

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Winlevi 10 mg/g krem

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy gram kremu zawiera 10 mg klaskoteronu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy gram kremu zawiera 25 mg alkoholu cetylowego i 250 mg glikolu propylenowego (E1520).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Krem

Krem o barwie białej do prawie białej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Dorośli

Produkt Winlevi jest wskazany do stosowania w leczeniu trądziku pospolitego.

#### Młodzież (w wieku od 12 do < 18 lat)

Produkt Winlevi jest wskazany do stosowania w leczeniu trądziku pospolitego twarzy.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu trądziku pospolitego.

#### Dawkowanie

Cienką, jednolitą warstwę kremu należy nakładać na zmieniony chorobowo obszar dwa razy na dobę, rano i wieczorem, zachowując co najmniej ośmiogodzinną przerwę między zastosowaniami.

Dwie (2) porcje kremu naniesione na opuszek palca (co odpowiada około 1 g kremu) pokryją powierzchnię około 28 x 22 cm (około 600 cm<sup>2</sup> skóry, co odpowiada średniej powierzchni twarzy).

#### *Dorośli*

Całkowita dawka dobową nie powinna być większa niż dziesięć (10) porcji kremu naniesionych na opuszek palca (co odpowiada około 5 g klaskoteronu w postaci kremu 10 mg/g). Krem można nakładać na twarz, klatkę piersiową i/lub plecy.

#### *Młodzież (w wieku od 12 do < 18 lat)*

Całkowita dawka dobową nie powinna być większa niż cztery (4) porcje kremu naniesione na opuszek palca (co odpowiada około 2 g klaskoteronu w postaci kremu 10 mg/g). Krem należy nakładać wyłącznie na twarz. Nie należy stosować więcej niż 60 g miesięcznie (co odpowiada jednej tubce o pojemności 60 g lub dwóm tubkom o pojemności 30 g).

Aby osiągnąć działanie terapeutyczne, u dorosłych i młodzieży zaleca się leczenie przez okres trzech miesięcy. Po trzech miesiącach leczenia zaleca się, aby lekarz ocenił dalszą poprawę stanu pacjenta. Następnie na podstawie regularnej, przeprowadzanej co trzy miesiące oceny skóry i stanu pacjenta należy określić, czy konieczne jest dalsze stosowanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę stan choroby i profil bezpieczeństwa leczenia.

U młodzieży lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu pierwszej wizyty z oceną lekarską przed upływem trzech miesięcy, w zależności od przestrzegania przez pacjenta zaleceń w zakresie leczenia i/lub względów bezpieczeństwa (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Ze względu na bardzo niewielkie wchłanianie ogólnoustrojowe nie przewiduje się, aby konieczne było dostosowanie dawki ani stosowanie szczególnych zaleceń u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Produkt Winlevi nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

### Dzieci i młodzież

#### *Dzieci w wieku od 9 do < 12 lat*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Winlevi u dzieci w wieku od 9 do <12 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, nie można jednak przedstawić żadnych zaleceń odnośnie do dawkowania.

#### *Dzieci w wieku poniżej 9 lat*

Brak zasadności stosowania produktu leczniczego Winlevi u dzieci w wieku poniżej 9 lat w leczeniu trądziku pospolitego.

### Sposób podawania

Produkt Winlevi przeznaczony jest wyłącznie do stosowania na skórę.

Przed zastosowaniem produktu obszary zmienione chorobowo powinny być czyste i suche. Produktu Winlevi nie należy stosować na skaleczenia, otarcia, wypryski lub oparzenia słoneczne. Krem należy stosować bez opatrunku okluzyjnego, aby uniknąć zwiększonego ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Inne stosowane na skórę produkty lecznicze przeznaczone do leczenia innych chorób na tych samych obszarach skóry należy nakładać co najmniej dwie (2) godziny przed lub po nałożeniu produktu Winlevi. Dotyczy to również stosowania filtrów przeciwsłonecznych lub emolientów.

Należy poinstruować pacjenta, aby nałożył cienką, równomierną warstwę produktu Winlevi na zmieniony chorobowo obszar, delikatnie wmasowując, omijając okolice oczu, powiek, ust i nozdrzy, a następnie umył ręce po nałożeniu kremu. Krem należy nakładać na cały zmieniony chorobowo obszar, a nie tylko na zmiany trądzikowe.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA)

W dedykowanym badaniu klinicznym fazy II z udziałem dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat objawy zahamowania osi HPA wykazano tylko na podstawie oceny laboratoryjnej (stymulowane za pomocą hormonu adrenokortykotropowego [ACTH] stężenia kortyzolu, patrz punkt 5.1); żadne inne objawy kliniczne, objawy podmiotowe ani powiązane endokrynologiczne działania niepożądane nie były związane z takimi wynikami laboratoryjnymi. Te laboratoryjne dowody zahamowania osi HPA ustąpiły samoistnie bez następstw po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Należy unikać czynników zwiększających wchłanianie ogólnoustrojowe (np. stosowanie na dużych powierzchniach, długotrwałe stosowanie oraz stosowanie opatrunków okluzyjnych) (patrz punkt 4.2).

Typowe objawy zahamowania osi HPA obejmują zmęczenie, utratę masy ciała, zmniejszony apetyt, niskie ciśnienie krwi, hipoglikemię, nudności, biegunkę, wymioty lub ból brzucha (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, by poinformowali swojego lekarza w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów zahamowania osi HPA. W razie podejrzenia niedoczynności kory nadnerczy można zmierzyć poranne stężenie kortyzolu w surowicy i można skierować pacjenta do oceny endokrynologicznej; jeżeli podejrzenie zahamowania osi HPA zostanie potwierdzone, należy przerwać leczenie.

#### *Młodzież (w wieku od 12 do < 18 lat)*

Dzieci i młodzież mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zahamowania osi HPA. W dedykowanym badaniu fazy II oceniającym możliwość zahamowania osi HPA przez klaskoteron w postaci kremu laboratoryjne dowody zahamowania osi HPA obserwowano częściej u młodzieży niż u dorosłych (patrz punkt 5.1). Aby ograniczyć wchłanianie ogólnoustrojowe, u młodzieży stosowanie musi być ograniczone wyłącznie do twarzy (patrz punkt 4.2).

#### Miejscowe reakcje skórne

Ten produkt leczniczy może powodować miejscowe podrażnienie (takie jak rumień, świąd, łuszczenie/suchość, kłucie/pieczenie), przeważnie o niewielkim lub łagodnym nasileniu (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania na wrażliwe obszary skóry, takie jak szyja: jeśli wystąpi miejscowa reakcja skórna na wrażliwym obszarze, należy rozważyć przerwanie leczenia; można również stosować emolienty co najmniej dwie (2) godziny przed lub po nałożeniu tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Miejscowe podrażnienie może się nasilić w przypadku jednoczesnego stosowania przeciwtrądzikowych produktów leczniczych na skórę. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi przeciwtrądzikowymi produktami leczniczymi i innymi produktami (tj. mydłami i produktami oczyszczającymi o działaniu leczniczym lub złuszczącym,

mydłami i kosmetykami o silnym działaniu wysuszającym oraz produktami o wysokim stężeniu alkoholu, środków o działaniu ściągającym, przypraw lub kwaśnych owoców), stosowanymi co najmniej dwie (2) godziny przed zastosowaniem tego produktu leczniczego lub po jego zastosowaniu.

Należy unikać stosowania na skórę z otarciami, wypryskiem lub u pacjentów ze stanami zapalnymi skóry, które mogą występować jednocześnie z trądzikiem, np. trądzikiem różowatym lub okołoustnym zapaleniem skóry.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z kosmetykami o działaniu ściągającym, oczyszczającym oraz produktami o działaniu wysuszającym lub drażniącym (takich jak produkty perfumowane lub zawierające alkohol).

U pacjentów, których skóra została poddana takim zabiegom, jak depilacja, peelingi chemiczne, dermabrazja lub resurfacing laserowy, przed rozważeniem zastosowania produktu leczniczego należy poczekać, aż skóra się zregeneruje.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z terapią fotodynamiczną. Należy przerwać leczenie z zastosowaniem tego produktu leczniczego przed rozpoczęciem terapii fotodynamicznej.

#### Przypadkowy kontakt z błonami śluzowymi

Należy unikać przypadkowego przedostania się kremu do oczu, ust lub innych błon śluzowych. Jeśli dojdzie do kontaktu z błonami śluzowymi, miejsce to należy dokładnie przemyć wodą.

#### Efekt z odbicia

Podczas badań klinicznych nie oceniano efektu z odbicia (tj. zaostrzenia trądziku pospolitego) po przerwaniu leczenia. Efekt z odbicia zgłaszano w przypadku związków strukturalnie podobnych do klaskoteronu (kortykosteroidy stosowane miejscowo) i nie można go wykluczyć w przypadku tego produktu leczniczego. Jeśli w ciągu kilku dni lub tygodni po skutecznym leczeniu tym produktem leczniczym ponownie wystąpi trądzik pospolity, należy podejrzewać reakcję z odstawienia. W takich przypadkach należy zachować ostrożność podczas ponownego zastosowania i zaleca się poradę lekarza lub należy rozważyć inne możliwości leczenia.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 10 dni po ostatniej dawce (patrz punkt 4.6). Należy zweryfikować status ciąży przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

#### *Materiały edukacyjne*

Dla fachowego personelu medycznego i pacjentów (lub rodziców/opiekunów) dostępne są materiały edukacyjne dotyczące tych środków ostrożności. Do opakowania tego produktu leczniczego dołączona jest karta pacjenta.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

##### *Alkohol cetylowy*

Ten produkt leczniczy zawiera 25 mg alkoholu cetylowego w każdym gramie. Alkohol cetylowy może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry).

##### *Glikol propylenowy*

Ten produkt leczniczy zawiera również 250 mg glikolu propylenowego w każdym gramie. Glikol propylenowy może powodować podrażnienie skóry.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji. Nie oceniano stosowania klaskoteronu w postaci kremu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi na skórę (patrz punkt 4.2).

Ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na klaskoteron i jego główny metabolit, korteksolon, po zastosowaniu na skórę jest nieistotna, nie przewiduje się interakcji z leczeniem ogólnoustrojowym; zaleca się jednak ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu z glikokortykosteroidowymi produktami leczniczymi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 10 dni po ostatniej dawce.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji, dlatego nie można wykluczyć interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Należy zweryfikować status ciąży przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem klaskoteronu u kobiet w wieku rozrodczym.

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania klaskoteronu na skórę u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po podaniu na skórę (patrz punkt 5.3). Choć wchłanianie ogólnoustrojowe klaskoteronu i jego głównego metabolitu, korteksolonu, po zastosowaniu na skórę jest nieistotne, mogą istnieć czynniki indywidualne (np. stosowanie na dużych powierzchniach, długotrwałe stosowanie), które mogą przyczyniać się do zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej. Na podstawie wyników badań na zwierzętach i mechanizmu działania (hamowanie receptorów androgenowych) klaskoteron może powodować wady wrodzone płodu. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Pacjentka musi otrzymać informacje i zrozumieć zagrożenia związane ze stosowaniem tego produktu leczniczego w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy klaskoteron lub metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub dzieci.

Ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania podczas karmienia piersią lub należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia tym produktem leczniczym.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu klaskoteronu na płodność u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach po podaniu na skórę nie wykazały wpływu na płodność samców lub samic szczurów (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Winlewi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to miejscowe reakcje skórne, takie jak rumień (11,5%), łuszczenie/suchość (10,0%), świąd (7,4%) i kłucie/pieczenie (4,0%). Te reakcje miały zwykle charakter samoograniczający i ustąpiły w trakcie stosowania tego produktu leczniczego.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania klaskoteronu na skórę zarówno u pacjentów dorosłych, jak i młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat), z uwzględnieniem badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, przedstawiono w Tabeli 1 poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania działań niepożądanych definiuje się następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  i do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  i do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  i do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1: Działania niepożądane u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do < 18 lat)**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie mieszków włosowych w miejscu stosowania	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik Kontaktowe zapalenie skóry	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu stosowania Suchość w miejscu stosowania Rumień w miejscu stosowania Nadmierne owłosienie w miejscu stosowania	Często
Nieprawidłowości w badaniach	Nieprawidłowy wynik badania ze stymulacją za pomocą hormonu adrenokortykotropowego (ACTH)*	Często

\* oceniane w dedykowanym badaniu fazy II w dawkach supratherapeutycznych; patrz punkt poniżej.

##### Opis wybranych działań niepożądanych

###### *Nieprawidłowy wynik badania ze stymulacją ACTH*

Laboratoryjne dowody zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) (tj. spadek stężenia kortyzolu w surowicy po 30 minutach od stymulacji za pomocą ACTH) zaobserwowano w dedykowanym badaniu fazy II u 1/20 (5%) pacjentów dorosłych i u 2/22 (9%) pacjentów nastoletnich w warunkach maksymalnego stosowania na całą twarz, ramiona, górną część klatki piersiowej i górną część pleców pacjentów z trądzikiem, co odpowiadało średnim dobowym dawkom 11,3 g (dorośli) i 9,3 g (młodzież). Nie zaobserwowano żadnych klinicznych objawów

podmiotowych ani przedmiotowych zahamowania czynności nadnerczy. Po przerwaniu leczenia wyniki badań laboratoryjnych w ciągu 4 tygodni wróciły do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia zahamowania osi HPA należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

Wśród 444 uczestników w wieku od 12 do < 18 lat włączonych do badań fazy II i fazy III dotyczących trądziku pospolitego z grupą kontrolną otrzymującą podłoże produktu, którzy byli narażeni na działanie kremu zawierającego klaskoteron, ogólna częstotliwość występowania działań niepożądanych wynosiła 4/444 (0,9%).

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych do końca 12. tygodnia były podobne do zaobserwowanych w grupie pacjentów dorosłych i przedstawionych w Tabeli 1, która obejmuje obie populacje.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).\*

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak określonego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Winlevi.

W dedykowanym badaniu klinicznym fazy II u 20 pacjentów dorosłych i 22 pacjentów nastoletnich stosowano przez 2 tygodnie średnią dobową ilość odpowiednio 11,3 g i 9,3 g klaskoteronu w postaci kremu 10 mg/g, czego rezultatem były laboratoryjne dowody zahamowania osi HPA odpowiednio u 5% pacjentów dorosłych i 9% pacjentów nastoletnich.

W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu Winlevi oraz objąć pacjenta obserwacją w kierunku możliwego wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zahamowania osi HPA.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwtrądzikowe, inne leki przeciwtrądzikowe do stosowania miejscowego, kod ATC: D10AX06

#### Mechanizm działania

Klaskoteron jest inhibitorem receptora androgenowego. Badania *in vitro* wykazały, że silnie antagonizuje działanie androgenów w pierwotnych ludzkich sebocytach, zmniejszając produkcję i gromadzenie się sebum oraz mediatorów stanu zapalnego, które są znanymi czynnikami patogennymi trądziku.

## Działanie farmakodynamiczne

### *Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA)*

W dedykowanym badaniu fazy II o numerze 171-7151-202, mającym na celu zbadanie możliwego wpływu klaskoteronu w postaci kremu 10 mg/g na oś HPA oraz farmakokinetykę u osób dorosłych i młodzieży z trądzikiem pospolitym, oceniano zahamowanie osi HPA u uczestników dorosłych (n=20) i młodzieży w wieku powyżej 12 lat (n=22) po podawaniu dawki supraterapeutycznej klaskoteronu w postaci kremu w średniej dobowej ilości 11,3 g u osób dorosłych i 9,3 g u młodzieży przez 2 tygodnie (patrz punkt 5.2). Zahamowanie osi HPA wykazane na podstawie stężenia kortyzolu w surowicy po 30 minutach od stymulacji wynoszącego  $\leq 18 \mu\text{g/dl}$  zaobserwowano u 1/20 (5%) uczestników dorosłych i 2/22 (9%) uczestników z grupy młodzieży w dniu 14. U wszystkich uczestników powróciła prawidłowa funkcja osi HPA podczas wizyty kontrolnej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

### *Elektrofizjologia serca*

Klaskoteron w dawce odpowiadającej w przybliżeniu 9-krotności maksymalnej dawki terapeutycznej dla pacjentów dorosłych (5 g/dobę kremu) nie wydłuża odstępu QT w stopniu mającym znaczenie kliniczne.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność klaskoteronu w postaci kremu 10 mg/g stosowanego dwa razy na dobę przez 12 tygodni w leczeniu trądziku pospolitego oceniano w dwóch jednakowo zaprojektowanych, wielośrodkowych, randomizowanych badaniach fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą podłoże produktu (CB-03-01/25 i CB-03-01/26), do których włączono łącznie 1 440 uczestników z trądzikiem pospolitym na twarzy. Do badań włączono uczestników ze stwierdzonym w ogólnej ocenie badacza (IGA) umiarkowanym lub ciężkim nasileniem trądziku pospolitego na twarzy (wynik 3 lub 4), u których występowało od 30 do 75 zmian zapalnych (grudki, krosty i guzki) oraz od 30 do 100 zmian niezapalnych (zaskórniki otwarte i zamknięte).

Spośród tych 1 440 zrandomizowanych uczestników 19 (1,3%) było w wieku od 9 do 11 lat, 641 (44,5%) było w wieku od 12 do 17 lat, a 780 (54,2%) było w wieku co najmniej 18 lat. Spośród pacjentów dorosłych i młodzieży 62% badanych stanowiły kobiety, a 91% osoby rasy kaukaskiej. Na początku badania średnia liczba zmian zapalnych u pacjentów wynosiła 42,4, a średnia liczba zmian niezapalnych wynosiła 61,4. Około 83% badanych uzyskało wynik IGA wynoszący 3.

Skuteczność oceniano na podstawie trzech równorzędnych głównych punktów końcowych: odsetka pacjentów w każdej grupie terapeutycznej, którzy osiągnęli „sukces” w 12. tygodniu, przy czym „sukces” zdefiniowano jako wynik IGA „bez zmian (wynik=0)” lub „prawie bez zmian (wynik=1)” ORAZ co najmniej 2-punktowe zmniejszenie wyniku IGA w porównaniu z wartością wyjściową, bezwzględnej zmiany w porównaniu do wartości wyjściowej w liczbie zmian niezapalnych (NILC) w każdej grupie leczenia w 12. tygodniu oraz bezwzględnej zmiany w porównaniu do wartości wyjściowej w liczbie zmian zapalnych (ILC) w każdej grupie leczenia w 12. tygodniu.

### *Dorośli i młodzież w wieku od 12 do <18 lat*

Wskaźnik sukcesu IGA oraz średnie bezwzględne i procentowe zmniejszenie liczby zmian trądzikowych w porównaniu do wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat przedstawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2 Skuteczność kliniczna klaskoteronu w postaci kremu 10 mg/g u pacjentów dorosłych i nastoletnich z trądzikiem pospolitym twarzy w 12. tygodniu badania**

	Badanie CB-03-01/25		Badanie CB-03-01/26	
	Krem z klaskoteronem N = 342	Podłoże kremu N = 350	Krem z klaskoteronem N = 367	Podłoże kremu N = 362
<b>Sukces wg IGA<sup>a</sup></b>	18,8%	8,7%	20,9%	6,6%
<i>Różnica w porównaniu z podłożem</i>	10,1%		14,3%	
<i>(95% przedział ufności)</i>	(4,1%, 16,0%)		(8,9%, 19,7%)	
<b>Liczba zmian niezapalnych (NILC)</b>				
Średnie bezwzględne zmniejszenie	20,4	13,0	19,5	10,8
<i>Różnica w porównaniu z podłożem</i>	7,3		8,7	
<i>(95% przedział ufności)</i>	(3,5, 11,1)		(4,5, 12,4)	
Średnie procentowe zmniejszenie	32,6%	21,8%	29,6%	15,7%
<i>Różnica w porównaniu z podłożem</i>	10,8%		13,8%	
<i>(95% przedział ufności)</i>	(3,9%, 17,6%)		(7,5%, 20,1%)	
<b>Liczba zmian zapalnych (ILC)</b>				
Średnie bezwzględne zmniejszenie	19,3	15,4	20,1	12,6
<i>Różnica w porównaniu z podłożem</i>	3,9		7,5	
<i>(95% przedział ufności)</i>	(1,3, 6,5)		(5,2, 9,9)	
Średnie procentowe zmniejszenie	44,6%	36,3%	47,1%	29,7%
<i>Różnica w porównaniu z podłożem</i>	8,3%		17,5%	
<i>(95% przedział ufności)</i>	(2,2%, 14,4%)		(11,8%, 23,1%)	

<sup>a</sup>Sukces w ogólnej ocenie badacza (IGA) został zdefiniowany jako co najmniej 2-punktowe zmniejszenie wskaźnika IGA w porównaniu do wartości wyjściowej oraz wynik IGA równy 0 (bez zmian) lub 1 (prawie bez zmian).

Spśród 641 uczestników w wieku od 12 do < 18 lat włączonych do badań fazy III dotyczących trądziku pospolitego twarzy z grupą kontrolną otrzymującą podłoże produktu odpowiednio 316 i

325 uczestników zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej klaskoteron w postaci kremu i grupy otrzymującej podłoże produktu.

Klaskoteron w postaci kremu wykazał wyższą skuteczność od podłoża produktu we wszystkich trzech równorzędnych głównych punktach końcowych: wskaźniku sukcesu IGA w 12. tygodniu (odpowiednio 14,9% wobec 3,7%; skorygowany iloraz szans [95% CI]: 4,3 [2,2; 8,4]; wartość  $p$ :  $< 0,0001$ ), bezwzględnej zmianie w porównaniu do wartości wyjściowej w liczbie zmian niezapalnych (NILC) w 12. tygodniu (odpowiednio -17,6 wobec -11,4; różnica średniej liczby zmian [95% CI]: -6,2 [-10,6; -1,9]; wartość  $p$ : 0,0050) oraz bezwzględnej zmianie w porównaniu do wartości wyjściowej w liczbie zmian zapalnych (ILC) w 12. tygodniu (odpowiednio -17,9 wobec -12,5; różnica średniej liczby zmian [95% CI]: -5,4 [-8,2; -2,7]; wartość  $p$ : 0,0001).

#### *Dzieci w wieku od 9 do < 12 lat*

Spośród 19 uczestników w wieku od 9 do 11 lat włączonych do badań fazy III dotyczących trądziku pospolitego twarzy z grupą kontrolną otrzymującą podłoże produktu odpowiednio 13 i 6 uczestników zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej klaskoteron w postaci kremu i grupy otrzymującej podłoże produktu.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy klaskoteronem w postaci kremu a podłożem produktu w żadnym z trzech równorzędnych głównych punktów końcowych: wskaźniku sukcesu IGA w 12. tygodniu (odpowiednio 15,4% wobec 18%; skorygowany iloraz szans [95% CI]: 0,8 [0,1; 11,8]; wartość  $p$ : 0,8903), bezwzględnej zmianie w porównaniu do wartości wyjściowej w liczbie zmian niezapalnych (NILC) w 12. tygodniu (odpowiednio 7,3 wobec -23,4; różnica średniej liczby zmian [95% CI]: 30,8 [-17,9; 79,4]; wartość  $p$ : 0,2155) oraz bezwzględnej zmianie w porównaniu do wartości wyjściowej w liczbie zmian zapalnych (ILC) w 12. tygodniu (-20,6 wobec -26,3; różnica średniej liczby zmian [95% CI]: 5,7 [-2,5; 13,9]; wartość  $p$ : 0,1719).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dorośli

#### *Wchłanianie*

Po podawaniu wielokrotnym klaskoteronu w postaci kremu 10 mg/g na skórę w dawce 4 g do 12 g na dobę przez maksymalnie 6 kolejnych tygodni u zdrowych osób dorosłych i dorosłych pacjentów z trądzikiem pospolitym ogólnoustrojowa ekspozycja wynosiła  $< 1\%$  całkowitej podanej dawki.

Nie można było ustalić związku pomiędzy stężeniem klaskoteronu we krwi a działaniami niepożądanymi.

Po stosowaniu klaskoteronu na skórę przez 2 tygodnie w średniej dawce około 6 g dwa razy na dobę (12 g kremu/dobę) u dorosłych uczestników z trądzikiem pospolitym o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego ( $n=20$ ) ogólnoustrojowe stężenia klaskoteronu utrzymywały się w stanie stacjonarnym do dnia 5. W dniu 14 średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ )  $\pm$  odchylenie standardowe wynosiło  $4,5 \pm 2,9$  ng/ml, średnie pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu w przedziale dawkowania ( $AUC_t$ )  $\pm$  odchylenie standardowe wynosiło  $37,1 \pm 22,3$  h\*ng/ml, a średnie stężenie w osoczu ( $C_{avg}$ )  $\pm$  odchylenie standardowe wynosiło  $3,1 \pm 1,9$  ng/ml.

#### *Dystrybucja*

W badaniach *in vitro* stopień wiązania klaskoteronu z białkami osocza wynosił od 84% do 89% i był niezależny od stężenia.

#### *Metabolizm*

Po zastosowaniu klaskoteronu na skórę stężenie w osoczu korteksolonu, będącego głównym metabolitem klaskoteronu, było wykrywalne i na ogół osiągało wartość poniżej lub w pobliżu dolnej granicy oznaczalności (0,5 ng/ml) u uczestników z trądzikiem pospolitym.

### Wydalenie

Wydalenie klaskoteronu u ludzi nie zostało w pełni poznane. Ze względu na stosunkowo niską ogólnoustrojową dostępność biologiczną klaskoteronu nie oceniano jego wpływu na zaburzenia czynności nerek lub wątroby.

### Młodzież

U młodzieży z trądzikiem pospolitym w wieku od 12 do < 18 lat (n=22) po 2 tygodniach leczenia z zastosowaniem średniej dawki około 4 g klaskoteronu w postaci kremu 10 mg/g dwa razy na dobę (8 g/dobę) stężenie klaskoteronu w stanie stacjonarnym osiągnięto do dnia 14. Ogólnoustrojowa ekspozycja była podobna do obserwowanej u dorosłych pacjentów leczonych klaskoteronem w dawce 6 g dwa razy na dobę.

### Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych klaskoteronu w postaci kremu nie uczestniczyła wystarczająca liczba osób w wieku 65 lat i starszych, aby określić, czy reagują one inaczej niż osoby młodsze.

### Badania *in vitro*

#### *Enzymy CYP*

Klaskoteron hamował CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4 przy wartości  $IC_{50} > 40 \mu M$ . Klaskoteron w stężeniu do  $30 \mu M$  nie indukował CYP 1A2, 2B6 ani 3A4. Ustalenia te sugerują, że klaskoteron nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę substancji metabolizowanych przez CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Uzyskano ujemny wynik klaskoteronu w teście Ames *in vitro* oraz stwierdzono działanie aneugeniczne klaskoteronu w oznaczeniu mikrojądrowym *in vitro* na ludzkich limfocytach przy progu  $50 \text{ mcg/ml}$ , co stanowi  $> 10\,000$ -krotność klinicznej wartości  $C_{\text{max}}$  osiągniętej przy dawkach supratherapeutycznych.

*In vivo* u samców szczurów po podaniu dwukrotnym drogą podskórną dawki maksymalnej  $2\,000 \text{ mg/kg}$  stwierdzono działanie aneugeniczne klaskoteronu w teście mikrojądrowym, co odpowiada marginesowi bezpieczeństwa  $> 100$  obliczonemu na podstawie porównania  $C_{\text{max}}$  i AUC u zwierząt i w warunkach klinicznych.

Nie wykazano działania rakotwórczego klaskoteronu po podawaniu miejscowym codziennie w postaci kremu 0,1, 1 lub  $5 \text{ mg/ml}$  ( $1 \text{ mg/g}$ ,  $10 \text{ mg/g}$  lub  $50 \text{ mg/g}$ ) w 2-letnim badaniu rakotwórczości na szczurach. Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost łagodnego gruczolaka komórek łojowych w miejscu stosowania na skórę tylko u samców leczonych dawką w najwyższym stężeniu, kremem z klaskoteronem  $50 \text{ mg/g}$ . U samców i samic leczonych kremem z klaskoteronem  $10 \text{ mg/g}$  i  $50 \text{ mg/g}$  obserwowano zwiększoną częstość występowania nienowotworowego zaniku skóry i tkanki podskórnej w miejscu stosowania.

W badaniu dotyczącym rozrodczości i wczesnego rozwoju zarodkowego u szczurów nie stwierdzono wpływu na rozrodczość po dawkach podskórnych do 12,5 mg/kg mc. na dobę; dla tego stężenia dawki zaobserwowano zwiększoną częstotliwość utraty przedimplantacyjnej i zmiany ilości plemników, jednak nie obserwowano ich po dawce 2,5 mg/kg mc. na dobę (od 4,7 do 8,0 razy większe narażenie niż u ludzi na podstawie porównania AUC).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodków i płodów u szczurów po dawkach podskórnych wynoszących 1,5 lub 25 mg/kg mc. na dobę, wady rozwojowe związane z klaskoteronem odnotowano po wszystkich stężeniach dawek, bez zależności od dawki: przepuklinę pępowinową odnotowano u jednego płodu po każdym stężeniu dawki, a wady rozwojowe zewnętrzne i narządów (ciężkie poszerzenie bocznej i trzeciej komory mózgu; cienka skóra, mały rozmiar i wystający język) odnotowano u dwóch dodatkowych płodów po dawce 1 mg/kg mc. na dobę (2,5 razy większe narażenie niż u ludzi na podstawie porównania AUC).

U królików obserwowano zwiększoną częstotliwość utraty poimplantacyjnej i resorpcji zarodka po dawce podskórnej 1,5 mg/kg mc. na dobę, podczas gdy nie obserwowano żadnego związanego z leczeniem wpływu na rozwój zarodka i płodu po dawkach do 0,4 mg/kg mc. na dobę (3,7 razy większe narażenie niż u ludzi na podstawie porównania AUC). W badaniu dotyczącym rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów nie obserwowano istotnego toksycznego wpływu na rozwój po dawkach podskórnych do 12,5 mg/kg mc. na dobę.

#### Ocena ryzyka dla środowiska

Ze względu na hormonalny mechanizm działania klaskoteron może stanowić zagrożenie dla elementów środowiska, w szczególności dla elementów wodnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Alkohol cetylowy  
Kwas cytrynowy jednowodny (E330) (do regulacji pH)  
Glicerolu monostearynian 40-55 typ I  
Parafina ciekła  
Polisorbat 80  
Glikol propylenowy (E1520)  
Woda oczyszczona  
Disodu edenian  
All-rac- $\alpha$ -tokoferol (E307)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Niezużyty produkt należy wyrzucić po upływie 1 miesiąca od pierwszego otwarcia.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed wydaniem: przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Po wydaniu pacjentowi: przed otwarciem przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Po pierwszym otwarciu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Nie zamrażać.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Aluminiowa tuba wyłożona żywicą epoksydową z polipropylenową zakrętką.

Dostępne wielkości opakowań: tuba 10 g, 30 g lub 60 g.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.