mais dos seguintes sintomas, que não têm qualquer explicação e não melhoram, tal pode indicar supressão adrenal, pelo que deve contactar imediatamente o seu médico:
  - sensação de cansaço,
  - perda de peso,
  - perda de apetite,
  - hipotensão,
  - enjoos (náuseas),
  - diarreia,
  - vômitos,
  - dores de barriga (abdominais),
  - níveis baixos de glicose no sangue (hipoglicemia),
 O seu médico poderá considerar a realização de análises aos seus níveis de cortisol no sangue e encaminhá-lo para uma avaliação endocrinológica em caso de sinais ou sintomas sugestivos de supressão suprarrenal.
- O seu médico irá monitorizar o seu estado de saúde e poderá interromper ou alterar o tratamento, caso seja necessário. É importante assegurar um seguimento regular, especialmente durante a utilização a longo prazo.

Se a acne ocorrer novamente (piorar) nas áreas previamente tratadas nos dias ou semanas após a interrupção do tratamento, isso pode representar uma exacerbação da acne devido ao produto (ricochete). Não trate novamente a área sem consultar um médico.

Se não tiver a certeza sobre alguma das advertências e precauções, deve falar com o seu médico.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento destina-se apenas a ser utilizado em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. Não aplique este medicamento a crianças com idade inferior a 12 anos, dado que não foram observados quaisquer benefícios do mesmo nesta faixa etária.

### **Outros medicamentos e Winlevi**

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Winlevi pode ser prejudicial para o feto. Se estiver grávida, não utilize Winlevi. Se puder engravidar, tem de utilizar um método contraceutivo eficaz (contraceção) enquanto utilizar Winlevi e durante, pelo menos, 10 dias após a interrupção do tratamento. Deve conversar com o seu médico sobre o método contraceutivo mais adequado para si enquanto estiver a utilizar Winlevi.

Deve verificar se está grávida antes do início do tratamento.

Não se sabe se a substância ativa de Winlevi, clascoterona, ou respetivos subprodutos podem passar para o leite materno. Isso significa que pode existir um risco para o bebé se utilizar Winlevi enquanto amamenta. Deve interromper a amamentação durante o tratamento.

É fornecido um cartão do doente com a embalagem de Winlevi para chamar a atenção para os riscos da clascoterona na gravidez.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Winlevi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **Winlevi contém álcool cetílico.**

O álcool cetílico pode provocar reações cutâneas locais (p. ex. dermatite de contacto).

### **Winlevi contém propilenoglicol.**

O propilenoglicol pode provocar irritação cutânea. Uma vez que este medicamento contém propilenoglicol, não o utilize sobre feridas abertas ou áreas extensas de pele lesionada ou danificada (como queimaduras).

## **3. Como utilizar Winlevi**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Deve aplicar uma camada fina e uniforme do creme duas vezes por dia, uma de manhã e outra à noite. Os adolescentes têm de aplicar o creme apenas no rosto. Certifique-se de que aguarda pelo menos 8 horas entre cada aplicação.

Antes de aplicar este creme, lave e seque suavemente a área da pele afetada. Aplique uma camada fina e uniforme de creme na área afetada, massajando suavemente. Duas (2) FTU de creme (equivalentes a cerca de 1 g) cobrem uma área de cerca de 28 x 22 cm (cerca de 600 cm<sup>2</sup>), o que corresponde à área superficial média do rosto. Uma FTU é a quantidade de creme exteriorizado de uma bisnaga ao longo do comprimento do dedo indicador de um adulto, desde a primeira dobra até à ponta. Uma dose FTU corresponde a cerca de 0,5 g de creme.

### Dose FTU

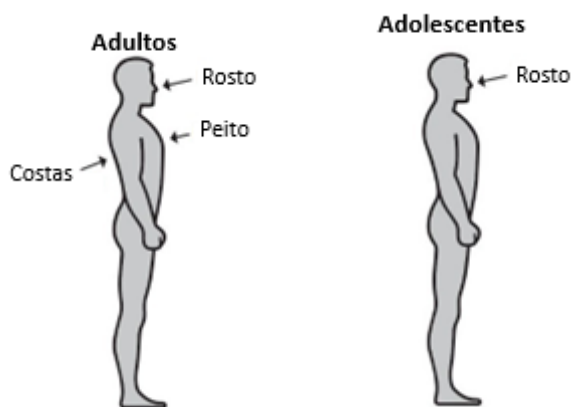


O creme tem de ser aplicado a toda a área afetada, e não apenas às lesões da acne.

Evite aplicar o creme nos olhos, pálpebras, lábios e narinas. Lave as mãos depois de aplicar o creme. Não cubra a área afetada com pensos ou ligaduras adicionais, pois isso aumenta o risco de efeitos indesejáveis.

Em adultos, Winlevi pode ser aplicado no rosto, no peito e/ou nas costas. A dose diária não deve exceder 10 FTU (cerca de 5 g).

Em adolescentes, Winlevi tem de ser aplicado apenas no rosto. A dose diária não deve exceder 4 FTU (cerca de 2 g). Não se deve utilizar mais de 60 g por mês (correspondente a uma bisnaga de 60 g ou a duas bisnagas de 30 g).



Aplique outros medicamentos cutâneos ou produtos cosméticos, como hidratantes ou protetores solares, com um intervalo mínimo de 2 horas antes ou depois de utilizar Winlevi.

O seu médico irá indicar a duração do tratamento com Winlevi. Após três meses de tratamento, o seu médico pode ter de avaliar novamente se se verificaram melhorias ou que melhorias se verificaram na acne. Depois disso, o médico irá avaliar regularmente (a cada três meses) a necessidade de continuar o tratamento.

Caso seja adolescente, o seu médico poderá decidir agendar uma consulta mais cedo do que três meses.

### Se utilizar mais Winlevi do que deveria

Se utilizar Winlevi em áreas extensas da pele durante um longo período ou se cobrir a área com uma ligadura ou penso, tal pode aumentar o risco de desenvolver efeitos indesejáveis, incluindo supressão adrenal (ver secções 2 e 4).

### Caso se tenha esquecido de utilizar Winlevi

Aguarde pelo menos oito (8) horas entre aplicações.

Não aplique uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de aplicar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em alguns casos, as análises laboratoriais poderão apresentar níveis mais baixos do que o normal de uma hormona do stress conhecida como cortisol. Por norma, isto não provoca nenhum sintoma e volta tudo ao normal no espaço de algumas semanas após a interrupção do tratamento.

É possível que ocorram sintomas específicos, como os seguintes: sensação de cansaço, perda de peso, perda de apetite, enjoos (náuseas), diarreia, vômitos, dores de barriga (abdominais), níveis baixos de glicose no sangue (hipoglicemia).

Ver secção 2 “Advertências e precauções” para obter informações sobre o que fazer se tiver estes sintomas.

Podem ocorrer reações no local de aplicação como vermelhidão, descamação, secura, prurido, picadas/ardor da pele, com a utilização de Winlevi. Ver secção 2 “Advertências e precauções” para obter informações sobre o que fazer se tiver estes sintomas.

Winlevi pode provocar os seguintes efeitos indesejáveis:

**Frequentes** (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- Dor no local da aplicação, secura, vermelhidão e crescimento excessivo de pelos
- Níveis mais baixos do que o normal de uma hormona do stress conhecida como cortisol

**Raros** (podem afetar 1 em cada 1000 pessoas)

- Hipersensibilidade (reações alérgicas) no local de aplicação,
- Acne
- Pele com prurido, bolhas, secura e gretas (dermatite de contacto)
- Cefaleias
- Inflamação dos folículos pilosos (foliculite) no local de aplicação
- Garganta irritada (dor orofaríngea)

#### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar Winlevi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na bisnaga após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Elimine o produto não utilizado 1 mês após a primeira abertura.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Após abertura: não conservar acima de 25 °C. Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Winlevi

- A substância ativa é clascoterona.
- Os outros componentes são álcool cetílico, ácido cítrico mono-hidratado (E330) (para ajuste de PH), monoestearato de glicerol 40-55 Tipo I, parafina líquida, polissorbato 80, propilenoglicol (E1520), água purificada, edetato dissódico, all-rac- $\alpha$ -tocoferol (E307). Consulte a secção 2. Winlevi contém álcool cetílico. Winlevi contém propilenoglicol.

### Qual o aspeto de Winlevi e conteúdo da embalagem

Winlevi é um creme branco a quase branco.

Winlevi está disponível em bisnagas com 10 g, 30 g ou 60 g de creme. Cada embalagem contém uma bisnaga.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Cassiopea S.p.A.  
Via C. Colombo, 1  
Lainate, 20045  
Milão  
Itália

### Fabricante

Cosmo S.p.A.  
Via C. Colombo, 1  
Lainate, 20045  
Milão  
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Cassiopea S.p.A.  
Itália  
[info@cassiopea.com](mailto:info@cassiopea.com)

#### **Magyarország**

Mediner Kft.  
Tel.: +36 52 535 708  
[info@mediner.hu](mailto:info@mediner.hu)

#### **Česká republika**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel.: + 420 227 629 511  
[recepce@glenmarkpharma.com](mailto:recepce@glenmarkpharma.com)

#### **Italia**

InfectoPharm S.r.l.  
Tel.: + 39 02 007066 1  
[info-ita@infectopharm.com](mailto:info-ita@infectopharm.com)

#### **DK, FI, IS, NO, SE**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB  
Suécia  
Tlf./Puh/Tel./Sími: + 46 40 35 48 10  
[info@glenmarkpharma.se](mailto:info@glenmarkpharma.se)

#### **Nederland**

Glenmark Pharmaceuticals BV  
Tel.: + 31 (0)8003355533  
[ninfo@glenmarkpharma.com](mailto:ninfo@glenmarkpharma.com)

#### **AT, DE**

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH  
Alemanha  
Tel.: + 49 6252 957000  
[kontakt@infectopharm.com](mailto:kontakt@infectopharm.com)

#### **Polska**

Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 35 12 500  
[poland.receptionist@glenmarkpharma.com](mailto:poland.receptionist@glenmarkpharma.com)

**Espanha**

Glenmark Farmacéutica, S.L.U.  
Tel.: + 34 911 593 944  
[infospain@glenmarkpharma.com](mailto:infospain@glenmarkpharma.com)

**France**

Laboratoires Bailleul  
Tel.: + 33 (0)1 56 33 11 11  
[vigilance-reclamation@bailleul.com](mailto:vigilance-reclamation@bailleul.com)

**Ελλάδα**

IASIS PHARMA  
Τηλ: + 30 210 2311031  
[iasis@iasispharma.gr](mailto:iasis@iasispharma.gr)

**Portugal**

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos  
Tel.: + 351 214 997 461  
[medinfar@medinfar.pt](mailto:medinfar@medinfar.pt)

**România**

IASIS PHARMACEUTICALS SRL  
Tel.: +40 720 536008  
[iasis@iasispharma.ro](mailto:iasis@iasispharma.ro)

**Slovenská republika**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Estão disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento no website da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.