**BILAGA I**

**PRODUKTRESUMÉ**

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Winlevi 10 mg/g kräm

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram kräm innehåller 10 mg klaskoteron.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje gram kräm innehåller 25 mg cetylalkohol och 250 mg propylenglykol (E1520).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm

Vit till nästan vit kräm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Winlevi är avsett för behandling av acne vulgaris.

Ungdomar (från 12 till < 18 års ålder)

Winlevi är avsett för behandling av acne vulgaris i ansiktet.

### 4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla acne vulgaris.

Dosering

Ett tunt, jämnt lager kräm appliceras på det drabbade området två gånger dagligen, på morgonen och på kvällen, med minst åtta timmars mellanrum.

Två (2) fingertoppsenheter kräm (motsvarande cirka 1 g kräm) täcker ett område på cirka 28 x 22 cm (cirka 600 $cm^2$ hud motsvarande ansiktets genomsnittliga yta).

*Vuxna*

Den totala dagliga dosen bör inte överstiga tio (10) fingertoppsenheter, (motsvarande cirka 5 g av 10 mg/g klaskoteronkräm). Krämen kan appliceras i ansiktet, på bröstet och/eller på ryggen.

*Ungdomar (från 12 till < 18 års ålder)*

Den totala dagliga dosen bör inte överstiga fyra (4) fingertoppsenheter (motsvarande cirka 2 g av 10 mg/g klaskoteronkräm). Krämen ska enbart användas i ansiktet. Högst 60 g per månad ska användas (motsvarande en 60-gramstub eller två 30-gramstuber).

För att vuxna och ungdomar ska uppnå terapeutisk effekt rekommenderas det att behandlingen pågår i tre månader. Efter tre månaders behandling rekommenderas det att läkaren utvärderar den kontinuerliga förbättringen hos patienten. Därefter ska regelbunden bedömning av huden och patientens status var tredje månad avgöra om fortsatt användning av produkten är nödvändig med hänsyn till sjukdomens status och behandlingens säkerhetsprofil.

För ungdomar kan läkaren besluta att genomföra det första utvärderingsbesöket tidigare än efter tre månader, beroende på patientens följsamhet till behandlingen och/eller säkerhetsöverväganden (se avsnitt 4.4 och 4.8).

*Nedsatt njur- eller leverfunktion*

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Med tanke på den mycket låga systemiska absorptionen förväntas ingen dosjustering eller särskilda överväganden för dessa patienter behövas (se avsnitt 5.2).

*Äldre*

Det finns inga kliniska data för patienter i åldern 65 år eller äldre. Winlevi rekommenderas inte för användning hos patienter som är 65 år eller äldre.

<u>Pediatrisk population</u>

*Barn från 9 till < 12 år*

Winlevis säkerhet och effektivitet har inte fastställts för barn i åldern 9 till < 12 år. Nu tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1, men någon doseringsrekommendation kan inte ges.

*Barn under 9 års ålder*

Det är inte relevant att använda Winlevi till barn under 9 års ålder för behandling av acne vulgaris.

<u>Administreringssätt</u>

Winlevi är enbart avsett för utvärtes bruk.

De drabbade områdena ska vara rena och torra före applicering. Winlevi ska inte appliceras på skärsår, skrubbsår, eksem eller solbränd hud. Krämen måste appliceras utan användning av ocklusivt förband för att undvika en ökad risk för systemiska oönskade effekter (se avsnitt 4.4).

Andra kutana läkemedel som används för att behandla andra tillstånd på samma hudområden ska appliceras minst två (2) timmar före eller efter applicering av Winlevi. Detta gäller även vid användning av solskyddsmedel eller mjukgörande medel.

Patienten ska instrueras att applicera ett tunt, jämnt lager Winlevi på det drabbade området, massera försiktigt och undvika ögon, ögonlock, läppar och näsborrar, och sedan tvätta händerna efter appliceringen.
Krämen måste appliceras på hela det drabbade området och inte bara på akne-lesionerna.

## 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet (se avsnitt 4.6).

## 4.4 Varningar och försiktighet

Hämning av HPA-axeln (hypotalamus-hypofys-binjureaxeln)

I en klinisk studie fas 2 på vuxna och ungdomar från 12 till < 18 års ålder var tecken på hämning av HPA-axeln begränsade till en laboratoriebaserad bedömning (kortisolnivåer som har stimulerats med adrenokortikotropiskt hormon [ACTH], se avsnitt 5.1); inga andra kliniska tecken, symtom eller relaterade endokrina biverkningar förknippades med sådana laboratorieresultat. Detta laboratoriebaserade bevis på hämning av HPA-axeln försvann av sig självt utan några följdsjukdomar efter att behandlingen avbrutits (se avsnitt 4.8).

Förhållanden som ökar den systemiska absorptionen (t.ex. användning på stora ytor, långvarig användning och användning av ocklusiva förband) bör undvikas (se avsnitt 4.2).

Typiska symtom på hämning av HPA-axeln är trötthet, viktminskning, minskad aptit, lågt blodtryck, hypoglykemi, illamående, diarré, kräkningar eller magsmärtor (se avsnitt 4.8). Patienter bör instrueras att informera sin läkare om de utvecklar några symtom på hämning av HPA-axeln. Om binjureinsufficiens misstänks, kan morgonnivåerna av serumkortisol mätas och patienten remitteras till endokrinologisk utvärdering. Om hämning av HPA-axeln bekräftas ska behandlingen avbrytas.

*Ungdomar (från 12 till < 18 års ålder)*

Den pediatriska populationen kan löpa ökad risk för hämning av HPA-axeln. I den särskilda fas 2-studien för att bedöma klaskoteronkrämens potential att orsaka hämning av HPA-axeln observerades laboratoriebaserad evidens för hämning av HPA-axeln mer frekvent bland ungdomar än hos vuxna (se avsnitt 5.1). För att minska den systemiska absorptionen måste ungdomars användning begränsas till enbart ansiktet (se avsnitt 4.2).

Lokala hudreaktioner

Detta läkemedel kan orsaka lokal irritation (t.ex. erytem, klåda, fjällning/torrhet, stickande/brännande känsla), oftast av minimal eller mild svårighetsgrad (se avsnitt 4.8). Försiktighet ska iakttas vid applicering på känsliga hudområden, t.ex. halsen: Om en lokal hudreaktion i ett känsligt område uppstår ska man överväga att avbryta behandlingen. Mjukgörande medel kan också appliceras minst två (2) timmar före eller efter applicering av detta läkemedel (se avsnitt 4.2).

Lokal irritation kan öka vid samtidig användning av andra kutana läkemedel mot akne. Samtidig behandling med andra kutana läkemedel mot akne och andra produkter (dvs. medicinska eller skrubbande tvålar och rengöringsmedel, tvålar och kosmetika som har en starkt uttorkande effekt och produkter med höga koncentrationer av alkohol, sammandragande medel, kryddor eller lime) ska användas med försiktighet och appliceras minst två (2) timmar före eller efter applicering av detta läkemedel.

Applicering på skavd, eksematös hud eller hos patienter med inflammatoriska hudåkommor som kan förekomma samtidigt med akne, t.ex. rosacea eller perioral dermatit, bör undvikas.

Samtidig användning av sammandragande rengörande kosmetiska produkter och uttorkande eller irriterande medel (såsom parfymerade eller alkoholhaltiga produkter) bör undvikas.

Hos patienter vars hud har utsatts för behandlingar som hårborttagning, kemisk peeling, dermabrasion eller laserbehandling av hudytan bör huden få återhämta sig innan applicering övervägs.

Samtidig användning med fotodynamisk terapi rekommenderas inte. Behandling med detta läkemedel bör avbrytas innan fotodynamisk terapi inleds.

Oavsiktlig exponering av slemhinnor

Oavsiktlig överföring av kräm till ögon, mun eller andra slemhinnor bör undvikas. Om kontakt med slemhinnor uppstår ska området sköljas noggrant med vatten.

Rebound-effekt

Någon rebound-effekt (dvs. en förvärring av acne vulgaris) efter avslutad behandling utvärderades inte under de kliniska studierna. Rebound-effekt har rapporterats för substanser som är strukturellt besläktade med klaskoteron (dvs. topikala kortikosteroider) och kan inte uteslutas för detta läkemedel. Om acne vulgaris återkommer inom några dagar till veckor efter framgångsrik behandling med detta läkemedel, bör man misstänka en utsättningsreaktion. Återapplicering bör ske med försiktighet och medicinsk rådgivning rekommenderas i dessa fall, eller så bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 10 dagar efter den sista dosen (se avsnitt 4.6). Graviditetsstatus ska kontrolleras innan fertila kvinnor påbörjar behandling med detta läkemedel (se avsnitt 4.6).

*Utbildningsmaterial*

Utbildningsmaterial om dessa försiktighetsåtgärder finns tillgängliga för vårdpersonal och patienter (eller vårdnadshavare/vårdare). Ett patientkort medföljer förpackningen av detta läkemedel.

Hjälpämnen med känd effekt

*Cetylalkohol*

Detta läkemedel innehåller 25 mg cetylalkohol per gram. Cetylalkohol kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit).

*Propylenglykol*

Detta läkemedel innehåller även 250 mg propylenglykol per gram. Propylenglykol kan orsaka hudirritation.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts. Användning av klaskoteronkräm samtidigt med andra kutana läkemedel har inte utvärderats (se avsnitt 4.2).

Eftersom den systemiska exponeringen av klaskoteron och dess huvudsakliga metabolit kortexolon är försumbar efter kutan applicering, förväntas ingen interaktion med systemiska behandlingar. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av glukokortikoider.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 10 dagar efter den sista dosen.

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts och därför kan en interaktion med hormonella preventivmedel inte uteslutas. Graviditetsstatus ska kontrolleras innan fertila kvinnor påbörjar behandling med klaskoteron.

Graviditet

Det finns inga eller en begränsad mängd data från användningen av kutant klaskoteron hos gravida kvinnor.
Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter subkutan administrering (se avsnitt 5.3). Även om den systemiska absorptionen av kutant klaskoteron och dess huvudsakliga metabolit kortexolon är försumbar, kan det förekomma individuella faktorer (t.ex. användning på stora ytor, långvarig användning) som kan bidra till en ökad systemisk exponering. Baserat på djurstudier och verkningsmekanismen (hämning av androgenreceptorn) kan klaskoteron orsaka fosterskador. Detta läkemedel är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Patienten måste informeras om och förstå riskerna med att använda detta läkemedel under graviditet.

Amning

Det är okänt om klaskoteron/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Användning av detta läkemedel rekommenderas inte under amning och amning ska avbrytas under behandling med detta läkemedel.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekten av klaskoteron på fertiliteten hos människor. Resultat från djurstudier efter subkutan administrering visade ingen effekt på fertiliteten hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Winlevi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är lokala hudreaktioner såsom erytem (11,5%), fjällning/torrhet (10,0%), klåda (7,4%) och stickande/brännande känsla (4%). Dessa reaktioner var vanligtvis självbegränsande och försvann under tiden som läkemedlet användes.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som rapporterats med kutant klaskoteron hos både vuxna och ungdomar (från 12 till < 18 års ålder), inklusive kliniska prövningar och erfarenhet efter godkännande för försäljning, presenteras i tabell 1 nedan, enligt MedDRAs klassificering av organsystem.

Biverkningsfrekvensen definieras på följande sätt: mycket vanliga ≥ 1/10; vanliga ≥ 1/100, < 1/10; mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100; sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000; mycket sällsynta < 1/10 000; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningar vuxna och ungdomar (från 12 till < 18 års ålder)**

| Klassificering av organsystem | Biverkning | Frekvens |
|---|---|---|
| Infektioner och infestationer | Follikulit på applikationsstället | Sällsynta |
| Immunsystemet | Överkänslighet | Sällsynta |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Sällsynta |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum | Orofaryngeal smärta | Sällsynta |
| Hud och subkutan vävnad | Akne<br>Kontaktdermatit | Sällsynta |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Smärta på applikationsstället<br>Torrhet på applikationsstället<br>Erytem på applikationsstället<br>Hypertrikos på applikationsstället | Vanliga |
| Undersökningar och provtagningar | Onormalt ACTH-stimuleringstest* | Vanliga |

* Bedömd i fas 2-studien vid supraterapeutisk dosering – se avsnitt nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

*Onormalt ACTH-stimuleringstest*

Laboratorieevidens för hämning av HPA-axeln (hypotalamus-hypofys-binjurebark-axeln) (dvs. lägre serumkortisolnivåer 30 minuter efter ACTH-stimulering) observerades i fas 2-studien hos 1/20 (5%) av de vuxna och hos 2/22 (9%) av de unga patienterna under maximala användningsförhållanden på hela ansiktet, axlarna, övre delen av bröstet och övre delen av ryggen hos aknepatienter, motsvarande genomsnittliga dagliga mängder på 11,3 g (vuxna) och 9,3 g (unga). Inga kliniska tecken eller symtom på binjurebarksuppression observerades. När behandlingen avbröts normaliserades resultaten av laboratorietesterna inom 4 veckor (se avsnitt 4.4).

Om hämning av HPA-axeln uppstår bör man överväga att avbryta behandlingen (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Av de 444 forskningspersoner i åldern 12 till < 18 år som deltog i vehikel-kontrollerade fas 2- och fas 3-studier för acne vulgaris och exponerades för klaskoteronkräm var den totala biverkningsincidensen 4/444 (0,9%).

Biverkningar till och med vecka 12 uppvisade likartad frekvens, typ och svårighetsgrad som biverkningar för vuxna som presenteras i Tabell 1, där båda populationerna ingår.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdosering

Det finns ingen specifik behandling av en överdosering av Winlevi.

I den kliniska fas 2 studien administrerades en genomsnittlig daglig mängd av 11,3 g respektive 9.3 g klaskoteronkräm 10 mg/g till 20 vuxna och 22 unga patienter under 2 veckor, vilket resulterade i en laboratoriebaserad hämning av HPA-axeln hos 5% av de vuxna respektive 9% av ungdomarna.

Vid överdosering bör behandlingen med Winlevi avbrytas och patienten övervakas för potentiell förekomst av tecken och symtom på hämning av HPA-axeln.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot akne, övriga medel mot akne för utvärtes bruk, ATC-kod: D10AX06

Verkningsmekanism

Klaskoteron är en androgenreceptorhämmare. *In vitro*-studier visade att den kraftigt motverkar androgeners effekter hos primära humana sebocyter för att minska produktion och ansamling av talg och inflammatoriska mediatorer som är kända pådrivande faktorer för akne-patogenes.

Farmakodynamisk effekt

*Hämning av hypotalamus-hypofys-binjurebark-axeln (HPA-axeln)*

I fas 2-studien 171-7151-202, som syftade till att undersöka de potentiella effekterna av klaskoteronkräm 10 mg/g på HPA-axeln och farmakokinetik hos vuxna och ungdomar med acne vulgaris, utvärderades hämning av HPA-axeln hos vuxna (n=20) och ungdomar från 12 års ålder (n=22) efter applicering av supraterapeutiska doser av klaskoteron med en genomsnittlig daglig mängd på 11,3 g för vuxna och 9,3 g för ungdomar under 2 veckor (se avsnitt 5.2). Hämning av HPA-axeln, vilket indikerades av en serumkortisolnivå 30 minuter efter stimulering på ≤ 18 µg/dl, observerades hos 1/20 (5%) av de vuxna forskningspersonerna och 2/22 (9%) av de unga forskningspersonerna vid dag 14. Alla forskningspersoner återgick till normal funktion av HPA-axeln vid uppföljningen 4 veckor efter avslutad behandling.

*Hjärtelektrofysiologi*

Vid ungefär 9 gånger den maximala behandlingsdosen för vuxna (5 g kräm/dag) förlänger inte klaskoteron QT-intervallet i någon kliniskt relevant utsträckning.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för klaskoteronkräm 10 mg/g applicerat två gånger dagligen i 12 veckor för behandling av acne vulgaris utvärderades i två identiskt utformade fas 3, multicenter, randomiserade, dubbelblinda, vehikel-kontrollerade kliniska prövningar (CB-03-01/25 och CB-03-01/26) med sammanlagt 1 440 forskningspersoner med acne vulgaris i ansiktet. I studierna ingick forskningspersoner med Investigator's Global Assessment (IGA) av måttlig eller svår acne vulgaris i ansiktet (poäng 3 eller 4), 30 till 75 inflammatoriska lesioner (papler, pustler och noduli) och 30 till 100 icke-inflammatoriska lesioner (öppna och slutna komedoner).

Av dessa 1 440 randomiserade forskningspersoner var 19 (1,3%) mellan 9 och 11 år, 641 (44,5%) mellan 12 och 17 år och 780 (54,2%) 18 år eller äldre. Av de vuxna och ungdomarna var 62% av forskningspersonerna kvinnor och 91% var kaukasier. Vid baslinjen hade forskningspersonerna ett genomsnittligt antal inflammatoriska lesioner på 42,4 och ett genomsnittligt antal icke-inflammatoriska lesioner på 61,4. Cirka 83% av forskningspersonerna hade ett IGA-poäng på 3.

Effekten bedömdes med hjälp av tre primära effektmått: andelen forskningspersoner i varje behandlingsgrupp som uppnådde "framgång" vid vecka 12, där "framgång" definierades som en IGA-poäng på "ren (poäng=0)" eller "nästan ren (poäng=1)" OCH minst 2 punkters minskning av IGA jämfört med baslinjen, absolut förändring från baslinjen i antalet icke-inflammatoriska lesioner (NILC) i varje behandlingsgrupp vid vecka 12, och absolut förändring från baslinjen i antalet inflammatoriska lesioner (ILC) i varje behandlingsgrupp vid vecka 12.

*Vuxna och ungdomar från 12 till < 18 år*

IGA-framgångsfrekvensen och den genomsnittliga absoluta och procentuella minskningen från baslinjen i antalet akne-lesioner efter 12 veckors behandling för patienter som var 12 år och äldre presenteras i Tabell 2.

**Tabell 2: Klinisk effekt av klaskoteronkräm 10 mg/g hos vuxna och unga patienter med acne vulgaris i ansiktet vid vecka 12**

| | **Studie CB-03-01/25** | | **Studie CB-03-01/26** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Klaskoteronkräm N = 342** | **Vehikel-kräm N = 350** | **Klaskoteronkräm N = 367** | **Vehikel-kräm N = 362** |
| **IGA-framgång[a]** | 18,8% | 8,7% | 20,9% | 6,6% |
| *Skillnad från vehikel* | 10,1% | | 14,3% | |
| *(95 % CI)* | (4,1%, 16,0%) | | (8,9%, 19,7%) | |
| **Antal icke-inflammatoriska lesioner (NILC)** | | | | |
| Genomsnittlig absolut minskning | 20,4 | 13,0 | 19,5 | 10,8 |
| *Skillnad från vehikel* | 7,3 | | 8,7 | |
| *(95 % CI)* | (3,5, 11,1) | | (4,5, 12,4) | |
| Genomsnittlig procentuell minskning | 32,6% | 21,8% | 29,6% | 15,7% |
| *Skillnad från vehikel* | 10,8% | | 13,8% | |
| *(95 % CI)* | (3,9%, 17,6%) | | (7,5%, 20,1%) | |
| **Antal inflammatoriska lesioner (ILC)** | | | | |
| Genomsnittlig absolut minskning | 19,3 | 15,4 | 20,1 | 12,6 |
| *Skillnad från vehikel* | 3,9 | | 7,5 | |
| *(95 % CI)* | (1,3, 6,5) | | (5,2, 9,9) | |
| Genomsnittlig procentuell minskning | 44,6% | 36,3% | 47,1% | 29,7% |
| *Skillnad från vehikel* | 8,3% | | 17,5% | |
| *(95 % CI)* | (2,2%, 14,4%) | | (11,8%, 23,1%) | |

[a]Investigator Global Assessment (IGA)-framgång definierades som en minskning av IGA med minst 2 punkter jämfört med baslinjen och en IGA-poäng på 0 (ren) eller 1 (nästan ren).

Bland de 641 forskningspersonerna i åldern 12 till < 18 år som var registrerade i vehikelkontrollerade fas 3-studier för acne vulgaris i ansiktet randomiserades 316 respektive 325 forskningspersoner för klaskoteronkräm respektive vehikel.

Klaskoteronkräm överträffade vehikeln i samtliga tre primära effektmått: i IGA-framgångsfrekvens vid vecka 12 (14,9% respektive 3,7%; justerad oddskvot [95% CI]: 4,3 [2,2; 8,4]; p-värde: < 0,0001), i absolut förändring från baslinjen i NILC vid vecka 12 (–17,6 respektive –11,4; genomsnittlig skillnad minsta kvadratmetoden [95% CI]: –6.2 [–10,6; –1,9]; p-värde: 0,0050) och i absolut förändring från baslinjen i ILC vid vecka 12 (–17,9 respektive –12,5; genomsnittlig skillnad minsta kvadratmetoden [95% CI]: –5,4 [–8.2; –2.7]; p-värde: 0,0001).

*Barn från 9 till < 12 år*

Bland de 19 forskningspersonerna i åldern 9 till 11 år som var registrerade i vehikelkontrollerade fas 3-studier för acne vulgaris i ansiktet randomiserades 13 respektive 6 forskningspersoner för klaskoteronkräm respektive vehikel.
Inga statistiskt signifikanta skillnader konstaterades mellan klaskoteronkräm och vehikel för någon av de tre primära effektmåtten: i IGA-framgångsfrekvens vid vecka 12 (15,4% respektive 18,0%; justerad oddskvot [95% CI]: 0,8 [0,1; 11,8]; p-värde: 0,8903), i absolut förändring från baslinjen i NILC vid vecka 12 (7,3 respektive –23,4; genomsnittlig skillnad minsta kvadratmetoden [95% CI]: 30,8 [–17,9; 79,4]; p-värde: 0,2155) och i absolut förändring från baslinjen i ILC vid vecka 12 (–20,6 respektive –26,3; genomsnittlig skillnad minsta kvadratmetoden [95% CI]: 5,7 [–2,5; 13,9]; p-värde: 0,1719).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vuxna

*Absorption*

Efter upprepade kutana administreringar av 4–12 g dagligen av klaskoteronkräm 10 mg/g till friska vuxna och till vuxna patienter med acne vulgaris i upp till 6 veckor i följd var den systemiska exponeringen under 1% av den totala administrerade dosen.

Inget samband mellan blodnivåer och biverkningar har kunnat fastställas.

Efter kutan behandling med klaskoteron under 2 veckor med en medeldos på cirka 6 g applicerad två gånger dagligen (12 g kräm/dag) på vuxna forskningspersoner med måttlig till svår acne vulgaris (n=20), var de systemiska koncentrationerna av klaskoteron vid steady state på dag 5. På dag 14 var medelvärdet ± SD för maximal plasmakoncentration ($C_{max}$) 4,5 ± 2,9 ng/ml, medelvärdet ± SD för arean under plasmakoncentrationstiden under doseringsintervallet (AUCτ) var 37,1 ± 22,3 h*ng/ml och medelvärdet ± SD för genomsnittlig plasmakoncentration ($C_{avg}$) var 3,1 ± 1,9 ng/ml.

*Distribution*

I *in vitro*-studier var plasmaproteinbindningen av klaskoteron 84% till 89% och var oberoende av koncentration.

*Metabolism*

Efter kutan behandling med klaskoteron var plasmakoncentrationerna av kortexolon, den huvudsakliga metaboliten av klaskoteron, detekterbara och i allmänhet under eller nära den nedre gränsen för kvantifiering (0,5 ng/ml) hos forskningspersoner med acne vulgaris.

*Eliminering*

Utsöndringen av klaskoteron har inte undersökts fullständigt hos människor. På grund av den relativt låga systemiska biotillgängligheten av klaskoteron utvärderades inte effekterna av nedsatt njur- eller leverfunktion.

Ungdomar

Hos ungdomar med acne vulgaris i åldern 12 till < 18 år (n=22) uppnåddes steady state-koncentrationer av klaskoteron på dag 14 efter 2 veckors behandling med en medeldos på cirka 4 g klaskoteronkräm 10 mg/g som applicerades två gånger dagligen (8 g/dag). Den systemiska exponeringen för klaskoteron liknade den som observerades hos vuxna patienter som behandlades med 6 g två gånger dagligen.

Äldre

Kliniska studier av klaskoteronkräm omfattade inte tillräckligt många forskningspersoner som var 65 år och äldre för att avgöra om de svarar annorlunda än yngre forskningspersoner.

In vitro-studier

*CYP-enzymer*

Klaskoteron hämmade CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 med ett $IC_{50}$-värde på > 40 µM. Klaskoteron upp till 30 µM inducerade inte CYP 1A2, 2B6 eller 3A4. Dessa resultat tyder på att klaskoteron inte har någon kliniskt signifikant effekt på PK för substanser som metaboliseras av CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Klaskoteron var negativt i *in vitro*-Ames och aneugent i en mikronukleusanalys *in vitro* av humanlymfocyter med ett tröskelvärde på 50 mikrog/ml, > 10 000 gånger högre än den kliniska $C_{max}$ som nåddes med suprateurapeutiska doser.

*In vivo,* på hanråttor efter dubbel subkutan administrering upp till 2 000 mg/kg, var klaskoteron klastogent i mikronukleustestet, vilket motsvarar en säkerhetsmarginal > 100 beräknat på basis av djur kontra klinisk $C_{max}$ och AUC

Klaskoteronkräm (1 mg/g, 10 mg/g eller 50 mg/g) var inte cancerframkallande efter daglig topikal administrering av 0,1, 1 eller 5 mg/ml kräm i en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor. En statistiskt signifikant ökning av godartade talgcellsadenom på platsen för topikal applicering observerades endast hos män som behandlades med den högsta koncentrationen 50 mg/g klaskoteronkräm. En ökad förekomst av det icke-neoplastiska fyndet atrofi av hud och underhud på applikationsstället rapporterades hos män och kvinnor som behandlats med 10 mg/g och 50 mg/g klaskoteronkräm.

I en studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor sågs ingen effekt på fertiliteten vid subkutana doser upp till 12,5 mg/kg/dag; ökad preimplantatorisk förlust och förändringar i spermieantalet noterades vid denna dosnivå men inte vid 2,5 mg/kg/dag (4,7 till 8,0 gånger exponeringen hos människa baserat på jämförelse av AUC).

I en studie av embryofetal utveckling utförd på råttor med subkutana doser på 1, 5 eller 25 mg/kg/dag noterades klaskoteronrelaterade missbildningar vid alla dosnivåer, utan dosrelation: omfalocele noterades hos ett enda foster vid varje dosnivå och yttre och viscerala missbildningar (kraftig utvidgning av den laterala och tredje hjärnventrikeln; tunn hud, liten storlek och utskjutande tunga) noterades hos ytterligare två foster vid 1 mg/kg/dag (2,5 gånger exponering av människa baserat på jämförelse av AUC).

Hos kaniner ökade postimplantationsförlusterna och resorptionsfrekvensen vid en subkutan dos på 1,5 mg/kg/dag, medan ingen behandlingsrelaterad effekt på embryofetal utveckling observerades vid doser upp till 0,4 mg/kg/dag (3,7 gånger exponeringen för människa baserat på AUC). I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor observerades ingen signifikant utvecklingstoxicitet vid subkutana doser på upp till 12,5 mg/kg/dag.

Miljöriskbedömning

Baserat på dess endokrina verkningsmekanism kan klaskoteron utgöra en risk för delmiljön/delmiljöerna, särskilt för den akvatiska delmiljön/de akvatiska delmiljöerna.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cetylalkohol
Citronsyramonohydrat (E330) (för pH-justering)
Glycerylmonostearat 40-55 Typ I
Flytande paraffin
Polysorbat 80
Propylenglykol (E1520)
Renat vatten
Dinatriumedetat
all-*rac*-alfa-tokoferol (E307)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

Kassera oanvänd produkt 1 månad efter första öppnandet.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före dispenseringutlämnande: förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
När läkemedlet har lämnats ut till patienten: förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C) före öppnandet. Förvaras vid högst 25 °C efter första öppnandet.
Får ej frysas.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub med epoxibeläggning och skruvlock av polypropen.

Förpackningsstorlekar: tuber med 10 g, 30 g eller 60 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cassiopea S.p.A.
Via C. Colombo, 1

Lainate, 20045
Milano
Italien

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: https://www.ema.europa.eu.

# BILAGA II

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

## B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-förteckningen) föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Winlevi lanseras i respektive medlemsstat ska innehavaren av godkännande för försäljning tillsammans med nationell behörig myndighet enas om utbildningsprogrammets innehåll och format, inbegripet kommunikationsmedier, distributionsvillkor och eventuella andra aspekter av programmet.

I varje medlemsstat där Winlevi saluförs ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att all vårdpersonal och alla patienter/vårdare som förväntas skriva ut eller använda Winlevi har eller får tillgång till följande utbildningspaket

Checklista för vårdpersonal

Checklistan för vårdpersonal ska innehålla följande huvudpunkter:

- Hämning av HPA-axeln:

  - Ge tydliga instruktioner om hur Winlevi används på rätt sätt (dos, administreringsschema och appliceringsställe för vuxna respektive ungdomar)
  - Informera patienter om risken för hämning av HPA-axeln och rådgivning om tecken och symptom som kan tyda på detta
  - Övervaka att patienten följer rekommendationen för korrekt användning vid uppföljningsbesök
  - Överväga att mäta morgonnivåerna av serumkortisol om hämning av HPA-axeln misstänks och remittera patienten till endokrinologisk utvärdering. Om hämning av HPA-axeln bekräftas ska behandlingen avbrytas

- Reproduktiv toxicitet:

  - Informera patienten om kontraindikation under graviditet på grund av risken för potentiell fosterskada och medfödda missbildningar
  - Kontrollera graviditetsstatus innan behandlingen inleds
  - Ge råd om preventivmedel under behandling med Winlevi och rekommendera användning av ett effektivt preventivmedel
  - Rekommendera fortsatt användning av preventivmedel i minst 10 dagar efter den sista administreringen

<u>Patientkort</u> (som medföljer varje förpackning)

Patientkortet ska innehålla följande huvudpunkter:

- Informera patienten om kontraindikation under graviditet på grund av risken för potentiell fosterskada och missbildningar
- Kontrollera graviditetsstatus innan behandling inleds
- Ge råd om födelsekontroll under behandling med Winlevi och rekommendera användning av ett effektivt preventivmedel
- Rekommendera fortsatt användning av preventivmedel i minst 10 dagar efter sista administrering

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

# A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Winlevi 10 mg/g kräm
klaskoteron

## 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje gram kräm innehåller 10 mg klaskoteron.

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Cetylalkohol, citronsyramonohydrat (E330), glycerylmonostearat 40-55 Typ I, flytande paraffin, polysorbat 80, propylenglykol (E1520), renat vatten, dinatriumedetat, all-*rac*-alfa-tokoferol (E307). Se bipacksedeln för ytterligare information.

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Kräm
1 tub (10 g)
1 tub (30 g)
1 tub (60 g)

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För användning på huden.
Läs bipacksedeln före användning.

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Efter öppnandet: Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italien

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Winlevi

## 17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**TUB**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Winlevi 10 mg/g kräm
klaskoteron

## 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje gram kräm innehåller 10 mg klaskoteron.

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Cetylalkohol, citronsyramonohydrat (E330), glycerylmonostearat 40-55 Typ I, flytande paraffin, polysorbat 80, propylenglykol (E1520), renat vatten, dinatriumedetat, all-*rac*-alfa-tokoferol (E307).

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Kräm
30 g
60 g

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För användning på huden.
Läs bipacksedeln före användning.

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Efter öppnandet: Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Cassiopea S.p.A.
Lainate, 20045
Italien

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1927/002 30-gramstub
EU/1/25/1927/003 60-gramstub

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

## 17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**TUB**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Winlevi 10 mg/g kräm
klaskoteron
För användning på huden.

## 2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

## 3. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 g

## 6. ÖVRIGT

Cassiopea S.p.A.

**PATIENTKORT**

Öppna här för patientkort

**Patientkort för Winlevi** – för fertila kvinnor och flickor

**Preventivmedel (födelsekontroll) och förhindrande av graviditet**

Vad du behöver veta

- Winlevi är ett läkemedel mot acne vulgaris.
- Winlevi kan skada ett ofött barn om det används under graviditeten.

Vad du behöver göra

- Läs bipacksedeln noggrant före användning.
- Kontrollera att du inte är gravid innan du börjar använda detta läkemedel.
- Använd ett effektivt preventivmedel (födelsekontroll) under behandlingen med klaskoteron och i minst 10 dagar efter den sista klaskoterondosen. Din läkare kommer att ge dig råd om vilket preventivmedel som är lämpligast för dig.
- Om du tror att du har blivit gravid, ska du sluta använda Winlevi och tala med din läkare.

Behåll detta kort i minst 10 dagar efter avslutad behandling.

# B. BIPACKSEDEL

**Bipacksedel: Information till patienten**

**Winlevi 10 mg/g kräm**
klaskoteron

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**


1. Vad Winlevi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Winlevi
3. Hur du använder Winlevi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Winlevi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar


## 1. Vad Winlevi är och vad det används för

Winlevi innehåller den aktiva substansen klaskoteron som tillhör en grupp läkemedel som kallas ”medel mot akne”.

Winlevi-kräm är ett läkemedel som ges till vuxna och ungdomar från 12 år och äldre för att behandla acne vulgaris. Acne vulgaris är en vanlig hudåkomma som orsakar finnar och pormaskar som kan drabba ansikte, bröst och rygg. Ungdomar ska enbart använda Winlevi i ansiktet.

Den aktiva substansen i Winlevi, klaskoteron, blockerar androgenreceptorer (en typ av protein som binder till hormoner som kallas androgener). Den motverkar även effekterna av androgener i talgkörtlar (små körtlar i huden som producerar ett oljigt ämne som kallas sebum), vilket leder till en förbättring av acne vulgaris.

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Winlevi

**Använd inte Winlevi**
- om du är allergisk mot klaskoteron eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid.

**Varningar och försiktighet**
* Tala med läkare innan du använder Winlevi. Din läkare bör inleda och övervaka behandlingen.
* Winlevi är endast avsett för utvärtes bruk. Det ska endast appliceras på huden.
* Använd inte mer Winlevi än den föreskrivna dosen.
* Ungdomar ska enbart använda Winlevi i ansiktet.
* Winlevi kan orsaka irritation (t.ex. torrhet, rodnad, klåda eller en stickande/brännande känsla). I de flesta fall är detta av minimal eller mild svårighetsgrad.

* Var försiktig när du applicerar detta läkemedel på känsliga delar av huden, t.ex. halsen. Om det uppstår en reaktion på ett känsligt område kan din läkare instruera dig att avbryta behandlingen. Du kan också använda mjukgörande medel minst 2 timmar före eller efter appliceringen av Winlevi.
* Applicera inte Winlevi på skärsår, skrubbsår, eksem eller solbränd hud, eller på områden med inflammatoriska hudåkommor som kan förekomma samtidigt som akne (t.ex. rodnad i ansiktet eller röda utslag runt munnen).
* Använd inte detta läkemedel samtidigt med fotodynamisk terapi. Din läkare kan instruera dig att sluta använda detta läkemedel innan fotodynamisk terapi påbörjas.
* Täck inte det drabbade området med ytterligare förband eller bandage, eftersom detta ökar risken för biverkningar.
* Undvik att använda detta läkemedel på hud som har utsatts för andra behandlingar, inklusive kosmetiska behandlingar (t.ex. hårborttagning, kemisk peeling, dermabrasion eller laserbehandling av hudytan), tills huden har återhämtat sig.
* Tvätta händerna efter applicering av krämen.
* Undvik att få detta läkemedel i ögonen, på läpparna, i munnen eller vid näsvingarna, eller på slemhinnorna på insidan av näsan och läpparna. Om kräm av misstag kommer på dessa områden, skölj noga med vatten.
* Undvik att använda detta läkemedel samtidigt med andra läkemedel mot akne som används på huden. Om du använder mer än ett läkemedel mot akne samtidigt kan det orsaka mer irritation. Om behandling med mer än ett läkemedel mot akne krävs, ska dessa appliceras eller tas minst 2 timmar före eller efter appliceringen av Winlevi.
* Undvik att använda hudprodukter som kan torka ut eller irritera huden.
* Du kan drabbas av binjurebarksuppression (minskad aktivitet i binjurarna, som producerar ett stresshormon som kallas kortisol) som en biverkning av Winlevi, under behandlingen. Om du använder Winlevi på stora delar av huden under lång tid eller om du täcker området med ett bandage eller förband, kan detta öka risken för att utveckla binjurebarksuppression. Om du utvecklar ett eller flera av följande symtom, som inte kan förklaras på annat sätt och som inte blir bättre, kan detta tyda på binjurebarksuppression, och du ska kontakta läkare omgående:
  * trötthet,
  * viktminskning,
  * minskad aptit,
  * lågt blodtryck,
  * illamående,
  * diarré,
  * kräkningar,
  * magsmärtor,
  * låga blodsockernivåer (hypoglykemi),

  Din läkare kan överväga att testa dina blodkortisolnivåer och hänvisa dig vidare till en endokrinologisk utvärdering (kontroll av ditt hormonsystem) om det förekommer tecken eller symtom som tyder på binjurebarksuppression.
* Din läkare kommer att övervaka ditt tillstånd och kan vid behov avbryta eller ändra behandlingen. Det är viktigt med en regelbunden uppföljning, särskilt vid långvarig användning.

Om du upplever en återkomst (förvärring) av akne i tidigare behandlade områden inom dagar till veckor efter behandlingsavbrott, kan detta vara en förvärring av akne på grund av läkemedlet (rebound-effekt). Behandla inte området på nytt utan att rådfråga läkare.

Om du är osäker på någon av varningarna och försiktighetsåtgärderna bör du diskutera detta med läkare.

**Barn och ungdomar**
Detta läkemedel ska endast användas av ungdomar som är 12 år eller äldre. Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år eftersom det inte setts några fördelar med detta läkemedel till den åldersgruppen.

**Andra läkemedel och Winlevi**
Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

**Graviditet och amning**
Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Winlevi kan skada ett ofött barn. Om du är gravid ska du inte använda Winlevi. Om du kan bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel (födelsekontroll) medan du använder Winlevi och i minst 10 dagar efter det att du har slutat med behandlingen. Tala med din läkare om vilket preventivmedel som är rätt för dig under tiden som du använder Winlevi.

Din graviditetsstatus ska kontrolleras innan behandling inleds.

Det är inte känt om den aktiva substansen i Winlevi, klaskoteron, eller dess biprodukter kan passera över i bröstmjölk. Detta innebär att det kan finnas en risk för barnet om du använder Winlevi medan du ammar. Du ska sluta amma under behandlingen.

Ett patientkort finns i Winlevi-förpackningen för att påminna dig om riskerna med klaskoteron i samband med graviditet.

**Körförmåga och användning av maskiner**
Winlevi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

**Winlevi innehåller cetylalkohol.**
Cetylalkohol kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).

**Winlevi innehåller propylenglykol.**
Propylenglykol kan ge hudirritation. Använd inte läkemedlet på öppna sår eller stora ytor med skadad hud (så som brännskador).

## 3. Hur du använder Winlevi

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Ett tunt och jämnt lager av krämen ska appliceras två gånger dagligen, en gång på morgonen och en gång på kvällen. Ungdomar ska enbart använda krämen i ansiktet. Se till att du väntar minst 8 timmar mellan varje applicering.

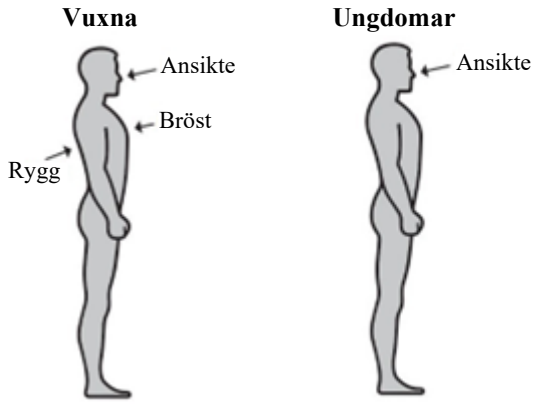
Tvätta och torka försiktigt det drabbade hudområdet innan du applicerar denna kräm. Applicera ett tunt, jämnt lager kräm på det drabbade området och massera försiktigt. Två (2) fingertoppsenheter kräm (vilket motsvarar ca 1 g) täcker en yta på ca 28 x 22 cm (ca 600 $cm^2$) som motsvarar ansiktets genomsnittliga yta. En fingertoppsenhet är den mängd kräm som trycks ut från en tub längs en vuxen persons pekfinger, från den yttersta leden till fingertoppen. En fingertoppsenhet är ca 0,5 g kräm.

**Fingertoppsenhet**

Krämen måste appliceras på hela det berörda området, inte bara på aknen.

Undvik att applicera krämen på ögon, ögonlock, läppar och näsborrar. Tvätta händerna efter applicering av krämen. Täck inte det drabbade området med ytterligare förband eller bandage, eftersom detta ökar risken för biverkningar.

Hos vuxna kan Winlevi appliceras på ansikte, bröst och/eller rygg. Den dagliga dosen bör inte överstiga 10 fingertoppsenheter (ca 5 g).
Hos ungdomar ska Winlevi enbart appliceras i ansiktet. Den dagliga dosen bör inte överstiga 4 fingertoppsenheter (ca 2 g). Högst 60 g per månad får användas (detta motsvarar en 60-gramstub eller två 30-gramstuber).




Använd andra hudläkemedel eller kosmetiska produkter, t.ex. fuktkrämer eller solskyddsmedel, med minst 2 timmars mellanrum före eller efter användning av Winlevi.

Läkaren kommer att tala om för dig hur länge du ska använda Winlevi. Efter tre månaders behandling kan läkaren behöva bedöma om eller hur mycket din akne har förbättrats. Därefter kommer läkaren att regelbundet (var tredje månad) bedöma om du ska fortsätta behandlingen.
För ungdomar kan läkaren besluta att planera in ett besök tidigare än efter tre månader.

**Om du har tagit för stor mängd av Winlevi**
Om du använder Winlevi över stora delar av din hud under en längre tid eller om du täcker området med ett bandage eller förband kan detta öka risken för att utveckla biverkningar som binjurebarksuppression (se avsnitt 2 och 4).

**Om du har glömt att använda Winlevi**
Vänta minst åtta (8) timmar mellan appliceringarna.
Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

I vissa fall kan laboratorieprov uppvisa lägre nivåer än vanligt av ett stresshormon som heter kortisol (binjurebarksuppression). Detta brukar inte orsaka några symtom och återgår till det normala inom några veckor efter avslutad behandling.
Det finns en möjlighet att specifika symtom kan komma att utvecklas såsom: trötthet, viktnedgång, minskad aptit, illamående, diarré, kräkningar, magsmärtor, låga blodsockernivåer (hypoglykemi).
Se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet” för information om vad du ska göra om du upplever sådana symtom.

Reaktioner på applikationsstället såsom rodnad, fjällning, torrhet, klåda, stickande/brännande känsla i huden kan förekomma vid användning av Winlevi. Se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet” för information om vad du ska göra om du upplever sådana symtom.

Winlevi kan orsaka följande biverkningar:

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- Smärta på applikationsstället, torrhet, rodnad och överdriven hårväxt
- Lägre nivåer än vanligt av ett stresshormon som kallas kortisol

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- Överkänslighet (allergiska reaktioner) på applikationsstället
- Akne
- Kliande, blåsbildande, torr och sprucken hud (kontaktdermatit)
- Huvudvärk
- Inflammation i hårsäckarna (follikulit) på applikationsstället
- Ont i halsen (orofaryngeal smärta)

**Rapportering av biverkningar**
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Winlevi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och tuben efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i den aktuella månaden.

Kassera oanvänd produkt 1 månad efter första öppnandet.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Efter öppnandet: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**Innehållsdeklaration**
- Den aktiva substansen är klaskoteron.
- Övriga ingredienser är cetylalkohol, citronsyramonohydrat (E330) (för pH-justering), glycerylmonostearat 40-55 Typ I, flytande paraffin, polysorbat 80, propylenglykol (E1520), renat vatten, dinatriumedetat, all-rac-alfa-tokoferol (E307). Se avsnitt 2. Winlevi innehåller cetylalkohol, Winlevi innehåller propylenglykol.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**
Winlevi är en vit till nästan vit kräm.

Winlevi finns i tuber som innehåller 10 g, 30 g eller 60 g kräm. Det är en tub i varje kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**
Cassiopea S.p.A
Via C. Colombo, 1
Lainate, 20045
Milano

Italien

**Tillverkare**
Cosmo S.p.A.
Via C. Colombo, 1
Lainate, 20045
Milano
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**BE, BG, CY, EE, HR, IE, LT, LU, LV, MT, SI**
Cassiopea S.p.A.
Italien
info@cassiopea.com

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

**DK, FI, IS, NO, SE**
Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Sverige
Tlf./Puh/Tel/Sími: + 46 40 35 48 10
info@glenmarkpharma.se

**AT, DE**
INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Tyskland
Tel: + 49 6252 957000
kontakt@infectopharm.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Detaljerad information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: https://www.ema.europa.eu.