

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Winlevi 10 mg/g krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram kreme vsebuje 10 mg klaskoterona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En gram kreme vsebuje 25 mg cetilalkohola in 250 mg propilenglikola (E 1520).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Krema

Bela do skoraj bela krema.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravilo Winlevi je indicirano za zdravljenje navadnih aken.

Mladostniki (stari od 12 do < 18 let)

Zdravilo Winlevi je indicirano za zdravljenje navadnih aken (*acne vulgaris*) na obrazu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami z diagnosticiranjem ter zdravljenjem navadnih aken.

Odmerjanje

Tanko enakomerno plast kreme je treba nanesti na prizadeto območje dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, pri čemer mora med nanosoma preteči najmanj osem ur.

Dve (2) konici prsta (FTU - fingertip unit) kreme (kar ustreza približno 1 g kreme) pokrijeta površino približno 28 x 22 cm (približno 600 cm² kože, kar ustreza povprečni površini obraza).

Odrasli

Skupni dnevni odmerek ne sme preseči deset (10) FTU (kar ustreza približno 5 g kreme klaskoterona 10 mg/g). Krema se lahko nanese na obraz, prsni koš in/ali hrbet.

Mladostniki (stari od 12 do < 18 let)

Skupni dnevni odmerek ne sme preseči štirih (4) FTU kreme (kar ustreza približno 2 g kreme klaskoterona 10 mg/g). Krema se sme nanašati samo na obraz. Na mesec se ne sme uporabiti več kot 60 g (kar ustreza eni 60-g tubi ali dvema 30-g tubama).

Za doseganje terapevtskega učinka pri odraslih in mladostnikih je priporočljivo, da zdravljenje traja tri mesece. Po treh mesecih zdravljenja je priporočljivo, da zdravnik oceni nadaljnjo izboljšavo pri bolniku. Nato je treba vsake tri mesece redno ocenjevati kožo in stanje bolnika in ugotoviti, ali je potrebna nadaljnja uporaba zdravila, pri čemer je treba upoštevati stanje bolezni ter varnostni profil zdravljenja.

Pri mladostnikih se lahko zdravnik odloči, da bo prvi kontrolni pregled opravil prej kot v treh mesecih, odvisno od tega, kako bolnik upošteva navodila za zdravljenje, in/ali zaradi varnostnih razlogov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ledvična in jetrna okvara

Študij pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso izvedli. Glede na zelo majhno sistemsko absorpcijo pri teh bolnikih ni pričakovati prilagajanja odmerkov ali posebnih pomislekov (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Kliničnih podatkov o bolnikih, starih 65 let ali več, ni. Zdravilo Winlevi ni priporočljivo za uporabo pri bolnikih, starih 65 let ali več.

Pediatrična populacija

Otroci od 9 do < 12 let

Pri otrocih, starih med 9 in 12 let, še niso dokazali varnosti in učinkovitosti zdravila Winlevi. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar ni mogoče podati priporočila glede odmerjanja.

Otroci, mlajši od 9 let

Zdravilo Winlevi ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 9 let, za zdravljenje navadnih aken.

Način uporabe

Zdravilo Winlevi je namenjeno samo dermalni uporabi.

Prizadeta območja je treba pred nanosom očistiti in posušiti. Zdravilo Winlevi se ne sme nanašati na ureznine, abrazije, ekcematozno kožo ali kožo s sončnimi opeklinami. Kremo je treba nanesti brez uporabe okluzivnega povoja, da se prepreči povečano tveganje za sistemske neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Druga dermalna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje drugih stanj na istih predelih kože, je treba nanesti najmanj dve (2) uri pred nanosom zdravila Winlevi ali po njem. To velja tudi za uporabo sredstev za zaščito pred soncem ali vlažilnih sredstev.

Bolniku je treba naročiti, naj na prizadeto območje nanese tanko enakomerno plast zdravila Winlevi, jo nežno vmasira, pri čemer naj se izogiba oči, očesnih vek, ustnic in nosnic, ter si nato po nanosu umije roke.

Kremo je treba nanesti na celotno prizadeto območje in ne samo na aknaste lezije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (os HPA - hypothalamic-pituitary-adrenal axis)

V namenski fazi 2 klinične študije pri odraslih in mladostnikih od 12 do < 18 let so bili znaki supresije osi HPA omejeni na laboratorijske ocene (z adrenokortikotropnim hormonom [ACTH] stimulirane ravni kortizola), glejte poglavje 5.1; s temi laboratorijskimi rezultati niso bili povezani nobeni drugi klinični znaki, simptomi ali povezani endokrini neželeni učinki. Ti laboratorijski dokazi supresije osi HPA so po prekinitvi zdravljenja izzveneli sami od sebe in brez posledic (glejte poglavje 4.8).

Stanjem, ki povečajo sistemsko absorpcijo (npr. uporaba na velikih površinah, dolgotrajna uporaba in uporaba okluzivnih povojev), se je treba izogibati (glejte poglavje 4.2).

Značilni simptomi supresije osi HPA vključujejo utrujenost, hujšanje, zmanjšan tek, nizek krvni tlak, hipoglikemijo, navzeo, drisko, bruhanje ali bolečino v trebuhu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba poučiti, da ob pojavu kakršnih koli simptomov supresije osi HPA obvestijo svojega zdravnika. Če obstaja sum na adrenalno insuficienco, je treba izmeriti jutranje ravni kortizola v serumu, bolnika pa se lahko napoti na oceno k endokrinologu. V primeru potrjene supresije osi HPA pa je zdravljenje treba prekiniti.

Mladostniki (stari od 12 do < 18 let)

Pediatrična populacija je lahko izpostavljena povečanemu tveganju za supresijo osi HPA. V posebni študiji 2. faze, v kateri so ocenjevali potencial kreme klaskoterona za supresijo osi HPA, so laboratorijske dokaze supresije osi HPA pogosteje opazili pri mladostnikih kot pa pri odraslih (glejte poglavje 5.1). Da bi zmanjšali sistemsko absorpcijo, je treba uporabo pri mladostnikih omejiti samo na obraz (glejte poglavje 4.2).

Lokalne kožne reakcije

To zdravilo lahko povzroči lokalno draženje (kot so eritem, pruritus, luščenje/suhost, zbadajoč/pekoč občutek), ki je običajno minimalno ali blago (glejte poglavje 4.8). Pri nanašanju na občutljiva območja kože, kot je vrat, je treba biti previden: če na občutljivem območju pride do lokalne kožne reakcije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja; v razmiku najmanj dve (2) uri pred nanosom tega zdravila ali po njem se lahko nanesejo vlažilna sredstva (glejte poglavje 4.2).

Ob sočasni uporabi dermalnih zdravil proti aknam se lahko lokalno draženje poslabša. Pri sočasnem zdravljenju z drugimi dermalnimi zdravili proti aknam in drugimi zdravili (tj. medicinska ali abrazivna mila in čistilna sredstva, mila ter kozmetika, ki imajo močan sušilni učinek in izdelki z veliko koncentracijo alkohola, adstringentov, začimb ali limete) je potrebna previdnost; nanašati jih je treba v razmiku najmanj dve (2) uri pred nanosom tega zdravila ali po njem.

Uporabi na odrgnjeni, ekcematozni koži ali pri bolnikih z vnetnimi kožnimi stanji, ki so lahko sočasna z aknam, npr. rozacea ali perioralni dermatitis, se je treba izogibati.

Sočasni uporabi adstringentnih čistilnih kozmetičnih izdelkov in sušilnih ali dražečih snovi (kot so odišavljeni izdelki in izdelki, ki vsebujejo alkohol) se je treba izogibati.

Pri bolnikih s kožo, ki je bila izpostavljena postopkom, kot so depilacija, kemično luščenje, dermabrazija ali lasersko obnavljanje površine kože, je treba pred nanosom počakati, da se koža zaceli.

Sočasna uporaba s fotodinamično terapijo ni priporočljiva. Zdravljenje s tem zdravilom je treba prekiniti pred začetkom fotodinamične terapije.

Nenamerna izpostavitve sluznic

Nenamernemu prenosu kreme v oči, usta ali druge sluznice se je treba izogibati. Če pride do stika s sluznicami, je treba območje temeljito sprati z vodo.

Povratni učinek

Med kliničnimi študijami niso ocenili povratnega učinka (tj. poslabšanja navadnih aken) po prekinitvi zdravljenja. O povratnem učinku so poročali pri spojinah, ki so strukturno sorodne klaskoteronu (tj. topikalni kortikosteroidi), zato ga pri tem zdravilu ni mogoče izključiti. Če do ponovitve navadnih aken pride v nekaj dneh do tednov po uspešnem zdravljenju s tem zdravilom, je treba posumiti na odtegnitveno reakcijo. Pri ponovni uporabi pri teh primerih je treba biti previden; priporočljivo je zdravniško svetovanje ali razmislek o drugih možnostih zdravljenja.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in najmanj 10 dni po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom je treba pri ženskah v rodni dobi preveriti status nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Izobraževalno gradivo

Izobraževalno gradivo o teh previdnostnih ukrepih je na voljo zdravstvenim delavcem in bolnicam (ali staršem/skrbnikom). Kartica za bolnico je priložena v pakiranju tega zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Cetilalkohol

To zdravilo vsebuje 25 mg cetilalkohola na en gram zdravila. Cetilalkohol lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Propilenglikol

To zdravilo vsebuje 250 mg propilenglikola na en gram zdravila. Propilenglikol lahko povzroči draženje kože.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Sočasne uporabe kreme s klaskoteronom in drugih dermalnih zdravil niso ocenili (glejte poglavje 4.2).

Ker je sistemska izpostavljenost klaskoteronu in njegovemu glavnemu presnovku korteksolonu po dermalni uporabi zanemarljiva, ni pričakovati nobenih interakcij s sistemskimi oblikami zdravljenja, vendar pa je pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo glukokortikoide, potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 10 dni po zadnjem odmerku.

Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli, zato ni mogoče izključiti interakcije s hormonsko kontracepcijo. Pred uvedbo zdravljenja žensk v rodni dobi s klaskoteronom je treba preveriti status nosečnosti.

Nosečnost

Podatkov o uporabi dermalnega klaskoterona pri nosečnicah ni ali pa je njihova količina omejena. Študije na živalih so po subkutani uporabi pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Čeprav je sistemska absorpcija dermalnega klaskoterona in njegovega glavnega presnovka korteksolona zanemarljiva, so lahko prisotni posamezni dejavniki (npr. uporaba na velikih površinah, dolgotrajna uporaba), ki lahko prispevajo k povečani sistemski izpostavljenosti. Na osnovi študij na živalih in mehanizma delovanja (zaviranje androgenskih receptorjev) bi lahko klaskoteron škodoval plodu. To zdravilo je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Bolnica mora biti obveščena in razumeti tveganja, povezana z uporabo tega zdravila med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se klaskoteron/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Uporaba tega zdravila ni priporočljiva med dojenjem oziroma je treba med zdravljenjem prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o učinku klaskoterona na plodnost pri človeku ni. Rezultati iz študij na živalih po subkutani uporabi niso pokazali nobenega učinka na plodnost podganjih samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Winlevi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki tega zdravila so lokalne kožne reakcije, kot so eritem (11,5 %), luščenje/suhost (10,0 %), pruritus (7,4 %) in zbadajoč/pekoč občutek (4,0 %). Te reakcije so običajno minile same od sebe in so izzvenele med uporabo tega zdravila.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri dermalnem klaskoteronu pri odraslih in mladostnikih (od 12 do < 18 let), vključno s kliničnimi preskušnji in izkušnjami med obdobjem trženja, so predstavljeni v spodnji preglednici 1 glede na klasifikacijo organskih sistemov MedDRA.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; redki $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$; zelo redki $< 1/10\,000$; neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki pri odraslih in mladostnikih (od 12 do < 18 let)

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	folikulitis na mestu uporabe	redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	redki
Bolezni živčevja	glavobol	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bolečina v ustih in žrelu	redki
Bolezni kože in podkožja	akne kontaktni dermatitis	redki
Splošne težave in spremembe na mestu nanosa	bolečina na mestu nanosa suhost na mestu nanosa eritem na mestu nanosa hipertrihoza na mestu nanosa	pogosti
Preiskave	nenormalni izid testa stimulacije z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH)*	pogosti

* ocenjeno v namenski študiji 2. faze pri supratrapevtskih odmerkih, glejte spodnji razdelek.

Opis izbranih neželenih učinkov*Nenormalni izvid testa stimulacije z ACTH*

V namenski študiji 2. faze so bili pri 1/20 (5%) odraslih preizkušancev in 2/22 (9%) mladostnikov pri pogojih največje uporabe na celotnem obrazu, ramah, zgornjem delu prsnega koša in zgornjem delu hrbta bolnikov, kar je ustrezalo povprečnim dnevnim količinam 11,3 g (odrasli) in 9,3 g (mladostniki), prisotni laboratorijski dokazi supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA) (tj. znižane ravni kortizola v serumu po 30 minutah po stimulaciji z ACTH). Opazili niso nobenih kliničnih znakov ali simptomov adrenalne supresije. Po koncu zdravljenja so se rezultati laboratorijskih preiskav normalizirali v 4 tednih (glejte poglavje 4.4).

Če pride do supresije osi HPA, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pri 444 udeležencih, starih od 12 do < 18 let, vključenih v študije navadnih aken 2. in 3. faze, nadzorovanih z vehiklom, ki so bili izpostavljeni kremi klaskoterona, je bila skupna incidenca neželenih učinkov 4/444 (0,9 %).

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov po 12 tednih so bile približno enake kot pri odraslih, kot je predstavljeno v preglednici 1, ki vključuje obe populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.*

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje zdravila Winlevi ni specifičnega zdravljenja.

V posebni klinični študiji 2. faze so 20 odraslim in 22 mladostnikom 2 tedna dnevno dajali povprečno količino 11,3 g oziroma 9,3 g kreme klaskoterona 10 mg/g, kar je pri 5 % odraslih in 9 % mladostnikov povzročilo laboratorijsko potrjeno supresijo osi HPA.

Če pride do prevelikega odmerjanja zdravila Winlevi, je treba uporabo zdravila Winlevi prekiniti in bolnika spremljati glede morebitnega pojava znakov in simptomov supresije osi HPA.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje aken, druga zdravila za lokalno zdravljenje aken, oznaka ATC: D10AX06

Mehanizem delovanja

Klaskoteron je zaviralec androgenskih receptorjev. Študije *in vitro* so pokazale, da je morebiten antagonist učinkov androgenov v primarnih človeških sebocitih, kar zmanjša tvorbo sebuma in kopičenje vnetnih mediatorjev, ki sta dobro znana povzročitelja patogeneze aken.

Farmakodinamični učinki

Supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA)

V namenski študiji 2. faze 171-7151-202, usmerjeni na preiskovanje možnih učinkov klaskoterona 10 mg/g na os HPA in farmakokinetiko pri odraslih ter mladostnikih z navadnimi aknam, so supresijo osi HPA ocenili pri odraslih (n=20) in mladostnikih, starejših od 12 let (n=22), ki so kremo klaskoteron 2 tedna nanašali v supratrapevtskih odmerkih dvakrat na dan s povprečno dnevno količino 11,3 g pri odraslih in 9,3 g pri mladostnikih (glejte poglavje 5.2). Supresijo osi HPA, opredeljeno z ravni kortizola v serumu 30 minut po stimulaciji $\leq 18 \mu\text{g/dl}$, so 14. dan opazili pri 1/20 (5%) odraslih in 2/22 (9%) mladostnikov. Pri spremljanju 4 tedne po koncu zdravljenja se je delovanje osi HPA normaliziralo pri vseh preizkušancih.

Srčna elektrofiziologija

Približno 9-kratni največji odmerek kreme klaskoterona za odrasle (5 g kreme/dan) ni povzročil klinično pomembnega podaljšanja intervala QT.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost kreme klaskoterona 10 mg/g, nanesene dvakrat na dan v obdobju 12 tednov za zdravljenje navadnih aken, so ocenili v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, z vehiklom nadzorovanih kliničnih preskušanjih 3. faze z enako zasnovjo (CB-03-01/25 in CB-03-01/26), v kateri so vključili skupno 1440 preizkušancev z navadnimi aknam na obrazu. V preskušanja so bili vključeni preizkušanci z rezultatom lestvice Investigator's Global Assessment (IGA), ki je pokazal zmerne ali hude navadne akne na obrazu (rezultat 3 ali 4), 30 do 75 vnetnimi lezijami (papule, pustule in nodulusi) ter 30 do 100 nevnetnimi lezijami (odprti in zaprti komedoni).

Od teh 1440 randomiziranih preizkušancev jih je bilo 19 (1,3 %) starih od 9 do 11 let, 641 (44,5 %) starih od 12 do 17 let, 780 (54,2 %) pa 18 let ali več. Med odraslimi in mladostniki jih je bilo 62 % ženskega spola, 91% pa belcev. Ob izhodišču so imeli preizkušanci povprečno število vnetnih lezij 42,4 in povprečno število nevnetnih lezij 61,4. Približno 83% preizkušancev je imelo rezultat IGA 3.

Učinkovitost so ocenili s tremi sočasnimi primarnimi opazovanimi dogodki: delež preizkušancev v posameznih skupinah zdravljenja, ki so dosegli »uspešnost« do 12. tedna, pri čemer je bila »uspešnost« opredeljena kot rezultat IGA »čista koža (rezultat = 0)« ali »skoraj čista koža

(rezultat = 1)«, IN najmanj 2-točkovno zmanjšanje rezultata IGA v primerjavi z izhodiščem, absolutna sprememba v številu nevnetnih lezij (NILC - non-inflammatory lesions count) od izhodišča v posameznih skupinah zdravljenja do 12. tedna in absolutna sprememba v številu vnetnih lezij (ILC - inflammatory lesions count) od izhodišča v posameznih skupinah zdravljenja do 12. tedna.

Odrasli in mladostniki od 12 do < 18 let

Delež uspešnosti glede na rezultat IGA in povprečno absolutno ter odstotno zmanjšanje števila aknastih lezij od izhodišča do 12. tedna zdravljenja bolnikov, starih 12 let in več, so predstavljeni v Preglednica 2.

Preglednica 2: Klinična učinkovitost kreme klaskoterona 10 mg/g pri odraslih in mladostnikih z navadnimi aknami na obrazu po 12 tednih

	Študija CB-03-01-25		Študija CB-03-01/26	
	Krema s klaskoteronom N = 342	Krema z vehiklom N = 350	Krema s klaskoteronom N = 367	Krema z vehiklom N = 362
Uspešnost glede na rezultat IGA ^a	18,8%	8,7%	20,9%	6,6%
Razlika glede na vehikel	10,1%		14,3%	
(95-% IZ)	(4,1%; 16,0%)		(8,9%; 19,7%)	
Število nevnetnih lezij (NILC)				
Povprečno absolutno zmanjšanje	20,4	13,0	19,5	10,8
Razlika glede na vehikel	7,3		8,7	
(95-% IZ)	(3,5; 11,1)		(4,5; 12,4)	
Povprečno odstotno zmanjšanje	32,6%	21,8%	29,6%	15,7%
Razlika glede na vehikel	10,8%		13,8%	
(95-% IZ)	(3,9%; 17,6%)		(7,5%; 20,1%)	
Število vnetnih lezij (ILC)				
Povprečno absolutno zmanjšanje	19,3	15,4	20,1	12,6
Razlika glede na vehikel	3,9		7,5	
(95-% IZ)	(1,3; 6,5)		(5,2; 9,9)	
Povprečno odstotno zmanjšanje	44,6%	36,3%	47,1%	29,7%
Razlika glede na vehikel	8,3%		17,5%	
(95-% IZ)	(2,2%; 14,4%)		(11,8%; 23,1%)	

^aUspešnost glede na rezultat lestvice Investigator Global Assessment (IGA) je bila opredeljena kot najmanj 2-točkovno zmanjšanje rezultata IGA v primerjavi z izhodiščem in rezultat IGA 0 (čista koža) ali 1 (skoraj čista koža).

Med 641 udeleženci v starosti od 12 do < 18 let, vključenimi v 3. fazo študije, nadzorovane z vehiklom, za zdravljenje navadnih aken na obrazu, je bilo 316 udeležencev naključno razporejenih v skupino, ki je prejela kremo klaskoterona, in 325 udeležencev v skupino, ki je prejela vehikel.

Krema klaskoterona je bila boljša od vehilka v vseh treh sočasnih primarnih opazovanih dogodkih: v stopnji uspešnosti glede na rezultat IGA v 12. tednu (14,9% v primerjavi s 3,7%; prilagojeno razmerje obetov [95-% IZ]: 4,3 [2,2; 8,4]; p-vrednost: < 0,0001), v absolutni spremembi NILC v primerjavi z izhodišnim stanjem v 12. tednu (-17,6 v primerjavi z -11,4; povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov (LS) [95-% IZ]: -6,2 [-10,6; -1,9]; p-vrednost: 0,0050) in v absolutni spremembi ILC v primerjavi z izhodišnim stanjem v 12. tednu (-17,9 v primerjavi z -12,5; povprečna razlika LS [95-% IZ]: -5,4 [-8,2; -2,7]; p-vrednost: 0,0001).

Otroci od 9 do < 12 let

Med 19 udeleženci v starosti od 9 do 11 let, vključenimi v 3. fazo študije, nadzorovane z vehiklom, za zdravljenje navadnih akne na obrazu, je bilo 13 udeležencev naključno razporejenih v skupino, ki je prejela kremo klaskoterona, in 6 udeležencev v skupino, ki je prejela vehikel.

Med kremo klaskoterona in vehiklom ni bilo statistično značilnih razlik v nobenem od treh sočasnih primarnih opazovanih dogodkov: v stopnji uspešnosti glede na rezultat IGA v 12. tednu (15,4% v primerjavi z 18,0%; prilagojeno razmerje obetov [95-% IZ]: 0,8 [0,1; 11,8]; p-vrednost: 0,8903), v absolutni spremembi NILC v primerjavi z izhodišnim stanjem v 12. tednu (7,3 v primerjavi z -23,4; povprečna razlika LS [95-% IZ]: 30,8 [-17,9; 79,4]; p-vrednost: 0,2155) in v absolutni spremembi ILC v primerjavi z izhodišnim stanjem v 12. tednu (-20,6 v primerjavi z -26,3; LS povprečna razlika [95-% IZ]: 5,7 [-2,5; 13,9]; p-vrednost: 0,1719).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Absorpcija

Po večkratni dermalni uporabi 4 do 12 g kreme klaskoterona 10 mg/g dnevno pri zdravih odraslih in odraslih bolnikih z navadnimi aknami do 6 tednov neprekinjeno je bila sistemska izpostavljenost manjša od 1 % skupnega uporabljenega odmerka.

Povezave med ravnmi v krvi in neželenimi učinki niso ugotovili.

Po 2-tedenskem dermalnem zdravljenju s povprečnim odmerkom klaskoterona približno 6 g dvakrat na dan (12 g kreme/dan) pri odraslih z zmernimi ali hudimi navadnimi aknami (n=20) so bile sistemske koncentracije klaskoterona po 5 dneh v stanju dinamičnega ravnovesja. Po 14 dneh so bile povprečne koncentracije v plazmi $\pm$ SD (C_{maks}) $4,5 \pm 2,9$ ng/ml, povprečna površina pod krivuljo koncentracije v plazmi glede na čas v intervalu odmerjanja $\pm$ SD (AUCt) $37,1 \pm 22,3$ h*ng/ml in povprečne koncentracije v plazmi $\pm$ SD (C_{avg}) $3,1 \pm 1,9$ ng/ml.

Porazdelitev

V študijah *in vitro* je bila vezava klaskoterona na proteine v plazmi od 84% do 89% in ni bila odvisna od koncentracij.

Biotransformacija

Po dermalnem zdravljenju preizkušancev z navadnimi aknami s klaskoteronom so bile koncentracije korteksolona (glavnega presnovka klaskoterona) v plazmi zaznavne in na splošno manjše od spodnje meje kvantifikacije (0,5 ng/ml) ali v njeni bližini.

Izločanje

Izločanja klaskoterona pri ljudeh še niso popolnoma pojasnili. Zaradi relativno majhne sistemske biološke uporabnosti klaskoterona učinkov ledvične ali jetrne okvare niso ocenili.

Mladostniki

Mladostniki z navadnimi aknami, stari od 12 do < 18 let (n=22), po 2 tednih zdravljenja s povprečnim odmerkom 4 g kreme klaskoterona 10 mg/g dvakrat na dan (8 g/dan), so stanje dinamičnega ravnovesja klaskoterona dosegli do 14. dne. Sistemska izpostavljenost klaskoteronu je bila podobna kot pri odraslih bolnikih, zdravljenih s 6 g dvakrat na dan.

Starejši bolniki

Klinične študije kreme klaskoterona niso vključile zadostnega števila preizkušancev, starih 65 let ali več, da bi lahko določili, ali se odzivajo drugače od mlajših preizkušancev.

Študije *in vitro*

Encimi CYP

Klaskoteron je zaviral CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4 z vrednostjo $IC_{50} > 40 \mu M$. Klaskoteron do vrednosti $30 \mu M$ ni zaviral CYP 1A2, 2B6 ali 3A4. Te ugotovitve kažejo, da klaskoteron nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko snovi, ki se presnavljajo s CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Klaskoteron je dal negativen rezultat pri Amesovem testu *in vitro* in dvoumen rezultat pri *in vitro* mikronukleusnem testu na človeških limfocitih z mejno vrednostjo $50 \mu g/ml$, kar je > 10 000-krat višje od C_{maks} , dosežene s supratrapevtskimi odmerki.

In vivo pri podganjih samcih je bil po dvakratni subkutani uporabi do 2000 mg/kg klastogen pri mikronukleusnem testu, kar ustreza varnostni meji > 100, izračunani na podlagi C_{max} in AUC pri živalih v primerjavi s kliničnim C_{max} in AUC.

Klaskoteron po dnevni lokalni uporabi 0,1-, 1- ali 5-mg/ml kreme (1 mg/g, 10 mg/g ali 50 mg/g) v 2-letni študiji kancerogenosti na podganah ni bil kancerogen. Samo pri samcih, tretiranih z največjo koncentracijo kreme s klaskoteronom 50 mg/g, so opazili statistično značilno povečanje pojavnosti benignega sebacealnega adenokarcinoma na mestu lokalnega nanosa. Pri samcih in samicah, tretiranih s kremo s klaskoteronom 10 mg/g in 50 mg/g, so poročali o povečani incidenci ne-neoplastičnih primerov atropije kože in podkožja na mestu nanosa.

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka na podganah ni bilo nobenega učinka na plodnost pri subkutanih odmerkih do 12,5 mg/kg/dan; pri tem odmerku so opazili povečanje predimplantacijskih izgub in spremembe števila spermijev, ne pa tudi pri odmerku 2,5 mg/kg/dan (4,7- do 8,0-kratnik izpostavljenosti pri človeku na osnovi primerjave AUC).

V študiji razvoja zarodka in ploda na podganah s subkutanimi odmerki 1, 5 ali 25 mg/kg/dan so ugotovili malformacije, povezane s klaskoteronom, pri vseh ravneh odmerkov in brez povezave z odmerkom: omfalokelo so opazili pri enem plodu z vsako ravnijo odmerkov, zunanje in visceralne malformacije (huda razširitev lateralnih in tretjega možganskega ventrikla, tanka koža, majhna velikost in naprej potisnjen jezik) pa so ugotovili pri dveh dodatnih plodih pri odmerku 1 mg/kg/dan (2,5-kratnik izpostavljenosti pri človeku glede na primerjavo AUC).

Pri kuncih je pri subkutanim odmerku 1,5 mg/kg/dan prišlo do povečanja poimplantacijskih izgub in resorpcije, medtem ko pri odmerkih do 0,4 mg/kg/dan (3,7-kratnik izpostavljenosti pri človeku glede na AUC) niso opazili nobenega učinka na razvoj zarodka in ploda, povezanega z zdravljenjem. V študiji pre- in postnatalnega razvoja na podganah pri odmerkih do 12,5 mg/kg/dan niso opazili nobenih pomembnih škodljivih učinkov na razvoj.

Ocena tveganja za okolje

Glede na endokrini mehanizem delovanja lahko klaskoteron predstavlja tveganje za ekosistem(e), predvsem vodni(e) ekosistem(e).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Cetilalkohol
Citronska kisline monohidrat (E330) (za uravnavanje vrednosti pH)
Glicerol monostearat 40–55 tipa I
Tekoči parafin
Polisorbat 80
Propilenglikol (E1520)
Prečiščena voda
Dinatrijev edetat
all-*rac*- α -tokoferol (E307)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Neporabljeno zdravilo zavrzite 1 mesec po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred izdajo bolniku: shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Po izdaji bolniku: pred odprtjem shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Po prvem odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Z epoksijem obložena aluminijasta tuba z polipropilensko navojno zaporko.

Velikost pakiranj: tube po 10 g, 30 g ali 60 g.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko ogrozi okolje (glejte poglavje 5.3). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Italija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1927/001

EU/1/25/1927/002

EU/1/25/1927/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Winlevi na trg v posamezni državi članici, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi morebitnimi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Winlevi na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali ali uporabljali zdravilo Winlevi, prejeli in/ali imeli dostop do naslednjega izobraževalnega paketa:

Kontrolni seznam za zdravstvene delavce

Kontrolni seznam za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Supresija osi HPA:
 - o Bolniku dajte jasna navodila o pravilni uporabi zdravila (odmerek, časovni raspored uporabe in mesto nanosa za odrasle oziroma mladostnike)
 - o Bolnike obvestite o tveganju supresije osi HPA in jim svetujte glede znakov ter simptomov, ki kažejo na to stanje
 - o Ob kontrolnih obiskih spremljajte bolnikovo upoštevanje priporočil glede pravilne uporabe
 - o Če sumite na supresijo osi HPA, razmislite o merjenju jutranjih ravni kortizola v serumu in bolnika napotite na pregled k endokrinologu. Zdravljenje je treba prekiniti, če se potrdi supresija osi HPA.
- Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja:
 - o Bolnico obvestite o kontraindikaciji med nosečnostjo zaradi tveganja morebitnega škodljivega vpliva na plod in kongenitalne malformacije
 - o Pred uvedbo zdravljenja preverite status nosečnosti
 - o Bolnicam svetujte glede kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Winlevi, pri čemer priporočite uporabo učinkovite metode kontracepcije
 - o Bolnicam svetujte neprekinjeno uporabo kontracepcije med zdravljenjem in še najmanj 10 dni po zadnji uporabi zdravila

Kartica za bolnico (priložena v vsakem pakiranju zdravila)

Kartica za bolnico mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Informacije o kontraindikaciji med nosečnostjo zaradi morebitnega škodljivega vpliva na plod in kongenitalnih malformacij
- Navodilo o preverjanju statusa nosečnosti pred začetkom zdravljenja
- Svetovanje o kontracepciji med zdravljenjem z zdravilom Winlevi, s priporočilom o uporabi učinkovite metode kontracepcije
- Navodilo o nadaljnji uporabi kontracepcije še najmanj 10 dni po zadnji uporabi zdravila

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Winlevi 10 mg/g krema
klaskoteron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En gram kreme vsebuje 10 mg klaskoteron.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Cetilalkohol, citronska kislina monohidrat (E330), glicerol monostearat 40–55 tipa I, tekoči parafin, polisorbat 80, propilenglikol (E1520), prečiščena voda, dinatrijev edetat, all-*rac*- α -tokoferol (E307).
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema
1 tuba (10 g)
1 tuba (30 g)
1 tuba (60 g)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Po odprtju: shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Winlevi

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**TUBA****1. IME ZDRAVILA**

Winlevi 10 mg/g krema
klaskoteron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En gram kreme vsebuje 10 mg klaskoterona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

cetilalkohol, citronska kislina monohidrat (E330), glicerol monostearat 40–55 tipa I, tekoči parafin, polisorbat 80, propilenglikol (E1520), prečiščena voda, dinatrijev edetat, all-*rac*- α -tokoferol (E307)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Krema

30 g

60 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Po odprtju: shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

TUBA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Winlevi 10 mg/g krema
klaskoteron
dermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 g

6. DRUGI PODATKI

Cassiopea S.p.A.

KARTICA ZA BOLNICO

Odpri tukaj za kartica za bolnico

Kartica za bolnico za zdravilo Winlevi – za ženske in dekleta v rodni dobi

Kontracepcija in preprečevanje nosečnosti

Kaj morate vedeti?

- Winlevi je zdravilo za zdravljenje navadnih aken (*acne vulgaris*).
- Zdravilo Winlevi lahko škoduje plodu, če se uporablja med nosečnostjo.

Kaj morate storiti?

- Pred uporabo natančno preberite navodila za uporabo.
- Preden začnete uporabljati to zdravilo, se prepričajte, da niste noseči.
- Med zdravljenjem s klaskoteronom in še najmanj 10 dni po zadnjem odmerku klaskoteronu uporabljajte učinkovito metodo kontracepcije (preprečevanje nosečnosti). Vaš zdravnik vam bo svetoval najprimernejšo metodo za vas.
- Če menite, da ste zanosili, prenehajte uporabljati zdravilo Winlevi in se posvetujte s svojim zdravnikom.

Shranjujte to kartico pri sebi še najmanj 10 dni po prekinitvi zdravljenja.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Winlevi 10 mg/g krema klaskoteron

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Winlevi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Winlevi
3. Kako uporabljati zdravilo Winlevi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Winlevi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Winlevi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Winlevi vsebuje učinkovino klaskoteron, ki spada v skupino zdravil imenovanih »zdravila za zdravljenje aken«.

Krema Winlevi je zdravilo, ki se uporablja pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, za zdravljenje navadnih aken. Navadne akne so pogosto kožno stanje, ki povzroča mozolje, črne ogrce in bele ogrce, ki lahko prizadenejo obraz, prsni koš in hrbet. Pri mladostnikih je treba uporabo omejiti na obraz.

Učinkovina v zdravilu Winlevi, klaskoteron, blokira androgenske receptorje (vrsto beljakovin, ki se veže na hormone, imenovane androgeni). Prav tako preprečuje učinke androgenov v lojnicah (majhnih žlezah v koži, ki tvorijo oljnato snov, imenovano sebum), kar izboljša navadne akne.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Winlevi

Ne uporabljajte zdravila Winlevi

- če ste alergični na klaskoteron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- * Pred začetkom uporabe zdravila Winlevi se posvetujte z zdravnikom. Zdravljenje mora uvesti in ga nadzirati zdravnik.
- * Zdravilo Winlevi je namenjeno samo za zunanjo uporabo. Nanese se lahko samo na kožo.
- * Ne uporabljajte večjega odmerka zdravila Winlevi od predpisanega.
- * Mladostniki smejo kremo nanašati samo na obraz.

- * Zdravilo Winlevi lahko povzroči draženje (na primer suhost, rdečico, srbenje ali zbadajoč/pekoč občutek). V večini primerov je draženje minimalno ali blago.
- * Pri nanosu tega zdravila na občutljiva območja kože, kot je vrat, bodite previdni. Če pride do reakcije na občutljivem območju, vam lahko zdravnik naroči, da prekinete zdravljenje. Najmanj 2 uri pred nanosom zdravila Winlevi in po njem lahko nanesete vlažilna sredstva.
- * Zdravila Winlevi ne nanašajte na ureznine, odrgnine, ekcem, kožo s sončnimi opeklinami ali območja, prizadeta zaradi vnetnih kožnih stanj, ki so lahko prisotna sočasno z aknami (na primer rdečica (zardevanje) po celotnem obrazu ali rdeč izpuščaj okoli ustnic).
- * Ne uporabljajte tega zdravila hkrati s fotodinamično terapijo. Zdravnik vam bo morda svetoval, da prenehate jemati to zdravilo pred začetkom fotodinamične terapije. Prizadetega območja ne pokrijte z dodatnimi povoji ali obliži, saj to poveča tveganje za neželene učinke.
- * Izogibajte se uporabi tega zdravila na koži, izpostavljeni drugim oblikam zdravljenja, vključno s kozmetičnimi tretmaji (kot so odstranjevanje dlak, kemično luščenje, dermabrazija ali lasersko obnavljanje površine kože), dokler se koža ne zaceli.
- * Po nanosu kreme si umijte roke.
- * Preprečite stik tega zdravila z očmi, ustnicami, usti, ktički nosu ali sluznicami znotraj nosu in ust. Če krema nenamerno pride v stik s temi območji, jih temeljito sperite z vodo.
- * Izogibajte se sočasni uporabi tega zdravila in drugih dermalnih zdravil. Sočasna uporaba več kot enega zdravila za zdravljenje aken lahko poslabša draženje. Če je potrebno zdravljenje z več kot enim zdravilom za zdravljenje aken, jih je treba nanesti ali uporabiti najmanj 2 uri pred nanosom zdravila Winlevi ali po njem.
- * Izogibajte se uporabi dermalnih izdelkov, ki lahko izsušijo ali dražijo kožo.
- * Med zdravljenjem z zdravilom Winlevi se lahko pojavi neželeni učinek zdravila, in sicer adrenalna supresija (zmanjšano delovanje nadledvičnih žlez, ki tvorijo stresni hormon kortizol). Če zdravilo Winlevi dolgotrajno uporabljate na velikih površinah kože ali če območje pokrijete s povojem ali obližem, lahko povečate tveganje za razvoj adrenalne supresije. Če imate enega ali več naslednjih simptomov, ki jih ni mogoče drugače pojasniti in se ne izboljšajo, lahko to kaže na adrenalno supresijo, zato se nemudoma posvetujte z zdravnikom:
 - * utrujenost,
 - * hujšanje,
 - * zmanjšan tek,
 - * nizek krvni tlak,
 - * slabost (navzea),
 - * driska,
 - * bruhanje,
 - * bolečina v trebuhu,
 - * nizke ravni glukoze (hipoglikemija),
 Če so prisotni znaki ali simptomi, ki kažejo na adrenalno supresijo, lahko zdravnik razmisli o testiranju vaše ravni kortizola v krvi in o napotitvi na pregled pri endokrinologu.
- * Zdravnik bo spremljal vaše stanje in lahko po potrebi prekine ali spremeni zdravljenje. Pomembno je redno spremljanje, predvsem med dolgotrajno uporabo.

Če po nekaj dneh do tednih prekinitve zdravljenja pride do ponovitve (poslabšanja) aken na predhodno zdravljenih območjih, lahko to pomeni poslabšanje aken zaradi zdravila (povratni učinek). Območja ne zdravite znova, preden se ne posvetujete z zdravnikom.

Če niste gotovi glede katerih koli opozoril in previdnostnih ukrepov, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

To zdravilo je namenjeno izključno mladostnikom, starejšim od 12 let. Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 12 let, ker pri tej starostni skupini koristi zdravila niso bile ugotovljene.

Druga zdravila in zdravilo Winlevi

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Winlevi lahko škoduje nerojenemu otroku. Če ste noseči, ne uporabljajte zdravila Winlevi. Če lahko zanosite, morate med jemanjem zdravila Winlevi in vsaj 10 dni po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (preprečevanje nosečnosti). O tem, katera kontracepcijska metoda je za vas primerna med jemanjem zdravila Winlevi, se posvetujte z zdravnikom.

Pred zdravljenjem, je treba preveriti, ali ste noseči.

Ni znano, ali učinkovina v zdravilu Winlevi, klaskoteron, ali njegovi stranski produkti prehajajo v materino mleko. To pomeni, da je lahko otrok med uporabo zdravila Winlevi med dojenjem ogrožen. Med zdravljenjem morate prekiniti dojenje.

V pakiranju zdravila Winlevi je priložena kartica za bolnico, ki vas opozarja na tveganja uporabe klaskoterona med nosečnostjo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Winlevi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Winlevi vsebuje cetilalkohol.

Cetilalkohol lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Zdravilo Winlevi vsebuje propilenglikol.

Propilenglikol lahko povzroči draženje kože. Ker zdravilo vsebuje propilenglikol, ga ne uporabljajte na odprtih ranah ali velikih površinah razpokane ali poškodovane kože (kot so opekline).

3. Kako uporabljati zdravilo Winlevi

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Tanko in enakomerno plast kreme je treba nanesti dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer. Mladostniki smejo kremo nanašati samo na obraz. Med nanosoma mora miniti vsaj 8 ur.

Pred nanosom te kreme nežno umijte in posušite prizadeto območje. Na prizadeto območje nanesite tanko enakomerno plast in jo nežno vmasirajte. Količina kreme v dveh (2) konicah prsta (kar ustreza približno 1 g kreme) pokrije površino približno 28 x 22 cm (približno 600 cm²), kar ustreza povprečni površini obraza. Konica prsta je količina kreme, ki jo iz tube iztisnete vzdolž dolžine odraslega kazalca, tj. od prve gube prsta do konice. Ena konica prsta je približno 0,5 g kreme.

Odmerek ene konice prsta

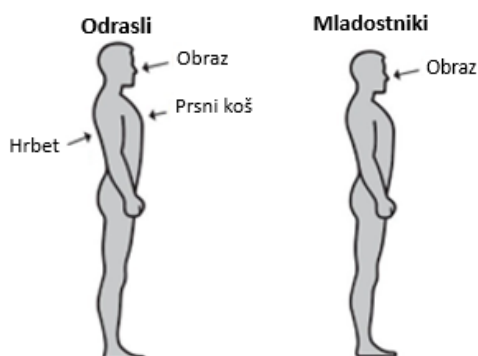


Kremo je treba nanesti na celotno prizadeto območje in ne samo na aknaste lezije.

Preprečite stik kreme z očmi, očesnimi vekami, ustnicami in nosnicami. Po nanosu kreme si umijte roke. Prizadetega območja ne pokrijte z dodatnimi povoji ali obliži, saj to poveča tveganje za neželene učinke.

Odrasli lahko kremo nanašajo na obraz, prsni koš in/ali hrbet. Dnevni odmerek ne sme preseči 10 konic prstov (približno 5 g).

Mladostnikih smejo kremo nanašati samo na obraz, dnevni odmerek pa ne sme preseči 4 konic prstov (približno 2 g). Na mesec se ne sme uporabiti več kot 60 g (kar ustreza eni 60-g tubi ali dvema 30-g tubama).



Druga dermalna zdravila ali kozmetične izdelke, kot so vlažilna sredstva ali sredstva za zaščito pred soncem, nanesite z razmikom najmanj 2 uri pred uporabo zdravila Winlevi ali 2 uri po njej.

Zdravnik vam bo naročil, kako dolgo morate uporabljati zdravilo Winlevi. Po treh mesecih zdravljenja bo morda zdravnik moral oceniti, ali se je stanje aken izboljšalo in koliko se je izboljšalo. Potem bo zdravnik redno ocenjeval (vsake tri mesece), ali morate nadaljevati zdravljenje.

Če ste mladostnik, se lahko zdravnik odloči za kontrolni pregled prej kot v treh mesecih.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Winlevi, kot bi smeli

Če zdravilo Winlevi dolgotrajno uporabljate na veliki kožni površini ali območje pokrijete z obližem ali oblogo, lahko povečate tveganje za razvoj neželenih učinkov, vključno z adrenalno supresijo (glejte poglavji 2 in 4).

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Winlevi

Med nanosoma mora miniti najmanj osem (8) ur.

Ne nanesite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V nekaterih primerih lahko laboratorijske preiskave pokažejo nizke ravni stresnega hormona, imenovanega kortizol. To običajno ne povzroči nobenih simptomov, ravni pa se vrnejo na normalne v nekaj tednih po prekinitvi zdravljenja.

Pojavijo se lahko določeni simptomi, kot so: utrujenost, hujšanje, zmanjšan tek, slabost (navzea), driska, bruhanje, bolečina v trebuhu, nizke ravni glukoze v krvi (hipoglikemija).

Za informacije o tem, kaj narediti, če se pojavijo taki simptomi, si oglejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«.

Pri uporabi zdravila Winlevi lahko pride do reakcij na mestu nanosa, kot so rdečica, luščenje, suhost, srbenje, zbadajoč/pekoč občutek na koži. Za informacije o tem, kaj narediti, če se pojavijo taki simptomi, si oglejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«.

Zdravilo Winlevi lahko povzroči naslednje neželene učinke:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina, suhost, rdečica in čezmerna rast dlak na mestu nanosa
- nizke ravni stresnega hormona, imenovanega kortizol

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- preobčutljivost (alergijske reakcije) na mestu nanosa
- akne
- srbeča, mehurjasta, suha in razpokana koža (kontaktni dermatitis)
- glavobol
- vnetje lasnih mešičkov (folikulitis) na mestu nanosa
- vnetje žrela (bolečina v ustih in žrelu)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Winlevi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in tubi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neporabljeno zdravilo zavržite 1 mesec po prvem odprtju.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Po odprtju: shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Winlevi

- Učinkovina je klaskoteron.
 - Druge sestavine zdravila so cetilalkohol, citronska kislina monohidrat (E330) (za uravnavanje vrednosti pH), glicerol monostearat 40–55 tipa I, tekoči parafin, polisorbit 80, propilenglikol (E1520), prečiščena voda, dinatrijev edetat, all-rac- α -tokoferol (E307). Glejte poglavje 2.
- Zdravilo Winlevi vsebuje cetilalkohol. Zdravilo Winlevi vsebuje propilenglikol.

Izgled zdravila Winlevi in vsebina pakiranja

Zdravilo Winlevi je bela do skoraj bela krema.

Zdravilo Winlevi je na voljo v tubah, ki vsebujejo 10 g, 30 g ali 60 g kreme. Ena škatla vsebuje eno tubo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Cassiopea S.p.A.
Italija
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
Švedska
Tlf./Puh/Tel/Sími: + 46 40 35 48 10
info@glenmarkpharma.se

Nederland

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

AT, DE

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Nemčija
Tel: + 49 6252 957000
kontakt@infectopharm.com

Polska

Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 35 12 500
poland.receptionist@glenmarkpharma.com

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ελλάδα

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

Slovenská republika

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.