

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Winlevi 10 mg/g cremă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de cremă conține 10 mg de clascoteronă.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare gram de cremă conține 25 mg de alcool cetilic și 250 mg de propilenglicol (E1520).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă

Cremă albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Winlevi este indicat pentru tratamentul acneei vulgare.

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani)

Winlevi este indicat pentru tratamentul acneei vulgare localizate la nivel facial.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul acneei vulgare.

Doze

Un strat subțire și uniform de cremă trebuie să fie aplicat pe suprafața afectată, de două ori pe zi, dimineața și seara, lăsând să treacă cel puțin opt ore între aplicări.

Două (2) unități de falangă de cremă (echivalent cu aproximativ 1 g de cremă) vor acoperi o suprafață de aproximativ 28 x 22 cm (aproximativ 600 cm² de piele, ceea ce reprezintă suprafața medie a feței).

Adulți

Doza zilnică totală nu trebuie să depășească zece (10) unități de falangă de cremă (echivalent cu aproximativ 5 g de cremă cu clascoteronă în concentrație de 10 mg/g). Crema poate fi aplicată pe față, pe piept și/sau pe spate.

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 ani și < 18 ani)

Doza zilnică totală nu trebuie să depășească patru (4) unități de falangă de cremă (echivalent cu aproximativ 2 g de cremă cu clascoteronă în concentrație de 10 mg/g). Crema trebuie aplicată doar pe față. Nu trebuie utilizată o cantitate mai mare de 60 g pe lună (cantitate echivalentă cu un tub de 60 g sau două tuburi de 30 g).

În cazul adulților și adolescenților, pentru a obține efectul terapeutic, se recomandă tratament cu durată de trei luni. După trei luni de tratament, se recomandă ca medicul să evalueze parcursul ameliorării stării pacientului. Prin urmare, evaluarea regulată, o dată la 3 luni, a pielii și a stării pacientului ar trebui să determine dacă este necesară continuarea utilizării medicamentului, ținând cont de starea afecțiunii și de profilul de siguranță al tratamentului.

În cazul adolescenților, este posibil ca medicul să decidă ca prima vizită pentru evaluare să aibă loc mai repede de 3 luni, în funcție de complianța pacientului la tratament și/sau din motive de siguranță (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Afecțiuni renale sau hepatice

Nu s-au realizat studii în cazul pacienților cu afecțiuni renale sau hepatice. Pe baza absorbției sistemice foarte reduse, nu sunt preconizate ajustări de doză sau considerații speciale pentru acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu există date clinice pentru pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Winlevi nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta cuprinsă între 9 și < 12 ani

În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 9 și < 12 ani nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Winlevi. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 5.1, dar nu se pot emite recomandări privind dozele.

Copii cu vârsta de sub 9 ani

Nu există utilizare relevantă a Winlevi pentru tratamentul acneei vulgare la copiii cu vârsta sub 9 ani.

Mod de administrare

Winlevi este doar pentru administrare cutanată.

Suprafețele afectate trebuie să fie curățate și uscate înainte de aplicare. Winlevi nu trebuie aplicat pe zone de piele cu tăieturi, abraziuni, eczeme sau arsuri solare. Crema trebuie aplicată fără a folosi pansamente ocluzive, pentru a evita riscul apariției efectelor sistemice nedorite (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente cu administrare cutanată utilizate pentru a trata alte afecțiuni la nivelul acelorasi zone de piele trebuie aplicate cu cel puțin două (2) ore înainte sau după aplicarea Winlevi. Acest lucru este valabil și în cazul utilizării cremelor cu protecție solară sau emoliente.

Pacientul trebuie instruit să aplice un strat subțire și uniform de Winlevi pe suprafața afectată, să maseze delicat, să evite contactul cu ochii, pleoapele, buzele și nările, și să se spele pe mâini după aplicare.

Crema trebuie să fie aplicată pe toată suprafața afectată și nu doar pe porțiunile cu leziuni de acnee.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Supresia axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA - Hypothalamic-pituitary-adrenal)

Într-un studiu clinic dedicat de fază 2 efectuat la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, semnele de supresie a axei HPA au fost limitate la o evaluare bazată pe analize de laborator (valori ale cortizolului la testul stimulare cu ACTH [hormon adrenocorticotrop] – vezi pct. 5.1); nu au fost asociate alte semne clinice, simptome sau reacții adverse endocrinologice cu aceste rezultate de laborator. Această dovadă de supresie a axei HPA bazată pe analize de laborator a s-a remis de la sine, fără sechele, după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Trebuie evitate situațiile care intensifică absorbția sistemică (de exemplu, utilizarea pe suprafețe mari, utilizarea îndelungată și utilizarea pansamentelor ocluzive) (vezi pct. 4.2).

Simptomele tipice ale supresiei axei HPA includ oboseală, scădere în greutate, apetit alimentar redus, hipotensiune arterială, hipoglicemie, greață, diaree, vărsături sau dureri abdominale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați să contacteze medicul în cazul în care dezvoltă simptome ale supresiei axei HPA. Dacă se suspectează insuficiență suprarenală, trebuie măsurată concentrația matinală a cortizolului seric și pacientul trebuie îndrumat pentru o consultație endocrinologică. Dacă este confirmat diagnosticul de supresie a axei HPA, trebuie întrerupt tratamentul.

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani)

Copiii și adolescenții pot fi expuși unui risc mai mare de a dezvolta supresia axei HPA. În studiul dedicat de fază 2 în care s-a evaluat potențialul cremei cu clascoteronă de a cauza supresia axei HPA, s-a observat mai frecvent prezența supresiei axei HPA la adolescenți, comparativ cu adulții, conform rezultatelor analizelor de laborator (vezi pct. 5.1). În cazul adolescenților, crema trebuie utilizată doar pe față, pentru a reduce gradul de absorbție sistemică (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate locale

Acest medicament poate cauza iritații locale (de exemplu, eritem, prurit, descumare/uscăciune, înțepături/senzație de arsură), majoritatea având un nivel minim sau redus de severitate (vezi pct. 4.8). Trebuie luate măsuri de precauție în cazul aplicării pe suprafețe sensibile ale pielii, de exemplu, la nivelul gâtului: dacă apare o reacție cutanată locală pe o suprafață sensibilă, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului; pot fi aplicate și creme emoliente cu minim două (2) ore înainte sau după aplicarea acestui medicament (vezi pct. 4.2).

Iritația locală s-ar putea agrava în cazul utilizării concomitente a medicamentelor antiacneice cu administrare cutanată. Terapia concomitentă cu alte tratamente antiacneice cu administrare cutanată și alte produse (exemplu: săpunuri și produse de igienă de uz medical sau abrazive, săpunuri și produse cosmetice cu efect puternic de uscare și produse cu concentrații crescute de alcool, care conțin astringenți, condimente sau extract de limetă) trebuie realizată cu atenție, și aplicată cu minim două (2) ore înainte sau după aplicarea medicamentului.

Trebuie evitată aplicarea pe zone de piele cu zgârieturi sau eczeme, ori la pacienți cu afecțiuni cutanate inflamatorii care pot coexista cu acneea, de exemplu, rozacee sau dermatită periorală.

Trebuie evitată aplicarea concomitentă a produselor cosmetice de curățare astringente și a agenților de uscare sau iritanți (de exemplu, produse care conțin parfum sau alcool).

În cazul pacienților a căror piele a fost supusă unor proceduri, precum epilare, exfoliere chimică, dermabraziune sau reconstrucție cu laser, pielea trebuie lăsată să se recupereze înainte de a se lua în considerare aplicarea.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu terapie fotodinamică. Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt înainte de inițierea terapiei fotodinamice.

Expunerea accidentală a mucoaselor

Trebuie evitat transferul accidental al cremei spre ochi, gură sau alte mucoase. Dacă are loc contactul cu mucoasele, zona trebuie clătită abundant cu apă.

Efectul de rebound

Efectul de rebound (adică exacerbarea acneei vulgare) în urma întreruperii tratamentului nu a fost evaluat în timpul studiilor clinice. Efectul de rebound a fost raportat pentru compușii cu structuri similare cu cea a clascoteronei (adică corticosteroizi topici) și nu poate fi exclus în cazul acestui medicament. Dacă acneea vulgară reapare în decurs de câteva zile sau săptămâni după tratamentul cu succes al afecțiunii cu acest medicament, se poate suspecta o reacție de întrerupere. Reaplicarea trebuie efectuată cu precauție și se recomandă un consult medical în aceste cazuri, sau trebuie luate în considerare alte opțiuni de tratament.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 10 zile după administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.6). Înainte de inițierea tratamentului cu acest medicament, trebuie confirmat dacă femeile cu potențial fertil sunt sau nu gravide (vezi pct. 4.6).

Materiale educaționale

Pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți (sau părinți/persoane care au grijă de pacienți) sunt disponibile materiale educaționale privind aceste precauții. Acest medicament este furnizat împreună cu un card pentru pacient.

Excipienți cu efect cunoscut

Alcool cetilic

Acest medicament conține 25 mg de alcool cetilic per fiecare gram. Alcoolul cetilic poate cauza reacții cutanate locale (de exemplu dermatită de contact).

Propilenglicol

Acest medicament conține și 250 mg de propilenglicol per fiecare gram. Propilenglicolul poate cauza iritații cutanate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Utilizarea cremei cu clascoterona concomitent cu alte medicamente cu administrare cutanată nu a fost evaluată (vezi pct. 4.2).

Deoarece expunerea sistemică la clascoteronă și la principalul său metabolit, cortexolona, în urma aplicării cutanate, este neglijabilă, nu se așteaptă nicio interacțiune cu tratamentele sistemice. Cu toate acestea, se recomandă măsuri de precauție în cazul utilizării concomitente cu medicamente glucocorticoide.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 10 zile după tratament.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile; prin urmare, o interacțiune cu o metodă contraceptivă hormonală nu poate fi exclusă. Înainte de inițierea tratamentului cu clascoteronă, trebuie confirmat dacă femeile cu potențial fertil sunt sau nu gravide.

Sarcina

Datele privind utilizarea cutanată a clascoteronei la femeile gravide sunt limitate sau inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în urma administrării subcutanate (vezi pct. 5.3). Deși în cazul aplicării cutanate gradul de absorbție sistemică a clascoteronei și a principalului său metabolit, cortexolona, este nesemnificativ, există factori (de exemplu, utilizarea pe suprafețe extinse, utilizarea prelungită) care pot crește gradul de expunere sistemică. Conform studiilor realizate la animale și a mecanismului de acțiune (inhibarea receptorilor androgenici), clascoterona poate avea efecte nocive asupra fătului. Acest medicament este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Pacienta trebuie informată cu privire la riscurile asociate utilizării acestui medicament în timpul sarcinii și trebuie să înțeleagă aceste riscuri.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Winlevi/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament în timpul alăptării sau se recomandă ca alăptarea să fie întreruptă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul clascoteronei la femeile cu potențial fertil. Rezultatele obținute din studiile realizate la animale, în urma administrării subcutanate, nu au prezentat niciun efect asupra fertilității în cazul șobolanilor masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Winlevi nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse care apar cel mai frecvent sunt reacții cutanate locale, precum eritem (11,5%), descumare/uscăciune (10,0%), prurit (7,4%) și senzație de înțepătură/arsură (4,0%). De cele mai multe ori, aceste reacții s-au remis de la sine în timpul utilizării acestui medicament.

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în cazul clascoteronei administrate cutanat atât la pacienți adulți, cât și la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani), inclusiv studiile clinice și experiența după comercializare, sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos, în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sistem și organe.

Frecvența reacțiilor adverse se definește astfel: foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$; rare $\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$; foarte rare $< 1/10\,000$; cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse la pacienți adulți și la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestații	Foliculită la locul aplicării	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dureri orofaringiene	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee Dermatită de contact	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul aplicării Uscăciune la locul aplicării Eritem la locul aplicării Hipertricoză la locul aplicării	Frecvente
Investigații	Test de stimulare cu hormon adrenocorticotrop (ACTH) cu valori în afara limitelor normale*	Frecvente

*evaluat în cadrul studiului dedicat de fază 2, la doze supratherapeutice (vezi punctul următor).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Test de stimulare cu ACTH cu valori în afara limitelor normale

În cadrul studiului dedicat de fază 2, dovezile bazate pe analize de laborator privind supresia axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA) (și anume, valori scăzute ale cortizolului seric la 30 de minute de la stimularea cu ACTH) au fost observate în cazul a 1/20 (5%) adulți și în cazul a 2/22 (9%) adolescenți în condiții de utilizare a unei doze maxime pe întreaga față, umeri, partea superioară a pieptului și spatelui în cazul pacienților cu acnee, corespunzător unei cantități medii zilnice de 11,3 g (adulți) și 9,3 g (adolescenți). Nu s-au observat semne sau simptome clinice de supresie suprarenală. După întreruperea tratamentului, rezultatele testelor de laborator se normalizează în decurs de 4 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Dacă apare supresia axei HPA, se va lua în considerare întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Dintre cei 444 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani înrolați în studiile de fază 2 și fază 3 pentru acnee vulgară, controlate cu vehicul și expuși la crema cu clascoterona, incidența globală a reacțiilor adverse a fost de 4/444 (0,9%).

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse până în săptămâna 12 au fost similare celor observate la persoane adulte, așa cum sunt prezentate în Tabelul 1, care cuprinde ambele populații.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific în cazul supradozajului cu Winlevi.

În studiul clinic dedicat de fază 2, a fost administrată zilnic o cantitate medie de 11,3 g și 9,3 g de cremă cu clascoterona în concentrație de 10 mg/g, timp de 2 săptămâni, la 20 de pacienți adulți și, respectiv, la 22 de pacienți adolescenți, care a produs, conform analizelor de laborator, supresia axei HPA la 5% dintre adulți și, respectiv, la 9% dintre adolescenți.

În cazul supradozajului, trebuie întrerupt tratamentul cu Winlevi, iar pacientul trebuie monitorizat pentru a afla dacă prezintă semne și simptome ale supresiei axei HPA.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antiacneice, alte medicamente antiacneice pentru uz topic, codul ATC: D10AX06

Mecanism de acțiune

Clascoterona este un inhibitor de receptori androgenici. Studiile *in vitro* au demonstrat că aceasta antagonizează puternic efectele androgenilor asupra celulelor sebacee umane primare, reducând producerea și acumularea de sebum și mediatori inflamatori, care sunt factori bine cunoscuți ai patogenezei acneice.

Efecte farmacodinamice

Supresia axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA)

În cadrul studiului dedicat de fază 2 171-7151-202 axat pe investigarea potențialelor efecte ale cremei cu clascoterona în concentrație de 10 mg/g asupra axei HPA și a farmacocineticii la adulții și adolescenții cu acnee vulgară, supresia axei HPA a fost evaluată în cazul adulților (n=20) și adolescenților cu vârsta peste 12 ani (n=22) în urma aplicării de doze supraterapeutice de cremă cu clascoterona (o cantitate medie zilnică de 11,3 g la adulți și, respectiv, de 9,3 g la adolescenți), timp de 2 săptămâni (vezi pct. 5.2). Supresia axei HPA indicată de valoarea cortizolului din ser la 30 de minute după stimulare $\leq 18 \mu\text{g/dl}$ a fost observată la 1/20 (5%) adulți și la 2/22 (9%) adolescenți în Ziua 14. La momentul de evaluare la 4 săptămâni după finalizarea tratamentului, la toți subiecții funcția axei HPA a revenit la parametri normali.

Electrofiziologia cardiacă

La o doză de aproximativ 9 ori mai mare decât doza terapeutică maximă pentru adulți (5 g de cremă/zi), clascoterona nu prelungește intervalul QT sub nicio formă relevantă din punct de vedere clinic.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea cremei cu clascoteronă în concentrație de 10 mg/g, cu aplicare de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni pentru tratamentul acneei vulgare au fost evaluate în cadrul a două studii clinice de fază 3, concepute identic, multicentrice, randomizate, dublu-orb, cu substanță de control (CB-03-01/25 și CB-03-01/26), în care s-au înrolat în total 1 440 de subiecți cu acnee vulgară facială. În cadrul studiilor, s-au înrolat subiecți cu un scor de evaluare globală efectuată de investigator (IGA) privind acnea vulgară facială moderată sau severă (scor 3 sau 4), de la 30 până la 75 de leziuni inflamatorii (papule, pustule și noduli), și de la 30 până la 100 de leziuni non-inflamatorii (comedoane deschise și închise).

Din 1 440 de subiecți randomizați, 19 (1,3%) aveau vârsta cuprinsă între 9 și 11 ani, 641 (44,5%) aveau vârste între 12 și 17 ani, iar 780 (54,2%) aveau vârsta de 18 ani și peste. Dintre adulți și adolescenți, 62% din subiecți erau de sex feminin și 91% de origine europeană. La momentul inițial, subiecții prezentau un număr mediu al leziunilor inflamatorii de 42,4 și un număr mediu al leziunilor non-inflamatorii de 61,4. Aproximativ 83% dintre subiecți au înregistrat scorul IGA 3.

Eficacitatea a fost evaluată prin trei criterii finale co-principale: procentul de subiecți din fiecare grupă de tratament care a înregistrat un „succes” în Săptămâna 12, acest „succes” fiind definit ca un scor IGA „curat (scor=0)” sau „aproape curat (scor=1)” ȘI cel puțin o reducere de 2 puncte IGA în comparație cu momentul inițial, o modificare absolută față de momentul inițial a numărului leziunilor non-inflamatorii (NILC) pentru fiecare grupă de tratament în Săptămâna 12, și o modificare absolută față de momentul inițial a numărului leziunilor inflamatorii (ILC) din fiecare grupă de tratament în Săptămâna 12.

Adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani

Rata de succes IGA, reducerea medie absolută și procentuală față de momentul inițial a numărului de leziuni acneice după 12 săptămâni de tratament pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Eficacitatea clinică a cremei cu clascoteronă în concentrație de 10 mg/g la pacienți adulți și adolescenți cu acnee vulgară facială în săptămâna 12

	Studiul CB-03-01/25		Studiul CB-03-01/26	
	Cremă cu clascoteronă N = 342	Vehicul N = 350	Cremă cu clascoteronă N = 367	Vehicul N = 362
Succes IGA ^a	18,8%	8,7%	20,9%	6,6%
Diferența față de Vehicul	10,1%		14,3%	
(95% CI)	(4,1%, 16,0%)		(8,9%, 19,7%)	
Numărul de leziuni non-inflamatorii (NILC)				
Reducere medie absolută	20,4	13,0	19,5	10,8
Diferența față de Vehicul	7,3		8,7	
(ÎI 95%)	(3,5, 11,1)		(4,5, 12,4)	
Reducere medie procentuală	32,6%	21,8%	29,6%	15,7%
Diferența față de Vehicul	10,8%		13,8%	
(ÎI 95%)	(3,9%, 17,6%)		(7,5%, 20,1%)	
Numărul de leziuni inflamatorii (ILC)				
Reducere medie absolută	19,3	15,4	20,1	12,6

	Studiul CB-03-01/25		Studiul CB-03-01/26	
	Cremă cu clascoteronă N = 342	Vehicul N = 350	Cremă cu clascoteronă N = 367	Vehicul N = 362
<i>Diferența față de Vehicul</i>	3,9		7,5	
<i>(ÎI 95%)</i>	(1,3, 6,5)		(5,2, 9,9)	
Reducere medie procentuală	44,6%	36,3%	47,1%	29,7%
<i>Diferența față de Vehicul</i>	8,3%		17,5%	
<i>(ÎI 95%)</i>	(2,2%, 14,4%)		(11,8%, 23,1%)	

*Succesul evaluării globale efectuate de investigator (IGA) a fost definit ca o reducere de cel puțin 2 puncte a scorului IGA în comparație cu momentul inițial și un scor IGA 0 (curat) sau 1 (aproape curat).

Dintre cei 641 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani înrolați în studiile de fază 3, controlate cu substanță-vehicul, pentru indicația de acnee vulgară facială, 316 și 325 de subiecți au fost repartizați aleatoriu pentru administrarea de cremă cu clascoteronă, respectiv pentru administrarea de vehicul.

Crema cu clascoteronă a fost superioară substanței-vehicul pentru toate cele trei criterii finale de evaluare co-principale: rata de succes IGA în Săptămâna 12 (14,9% față de 3,7%; riscul relativ ajustat [ÎI 95%]: 4,3 [2,2; 8,4]; valoare p: < 0,0001), modificarea absolută față de momentul inițial a NILC în Săptămâna 12 (-17,6 față de -11,4; diferența mediei ajustate [ÎI 95%]: -6,2 [-10,6; -1,9]; valoare p: 0,0050) și în modificarea absolută față de momentul inițial a ILC în Săptămâna 12 (-17,9 față de -12,5; diferența mediei ajustate [ÎI 95%]: -5,4 [-8,2; -2,7]; valoare p: 0,0001).

Copii cu vârsta cuprinsă între 9 și < 12 ani

Dintre cei 19 subiecți cu vârsta cuprinsă între 9 și < 11 ani înrolați în studiile de fază 3, controlate cu substanță-vehicul, pentru indicația de acnee vulgară facială, 13 și 6 subiecți au fost repartizați aleatoriu pentru administrarea de cremă cu clascoteronă, respectiv pentru administrarea de vehicul.

Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între crema cu clascoteronă și vehicul pentru niciunul dintre cele trei criterii finale de evaluare co-principale: rata de succes IGA în Săptămâna 12 (15,4% față de 18,0%; riscul relativ ajustat [ÎI 95%]: 0,8 [0,1; 11,8]; valoare p: < 0,8903), modificarea absolută față de momentul inițial a NILC în Săptămâna 12 (7,3 față de -23,4; diferența mediei ajustate [ÎI 95%]: 30,8 [-17,9; 79,4]; valoare p: 0,2155) și în modificarea absolută față de momentul inițial a ILC în Săptămâna 12 (-20,6 față de -26,3; diferența mediei ajustate [ÎI 95%]: 5,7 [-2,5; 13,9]; valoare p: 0,1719).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Adulți

Absorbție

În urma administrării cutanate repetate a unei cantități zilnice între 4 g și 12 g de cremă cu clascoteronă în concentrație de 10 mg/g, timp de cel mult 6 săptămâni, la adulți sănătoși și la adulți cu acnee vulgară, expunerea sistemică a fost mai mică de 1% din doza totală administrată.

Nu s-a putut stabili nicio corelație între concentrațiile sanguine și reacțiile adverse.

În urma administrării cutanate de clascoteronă timp de 2 săptămâni, cu o doză medie de aproximativ 6 g de două ori pe zi (12 g de cremă/zi) la adulți cu acnee vulgară moderată sau severă (n=20), concentrațiile sistemice de clascoteronă au atins starea de echilibru în Ziua 5. În Ziua 14, media concentrațiilor plasmatice maxime $\pm$ SD (C_{max}) a fost de $4,5 \pm 2,9$ ng/ml, media ariei de sub curba

concentrației plasmatice în funcție de timp în intervalul de doze utilizate $\pm$ SD (ASC_c) a fost $37,1 \pm 22,3$ oră $\times$ ng/ml și media concentrației plasmatice medii $\pm$ SD (C_{avg}) a fost de $3,1 \pm 1,9$ ng/ml.

Distribuție

În cazul studiilor *in vitro*, legarea clascoteronei de proteinele plasmatice a fost de 84% până la 89% și nu a depins de concentrațiile plasmatice.

Metabolizare

În urma tratamentului cutanat cu clascoterona, concentrațiile de cortexolonă din plasmă, metabolitul principal al clascoteronei, au fost detectabile și au fost, în general, sub sau aproape de limita inferioară cantitativă (0,5 ng/ml) la subiecți cu acnee vulgară.

Eliminare

Excreția de clascoterona nu a fost pe deplin descrisă la subiecții umani. Pe baza biodisponibilității sistemice relativ reduse a clascoteronei, efectele disfuncției renale sau hepatice nu au fost evaluate.

Adolescenți

În cazul adolescenților cu acnee vulgară cu vârsta între 12 și < 18 ani (n=22) după 2 săptămâni de tratament administrat de două ori pe zi, cu o doză medie de aproximativ 4 g de cremă cu clascoterona în concentrație de 10 mg/g (8 g/zi), concentrațiile stabile de clascoterona la starea de echilibru au fost atinse în Ziua 14. Expunerea sistemică la clascoterona a fost similară cu cea observată la pacienții adulți tratați cu o doză de 6 g de două ori pe zi.

Vârșnici

Studiile clinice realizate cu crema cu clascoterona nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de cel puțin 65 de ani pentru a determina dacă aceștia răspund la tratament diferit de subiecții mai tineri.

Studii *in vitro*

Enzime CYP

Clascoterona la o valoare a $CI_{50} > 40$ μ m inhibă CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4. Clascoterona la valori ale CI_{50} de până la 30 μ m nu a indus CYP 1A2, 2B6 sau 3A4. Aceste rezultate sugerează că clascoterona nu are un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai substanțelor metabolizate prin intermediul CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și a studiilor privind toxicitatea după doze repetate.

Clascoterona a determinat rezultat negativ la un test Ames *in vitro* și s-a dovedit a fi aneugenă la testarea *in vitro* a micronucleelor limfocitare de origine umană, cu un prag de 50 μ g/ml, de > 10 000 de ori mai mare decât valoarea C_{max} rezultată în context clinic în urma administrării de doze supratherapeutice.

In vivo, la șobolanii masculi, clascoterona a avut efecte mutagene la testarea micronucleelor după două doze de până la 2 000 mg/kg administrate subcutanat. Aceasta corespunde unei marje de siguranță > 100, calculată prin compararea valorilor C_{max} și ASC la animale și cele obținute după utilizarea de doze clinice la oameni.

Nu s-a demonstrat carcinogenitatea clascoteronei după administrarea topică de 0,1, 1 sau 5 mg/ml de cremă (1 mg/g, 10 mg/g sau 50 mg/g) într-un studiu cu durată de 2 ani privind carcinogenitatea la șobolani. O creștere semnificativă statistic a adenomului sebaceu cu celule benigne la locul aplicării topice a fost observată numai în cazul masculilor tratați cu cremă cu clascoterona cu concentrația maximă de 50 mg/g. O incidență crescută de manifestări non-neoplazice ale atrofiei cutanate și subcutanate la locul aplicării a fost raportată în cazul masculilor și femelelor tratați cu cremă cu clascoterona în concentrații de 10 mg/g și 50 mg/g.

Într-un studiu de fertilitate și dezvoltare embrionară timpurie efectuat la șobolani, nu s-a observat niciun efect asupra fertilității în cazul administrării subcutanate de doze de până la 12,5 mg/kg/zi. Creșterea ratei de pierdere în perioada de preimplantare și modificări ale numărului de spermatozoizi au fost observate la această valoare a dozei, însă nu la administrarea de doze de 2,5 mg/kg/zi (de 4,7 până la 8,0 ori mai mare decât expunerea la om, pe baza comparației ASC).

Într-un studiu de dezvoltare embriofetală efectuat la șobolani, cu doze de 1, 5 sau 25 mg/kg/zi administrate subcutanat, malformațiile legate de clascoterona au fost observate la toate valorile de doze, fără a exista o legătură cu doza administrată: s-a detectat omfalocel la un singur fetus la fiecare valoare a dozei, iar malformații externe și viscerale (dilatare severă a ventriculilor cerebrali laterali și a celui de al treilea ventricul, piele subțire, limbă de dimensiune mică și protruzie linguală) au fost observate la încă doi fetuși la administrarea dozei de 1 mg/kg/zi (de 2,5 ori expunerea la om, bazată pe comparația ASC).

În cazul studiilor efectuate la iepuri, rata de pierdere în perioada de preimplantare și de resorbție a crescut în cazul unei doze de 1,5 mg/kg/zi administrate subcutanat, însă nu s-au observat efecte asociate tratamentului asupra dezvoltării embriofetale în cazul dozelor de până la 0,4 mg/kg/zi (de 3,7 ori expunerea la om, bazată pe comparația ASC). Într-un studiu de dezvoltare pre-și post-natală efectuat la șobolani, nu s-a observat nicio toxicitate semnificativă asupra dezvoltării în cazul dozelor administrate subcutanat de până la 12,5 mg/kg/zi.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

În funcție de mecanismul de acțiune endocrin, clascoterona poate presupune un risc pentru mediu, în special pentru mediile acvatice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool cetic
Acid citric monohidrat (E330) (pentru ajustarea pH-ului)
Glicerol monostearat 40-55 tip I
Parafină lichidă
Polisorbat 80
Propilenglicol (E1520)
Apă purificată
Edetat disodic
rac- α -tocoferol total (E307)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

A se elimina medicamentul neutilizat la 1 lună după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de eliberarea către pacient: a se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

După eliberarea medicamentului către pacient: înainte de deschidere, a se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). După prima deschidere, a nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tub din aluminiu căptușit cu rășină epoxidică, cu capac cu filet din polipropilenă.

Mărimi de ambalaj: tuburi de 10 g, 30 g sau 60 g.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1927/001

EU/1/25/1927/002

EU/1/25/1927/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente, <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA LOTULUI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (a se vedea Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele privind prezentarea rapoartele periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt stabilite prin lista datelor de referință a Uniunii Europene (lista EURD), prevăzută la articolul 107c, alineatul (7), din Directiva 2001/83/CE și în toate actualizările ulterioare publicate pe portalul web al Agenției Europene pentru Medicamente. Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea Winlevi în statele membre, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să convină cu autoritatea competentă a țării vizate asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, a modalităților de distribuire și a oricărui alt aspect al programului.

Deținătorul autorizației de punere pe piață se va asigura că, în fiecare stat membru în care se comercializează Winlevi, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții sau persoanele care au grijă de pacienți, despre care se preconizează că vor prescrie sau utiliza Winlevi au acces la/primesc următorul pachet educațional:

Informații cheie pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Informațiile cheie pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să includă următoarele aspecte:

- Supresia axei HPA:
 - o Furnizarea de instrucțiuni clare privind utilizarea corectă a Winlevi (doza, schema de administrare și locul de aplicare pentru adulți, respectiv pentru adolescenți)
 - o Informarea pacienților cu privire la expunerea la riscul de a dezvolta supresia axei HPA și prezentarea semnelor și simptomelor care pot indica această afecțiune
 - o În cadrul vizitelor de urmărire, verificarea respectării de către pacient a recomandărilor privind utilizarea corectă a medicamentului
 - o Dacă se suspectează că pacientul prezintă supresia axei HPA, trebuie avută în vedere măsurarea concentrației matinale a cortizolului seric și îndrumarea pentru o consultație endocrinologică. Dacă este confirmat diagnosticul de supresie a axei HPA, trebuie întrerupt tratamentul
- Toxicitate pentru funcția de reproducere:
 - o Informarea pacientei despre interdicția de utilizare a medicamentului pe durata sarcinii, din cauza potențialelor efecte nocive asupra fătului și a riscului de malformații congenitale
 - o Verificarea prezenței sau absenței unei sarcini la paciente, înainte de a începe administrarea tratamentului
 - o Consiliere privind utilizarea de metode contraceptive pe durata tratamentului cu Winlevi și recomandare de utilizare a unei metode contraceptive eficiente
 - o Recomandare pentru pacienți de continuare a utilizării metodei contraceptive timp de cel puțin 10 zile de la ultima administrare

Cardul pacientului (furnizat împreună cu fiecare pachet de medicament)

Cardul pacientului trebuie să includă următoarele informații:

- Informarea pacientului cu privire la contraindicațiile medicamentului în timpul sarcinii, din cauza potențialelor efecte nocive asupra fătului și a riscului de malformații congenitale
- Verificarea prezenței sau absenței unei sarcini la paciente, înainte de a începe administrarea tratamentului
- Consiliere privind utilizarea de metode contraceptive pe durata tratamentului cu Winlevi și recomandare de utilizare a unei metode contraceptive eficiente
- Recomandare pentru pacienți de continuare a utilizării metodei contraceptive timp de cel puțin 10 zile de la ultima administrare

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Winlevi 10 mg/g cremă
clascoteronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare gram de cremă conține 10 mg de clascoteronă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alcool cetilic, acid citric monohidrat (E330), glicerol monostearat 40-55 tip I, parafină lichidă, polisorbat 80, propilenglicol (E1520), apă purificată, edetat disodic, *rac*- α -tocoferol total (E307).
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Cremă

1 tub (10 g)

1 tub (30 g)

1 tub (60 g)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
Odată deschis: a nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Winlevi

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**TUB****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Winlevi 10 mg/g cremă
clascoteronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare gram de cremă conține 10 mg de clascoteronă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alcool cetilic, acid citric monohidrat (E330), glicerol monostearat 40-55 tip I, parafină lichidă, polisorbat 80, propilenglicol (E1520), apă purificată, edetat disodic, *rac*- α -tocoferol total (E307).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Cremă

30 g

60 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare cutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
Odată deschis: a nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TUB

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Winlevi 10 mg/g cremă
clascoteronă
Utilizare cutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 g

6. ALTE INFORMAȚII

Cassiopea S.p.A.

CARD PENTRU PACIENT

Deschideți aici pentru cardul pacientului

Cardul pacientului pentru Winlevi – Pentru femeile și fetele care pot rămâne gravide

Contracepție și prevenirea sarcinii

Ce trebuie să știți

- Winlevi este un medicament destinat tratamentului acneei vulgare.
- Winlevi poate afecta fătul dacă este utilizat în timpul sarcinii.

Ce trebuie să faceți

- Citiți cu atenție prospectul înainte de utilizare.
- Asigurați-vă că nu sunteți gravidă, înainte de a începe utilizarea acestui medicament.
- Utilizați o metodă contraceptivă (de prevenire a sarcinii) eficace în timpul tratamentului cu clascoteronă și timp de cel puțin 10 zile după administrarea ultimei doze de clascoteronă. Medicul dumneavoastră vă va recomanda metoda cea mai potrivită pentru dumneavoastră.
- Dacă suspectați că ați rămas gravidă, întrerupeți tratamentul cu Winlevi și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Păstrați acest card timp de cel puțin 10 zile după oprirea tratamentului.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Winlevi 10 mg/g cremă clascoteronă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Winlevi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Winlevi
3. Cum se utilizează Winlevi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Winlevi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Winlevi și pentru ce se utilizează

Winlevi conține substanța activă clascoteronă, care face parte dintr-un grup de medicamente cunoscut sub denumirea de „medicamente antiacneice”.

Winlevi cremă este un medicament utilizat în cazul adulților și adolescenților cu vârsta peste 12 ani, pentru a trata acneea vulgară. Acneea vulgară este o afecțiune cutanată frecvent întâlnită, care cauzează apariția pustulelor, a punctelor negre și albe care pot afecta fața, pieptul și spatele. În cazul adolescenților, crema trebuie utilizată doar pe față.

Substanța activă din Winlevi, clascoterona, blochează receptorii androgenici (un tip de proteină care se leagă de hormonii denumiți androgeni). De asemenea, contracarează efectele androgenilor asupra glandelor sebacee (glande mici din piele care produc o substanță uleioasă denumită sebum), ceea ce ameliorează acneea vulgară.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Winlevi

Nu utilizați Winlevi

- dacă sunteți alergic la clascoteronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă.

Atenționări și precauții

- Înainte să utilizați Winlevi, adresați-vă medicului dumneavoastră. Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medicul dumneavoastră.
- Winlevi este destinat exclusiv utilizării externe. Trebuie să se aplice numai pe piele.
- Nu utilizați Winlevi în doze mai mari decât cele prescrise.

- În cazul adolescenților, crema trebuie aplicată doar pe față.
- Winlevi poate cauza iritații (de exemplu, uscăciune, roșeață, mâncărime sau senzația de înțepături/arsură). În majoritatea cazurilor, severitatea este minimă sau ușoară.
- Aplicați cu precauție medicamentul pe suprafețele sensibile ale pielii, de exemplu, pe gât. Dacă apare o reacție pe o suprafață sensibilă, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul. De asemenea, puteți aplica produse emoliente cu cel puțin 2 ore înainte sau după aplicarea Winlevi.
- Nu aplicați Winlevi pe zone de piele cu tăieturi, abraziuni, eczeme sau arsuri de la soare, sau pe suprafețe afectate de afecțiuni cutanate inflamatorii care pot coexista cu acneea (de exemplu, roșeață pe față sau pete roșii în jurul gurii).
- Nu utilizați medicamentul concomitent cu terapie fotodinamică. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să opriți tratamentul cu acest medicament înainte de inițierea terapiei fotodinamice.
- Nu acoperiți suprafața afectată cu pansamente sau bandaje suplimentare, deoarece acest lucru crește riscul de apariție a reacțiilor adverse.
- Evitați să utilizați medicamentul pe pielea expusă la alte tratamente, inclusiv tratamente cosmetice (de exemplu, epilare, exfolieri chimice, dermabraziune sau reconstrucție cu laser), până când pielea s-a vindecat.
- După ce aplicați crema, spălați-vă pe mâini.
- Evitați contactul medicamentului cu ochii, buzele, gura sau colțurile nasului sau cu mucoasele din interiorul nasului și buzelor. În cazul în care crema este aplicată accidental pe aceste suprafețe, clătiți bine cu apă.
- Evitați să utilizați medicamentul concomitent cu alte medicamente pentru acnee cutanată. Utilizarea concomitentă a mai multor medicamente antiacneice poate cauza iritație suplimentară. Dacă este necesar tratamentul cu mai multe medicamente antiacneice, acestea trebuie aplicate sau administrate cu cel puțin 2 ore înainte sau după aplicarea Winlevi.
- Evitați să utilizați produse cu administrare cutanată care pot usca sau irita pielea.
- În timpul tratamentului, puteți prezenta supresie suprarenală (activitate redusă a glandelor suprarenale, care produc cortizol, hormonul stresului) ca efect nedorit al administrării Winlevi. Dacă utilizați Winlevi pe suprafețe mari de piele o perioadă îndelungată sau dacă acoperiți suprafața cu un bandaj sau un pansament, acest lucru poate crește riscul de dezvoltare a supresiei suprarenale. Dacă dezvoltați unul sau mai multe dintre următoarele simptome, în cazul în care nu sunt determinate de alte cauze și nu se ameliorează, poate fi un semn de supresie suprarenală, caz în care trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră:
 - senzație de oboseală,
 - scădere în greutate,
 - scădere a poftei de mâncare,
 - tensiune arterială mică,
 - senzație de rău (greață),
 - diaree,
 - vărsături,
 - durere de burtă (abdominală),
 - valori scăzute ale glucozei din sânge (hipoglicemie),
 Dacă aveți semne și simptome care indică prezența supresiei suprarenale, medicul dumneavoastră poate lua în considerare efectuarea unei analize de sânge pentru măsurarea concentrației cortizolului și o trimitere pentru o evaluare endocrinologică.
- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea și vă va putea opri sau modifica tratamentul, dacă va considera necesar acest lucru. Trebuie efectuate monitorizări regulate, în special în cazul utilizării pe termen lung.

Dacă acneea vă reapare (se agravează) pe suprafețele tratate anterior în decurs de câteva zile sau săptămâni de la întreruperea tratamentului, acest lucru poate reprezenta exacerbarea acneei din cauza medicamentului (reapariția afecțiunii). Nu tratați din nou suprafața fără a vă adresa unui medic.

Dacă aveți nelămuriri referitor la anumite atenționări și măsuri de precauție, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Acest medicament este destinat exclusiv adolescenților cu vârsta de peste 12 ani. Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta de sub 12 ani, deoarece la această grupă de vârstă nu au fost observate beneficii terapeutice.

Winlevi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Winlevi poate vătăma fătul. Dacă sunteți gravidă nu utilizați Winlevi. Dacă puteți rămâne gravidă este obligatoriu să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul utilizării Winlevi și timp de cel puțin 10 zile după întreruperea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă potrivită pentru dumneavoastră în timpul tratamentului cu Winlevi.

Înainte de a începe tratamentul, trebuie verificat dacă sunteți sau nu gravidă.

Nu se cunoaște dacă substanța activă din Winlevi, clascoterona, sau produșii acesteia pot trece în laptele matern. Acest lucru presupune un risc pentru sugar dacă utilizați Winlevi în timp ce alăptați. Întrerupeți alăptarea în timpul tratamentului.

Winlevi este furnizat împreună cu un card pentru pacient, care conține informații despre riscurile asociate clascoteronei în timpul sarcinii.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Winlevi nu are influență sau are o influență neglijabilă asupra abilității de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

Winlevi conține alcool cetilic.

Alcoolul cetilic poate cauza reacții cutanate locale (de ex. dermatită de contact).

Winlevi conține propilenglicol.

Propilenglicolul poate cauza iritații cutanate. Deoarece medicamentul conține propilenglicol, nu îl utilizați pe răni deschise sau pe suprafețe mari de piele lezată sau deteriorată (de exemplu, pe arsuri).

3. Cum se utilizează Winlevi

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Trebuie să aplicați un strat subțire și uniform de cremă de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara. În cazul adolescenților, crema trebuie aplicată doar pe față. Asigurați-vă că așteptați cel puțin 8 ore între aplicări.

Înainte de a aplica crema, spălați și uscați cu grijă suprafața de piele afectată. Aplicați un strat subțire și uniform de cremă pe suprafața afectată, masând delicat. Două (2) unități de falangă de cremă (echivalent cu aproximativ 1 g de cremă) vor acoperi o suprafață de aproximativ 28 x 22 cm (aproximativ 600 cm² de piele, ceea ce reprezintă suprafața medie a feței). O unitate de falangă de cremă reprezintă cantitatea de cremă care iese în urma presării tubului și care acoperă degetul arătător al unei persoane adulte de la primul pliu (zona articulației falangei) până la vârful degetului. O unitate de falangă de cremă este echivalentă cu aproximativ 0,5 g de cremă.

O unitate de falangă de cremă

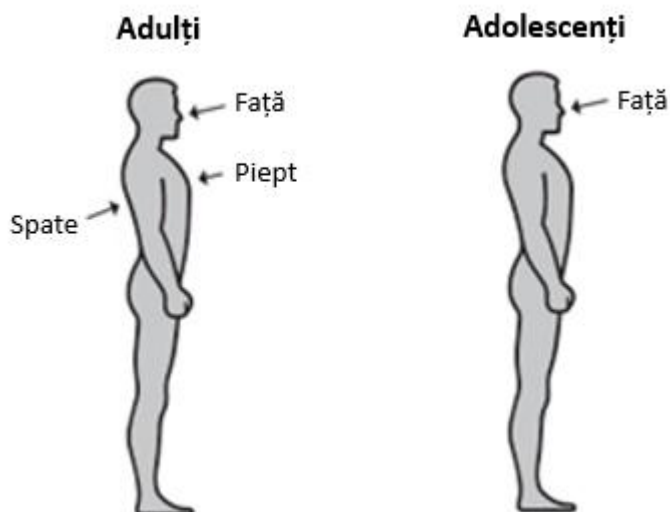


Crema trebuie să fie aplicată pe toată suprafața afectată și nu doar pe porțiunile cu acnee.

Evitați să aplicați crema pe ochi, pleoape, buze și nări. Spălați-vă pe mâini după aplicarea cremei. Nu acoperiți suprafața afectată cu pansamente sau bandaje suplimentare, deoarece acest lucru crește riscul de apariție a reacțiilor adverse.

La persoanele adulte, Winlevi poate fi aplicat pe față, pe piept și/sau pe spate. Doza zilnică nu trebuie să depășească 10 unități de falangă de cremă (aproximativ 5 g).

La adolescenți, Winlevi trebuie aplicat doar pe față. Doza zilnică nu trebuie să depășească 4 unități de falangă de cremă (aproximativ 2 g). Nu trebuie utilizată o cantitate mai mare de 60 g pe lună (cantitate echivalentă cu un tub de 60 g sau două tuburi de 30 g).



Aplicați alte medicamente pentru piele sau produse cosmetice, de exemplu, creme hidratante sau cu protecție solară, la o diferență de cel puțin 2 ore înainte sau după utilizarea Winlevi.

Medicul dumneavoastră vă va indica perioada de timp în care trebuie să utilizați Winlevi cremă. După trei luni de tratament, medicul dumneavoastră trebuie să evalueze dacă sau cât de mult s-a ameliorat acneea dumneavoastră. Apoi, medicul dumneavoastră va evalua în mod regulat (la interval de 3 luni) dacă trebuie să continuați tratamentul.

Dacă sunteți adolescent, medicul dumneavoastră poate decide să programeze o vizită mai devreme de trei luni.

Dacă utilizați mai mult Winlevi decât trebuie

Dacă utilizați Winlevi pe suprafețe mari de piele o perioadă îndelungată sau dacă acoperiți suprafața cu un bandaj sau un pansament, acest lucru poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse, inclusiv a supresiei suprarenale (vezi pct. 2 și 4).

Dacă uitați să utilizați Winlevi

Așteptați cel puțin opt (8) ore între aplicări.

Nu aplicați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În unele cazuri, analizele de laborator pot indica valori ale cortizolului (hormonul stresului) mai scăzute decât limitele normale. Acest lucru nu cauzează, de regulă, niciun simptom, cortizolul revenind la valorile normale în câteva săptămâni după oprirea tratamentului.

Este posibil să apară simptome specifice precum: senzație de oboseală, scădere în greutate, scădere a poftei de mâncare, senzație de rău (greață), diaree, vărsături, dureri de burtă (abdominale), valori scăzute ale glucozei în sânge (hipoglicemie).

Vezi pct. 2 „Atenționări și precauții” pentru informații despre cum trebuie să procedați dacă prezentați aceste simptome.

Este posibil să prezentați reacții la locul aplicării precum roșeață, descuamare, uscăciune, mâncărime, senzații de înțepături/arsură a pielii, atunci când utilizați Winlevi. Vezi pct. 2 „Atenționări și precauții” pentru informații despre cum trebuie să procedați dacă prezentați aceste simptome.

Winlevi poate cauza următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Durere la locul aplicării, uscăciune, roșeață și creștere în exces a părului
- Valoare a cortizolului (hormonul stresului) mai scăzută decât limitele normale

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

- Hipersensibilitate (reacții alergice) la locul aplicării
- Acnee
- Mâncărime, pustule, piele uscată și crăpată (dermatită de contact)
- Durere de cap
- Inflamare a foliculilor piloși (foliculită) la locul aplicării
- Durere de gât (durere orofaringiană)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Winlevi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe tub după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se elimina medicamentul neutilizat la 1 lună după prima deschidere.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). Odată deschis: a nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Winlevi

- Substanța activă este clascoteronă.
- Celelalte componente sunt alcool cetilic, acid citric monohidrat (E330) (pentru ajustarea pH-ului), glicerol monostearat 40-55 tip I, parafină lichidă, polisorbat 80, propilenglicol (E1520), apă purificată, edetat disodic, rac- α -tocoferol total (E307). A se vedea pct. 2. Winlevi conține alcool cetilic. Winlevi conține propilenglicol.

Cum arată Winlevi și conținutul ambalajului

Winlevi este o cremă de culoare albă până la aproape albă.

Winlevi este disponibil în tuburi cu 10 g, 30 g sau 60 g de cremă. Este furnizat un singur tub în fiecare cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Italia

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

DK, FI, IS, NO, SE

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

Nederland

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

AT, DE

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH

Polska

Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 35 12 500

Germania
Tel.: + 49 6252 957000
kontakt@infectopharm.com

poland.receptionist@glenmarkpharma.com

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>