INFECTOPHARM

Winlevi® 10 mg/g Creme

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Winlevi 10 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Creme enthält 10 mg Clascoteron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Ein Gramm Creme enthält 25 mg Cetylalkohol und 250 mg Propylenglykol (E1520).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme
Weiße bis weißliche Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene
Winlevi ist für die Behandlung von Akne vulgaris indiziert.

Jugendliche (im Alter von 12 bis < 18 Jahren)
Winlevi ist für die Behandlung von Akne vulgaris im Gesicht indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Akne vulgaris hat.

Dosierung
Die Creme sollte zweimal täglich morgens und abends gleichmäßig dünn auf die betroffene Stelle aufgetragen werden, wobei zwischen den Anwendungen mindestens acht Stunden verstreichen sollten.

Zwei (2) Fingerspitzen-Einheiten Creme (entspricht etwa 1 g Creme) sind ausreichend für eine etwa 28 x 22 cm große Hautfläche (etwa 600 cm^2 Haut, entspricht der durchschnittlichen Fläche des Gesichts).

Erwachsene
Die tägliche Gesamtdosis sollte zehn (10) Fingerspitzen-Einheiten (entspricht etwa 5 g der Clascoteron 10 mg/g Creme) nicht überschreiten. Die Creme kann im Gesicht, auf der Brust und/oder dem Rücken aufgetragen werden.

Jugendliche (im Alter von 12 bis < 18 Jahren)
Die tägliche Gesamtdosis sollte vier (4) Fingerspitzen-Einheiten (entspricht etwa 2 g der Clascoteron 10 mg/g Creme) nicht überschreiten. Die Creme darf nur im Gesicht aufgetragen werden. Pro Monat sollten nicht mehr als 60 g aufgetragen werden (entspricht einer 60-g-Tube oder zwei 30-g-Tuben).
Für Erwachsene und Jugendliche: Um eine therapeutische Wirkung zu erzielen, wird eine Behandlungsdauer von drei Monaten empfohlen. Nach drei Monaten Behandlung sollte der Arzt die fortlaufende Genesung des Patienten beurteilen. Danach ist alle drei Monate anhand einer regelmäßigen Beurteilung der Haut und des Zustands des Patienten festzustellen, ob die Anwendung der Creme unter Berücksichtigung des Krankheitszustands und des Sicherheitsprofils der Behandlung weiterhin erforderlich ist.
Bei Jugendlichen kann der Arzt beschließen, die erste ärztliche Untersuchung früher als nach drei Monaten durchzuführen, je nachdem wie gut der Patient die Anforderungen an Behandlung und/oder Sicherheit einhält (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Leber- oder Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine Studien bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt. Aufgrund der sehr geringen systemischen Absorption sind für diese Patienten keine Dosisanpassungen oder speziellen Erwägungen zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Es gibt keine klinischen Daten zu Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter. Für Patienten ab 65 Jahren wird Winlevi nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 9 bis < 12 Jahren
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Winlevi bei Kindern im Alter von 9 bis < 12 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Kinder jünger als 9 Jahre
Es gibt für die Behandlung mit Winlevi bei der Akne vulgaris keinen relevanten Nutzen bei Kindern im Alter von unter 9 Jahren.

Art der Anwendung

Winlevi ist nur zur Anwendung auf der Haut bestimmt.

Die betroffenen Stellen sollten vor der Anwendung sauber und trocken sein. Winlevi darf nicht auf Schnittwunden, Abschürfungen oder Stellen mit Hautekzem oder Sonnenbrand aufgetragen werden. Die Creme muss ohne Okklusivverband angewendet werden, um ein erhöhtes Risiko für systemische unerwünschte Wirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Arzneimittel zur topischen Behandlung anderer Erkrankungen an denselben Hautstellen sollten mindestens zwei (2) Stunden vor oder nach Anwendung von Winlevi aufgetragen werden. Dies gilt auch für Sonnenschutzmittel oder Feuchtigkeits-/Pflegecremes.
Der Patient ist angehalten, Winlevi gleichmäßig und dünn auf die betroffene Stelle aufzutragen und sie unter Aussparung von Augen, Augenlidern, Lippen und Nasenlöchern sanft einzumassieren. Anschließend müssen die Hände gewaschen werden. Die Creme muss auf den gesamten betroffenen Bereich aufgetragen werden und nicht nur auf die Akne-Läsionen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)
In einer speziellen klinischen Studie der Phase II mit Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren waren die Anzeichen einer HPA-Achsen-Suppression auf labordiagnostische Auswertungen (adrenokortikotropes Hormon [ACTH]-stimulierte Cortisolspiegel, siehe Abschnitt 5.1) beschränkt; mit diesen Laborergebnissen waren keine anderen klinischen Anzeichen, Symptome oder verwandte endokrine Nebenwirkungen verbunden. Nach Absetzen der Behandlung normalisierten sich die auf eine HPA-Achsen-Suppression hinweisenden Laborwerte ohne Folgeschäden wieder von selbst (siehe Abschnitt 4.8).

Bedingungen, die die systemische Resorption erhöhen (z. B. großflächige oder längere Anwendung und Verwendung von Okklusivverbänden), sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Typische Symptome einer HPA-Achsen-Suppression sind Müdigkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, niedriger Blutdruck, Hypoglykämie, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen oder Bauchschmerzen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind angehalten, ihrem Arzt mitzuteilen, wenn Symptome einer HPA-Achsen-Suppression bei ihnen auftreten. Bei Verdacht auf eine Nebenniereninsuffizienz kann der morgendliche Serumkortisolspiegel gemessen und der Patient zur endokrinologischen Untersuchung überwiesen werden. Bei bestätigter HPA-Achsen-Suppression sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Jugendliche (im Alter von 12 bis < 18 Jahren)
Bei Jugendlichen besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Suppression der HPA-Achse. In der speziellen Phase-II-Studie zur Untersuchung des Potenzials der Clascoteron-Creme zur HPA-Achsen-Suppression wurden laborbasierte Hinwei-

2551715501F02 6503660

se auf eine Suppression der HPA-Achse bei Jugendlichen häufiger beobachtet als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1). Um die systemische Resorption zu senken, muss die Anwendung der Creme bei Jugendlichen auf das Gesicht beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale Hautreaktionen
Dieses Arzneimittel kann lokale Irritationen wie Erytheme, Juckreiz, Schuppung/Trockenheit, Stechen/Brennen hervorrufen, die in den meisten Fällen kaum oder leicht ausgeprägt sind (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung auf empfindlichen Hautpartien wie dem Hals ist Vorsicht geboten: Bei Auftreten einer lokalen Hautreaktion an einer empfindlichen Stelle sollte ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Außerdem können Feuchtigkeits-/Pflegecremes mit einem Abstand von mindestens zwei (2) Stunden vor oder nach der Anwendung dieses Arzneimittels aufgetragen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aknepräparaten auf der Haut können lokale Hautreizungen verstärkt auftreten. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen topischen Aknepräparaten und anderen Produkten (z. B. medizinische oder scheuernde Seifen und Hautreinigungsmittel, Seifen und Kosmetika mit stark austrocknender Wirkung und Produkte mit hohem Alkohol-, Adstringent-, Gewürz- oder Zitrusgehalt) sollte mit Vorsicht und mindestens zwei (2) Stunden vor oder nach der Anwendung dieses Arzneimittels erfolgen.

Eine Behandlung auf abgeschürfter Haut, Hautekzemen oder bei entzündlichen Hauterkrankungen, die gleichzeitig mit Akne auftreten können, wie Rosacea oder periorale Dermatitis, sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von adstringierenden Kosmetika zur Hautreinigung und Mitteln, die die Haut austrocknen oder reizen können (wie parfümierte oder alkoholhaltige Mittel), sollte vermieden werden.

Bei Patienten, deren Haut Behandlungen wie Enthaarung, chemische Peelings, Dermabrasion oder Laser-Skin-Resurfacing unterzogen wurde, sollte sich die Haut vor einer Anwendung vollständig erholen.

Die gleichzeitige Anwendung einer photodynamischen Therapie wird nicht empfohlen. Dieses Arzneimittel sollte vor Einleitung der photodynamischen Therapie abgesetzt werden.

Versehentliche Exposition gegenüber Schleimhäuten
Ein versehentliches Eintragen der Creme in Augen, Mund oder andere Schleimhäute sollte vermieden werden. Bei Kontakt mit Schleimhäuten sollte die Stelle gründlich mit Wasser gespült werden.

Rebound-Effekt
Der Rebound-Effekt (d. h. eine Exazerbation der Akne vulgaris) nach Absetzen der Behandlung wurde in den klinischen Studien nicht beurteilt. Ein Rebound-Effekt wurde bei Arzneimitteln beobachtet, die mit Clascoteron strukturell verwandt sind (d. h. topische Kortikosteroide), und kann bei diesem Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden. Sollte die Akne vulgaris innerhalb von Tagen oder Wochen nach einer erfolgreichen Behandlung mit diesem Arzneimittel erneut auftreten, liegt die Vermutung einer Entzugsreaktion nahe. Eine erneute Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen und nach Möglichkeit nach ärztlicher Beratung. Anderenfalls sind andere Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen.

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für bis zu 10 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Der Schwangerschaftsstatus muss bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel überprüft werden (siehe Abschnitt 4.6).

Schulungsmaterial
Dem medizinischen Fachpersonal und Patienten (oder Eltern/Betreuungspersonen) steht Schulungsmaterial zu diesen Vorsichtsmaßnahmen zur Verfügung. Dem Arzneimittel liegt auch eine Patientenkarte bei.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Cetylalkohol
Dieses Arzneimittel enthält 25 mg Cetylalkohol pro Gramm Creme. Cetylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Propylenglykol
Dieses Arzneimittel enthält 250 mg Propylenglykol pro Gramm Creme. Propylenglykol kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Clascoteron-Creme und anderen topischen Arzneimitteln wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Da die systemische Exposition von Clascoteron und seinem Hauptmetaboliten Cortexolon nach der Anwendung auf der Haut vernachlässigbar ist, sind keine Wechselwirkungen mit systemischen Behandlungen zu erwarten; bei der gleichzeitigen Anwendung von Glukokortikoiden ist jedoch Vorsicht angebracht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens für bis zu 10 Tage nach der letzten Anwendung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da keine klinischen Studien zur Einschätzung von Wechselwirkungen durchgeführt wurden, kann eine Wechselwirkung mit hormonellen Verhütungsmitteln nicht ausgeschlossen werden. Der Schwangerschaftsstatus muss bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung mit Clascoteron überprüft werden.

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur wenige Erfahrungen mit der topischen Anwendung von Clascoteron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben nach der subkutanen Anwendung eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl die systemische Resorption von Clascoteron und seinem Hauptmetaboliten Cortexolon über die Haut vernachlässigbar ist, können individuelle Faktoren (z. B. großflächige oder längere Anwendung) zu einer erhöhten systemischen Exposition beitragen. Ausgehend von tierexperimentellen Studien und dem Wirkmechanismus (Androgenrezeptorhemmung) kann Clascoteron dem ungeborenen Kind schaden. Dieses Arzneimittel ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Patientin muss über die Risiken, die mit der Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft verbunden sind, in Kenntnis gesetzt werden und diese verstehen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Clascoteron und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Stillzeit wird nicht empfohlen oder das Stillen soll während der Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden.

Fertilität
Über die Auswirkungen von Clascoteron auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben nach der subkutanen Anwendung keine Wirkung auf die Fruchtbarkeit von männlichen oder weiblichen Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

2551715501F02 6503660

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Winlevi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten Nebenwirkungen sind lokale Hautreaktionen wie Erytheme (11,5%), Schuppung/Trockenheit (10,0%), Juckreiz (7,4%) und Stechen/Brennen (4,0%). Diese Reaktionen waren für gewöhnlich selbstlimitierend und klangen während der Anwendung des Arzneimittels ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen von topischem Clascoteron bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren), einschließlich klinischer Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen, sind unten in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 und bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 und bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 und bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

ACTH-Stimulationstest auffällig
Labordiagnostische Zeichen einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) (d. h. verminderte Serumcortisolwerte 30 Minuten nach der ACTH-Stimulation) wurden in der speziellen Phase-II-Studie bei 1/20 (5%) der erwachsenen und bei 2/22 (9%) der jugendlichen Patienten unter maximalen Anwendungsbedingungen im gesamten Gesicht, an Schultern, Oberkörper und im oberen Rückenbereich von Akne-Patienten beobachtet; dies entspricht einer mittleren täglichen Dosis von 11,3 g (Erwachsene) bzw. 9,3 g (Jugendliche). Es wurden keine klinischen Befunde oder Symptome einer Nebennierensuppression beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung normalisierten sich die Laborwerte innerhalb von 4 Wochen wieder (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Auftreten einer Suppression der HPA-Achse sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Jugendliche
Unter den 444 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die an placebokontrollierten Phase-II- und Phase-III-Studien zur Behandlung von Akne vulgaris teilnahmen und mit Clascoteron-Creme behandelt wurden, betrug die Gesamtinzidenz unerwünschter Nebenwirkungen 4/444 (0,9%).

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren)

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Follikulitis an der Applikationsstelle	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Oropharynx	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne Kontaktdermatitis	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Applikationsstelle Trockenheit an der Applikationsstelle Erythem an der Applikationsstelle Hypertrichose an der Applikationsstelle	Häufig
Untersuchungen	Adrenokortikotropes Hormon (ACTH)-Stimulationstest auffällig*	Häufig

* Untersuchung in der speziellen Phase-II-Studie mit supratherapeutischen Dosen (siehe Abschnitt unten).

Häufigkeit, Art und Schwere der unerwünschten Nebenwirkungen bis Woche 12 entsprachen denen bei Erwachsenen, wie in Tabelle 1 dargestellt, die beide Populationen umfasst.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nachfolgend aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN, ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Winlevi.

In der speziellen klinischen Studie der Phase II erhielten 20 erwachsene und 22 jugendliche Patienten über einen Zeitraum von zwei Wochen eine durchschnittliche Tagesdosis von 11,3 g bzw. 9,3 g Clascoteron-Creme 10 mg/g. Dies führte bei 5% der Erwachsenen und 9% der Jugendlichen zu einer labordiagnostisch nachgewiesenen Suppression der HPA-Achse.

Im Falle einer Überdosierung sollte Winlevi abgesetzt und der Patient auf mögliche Anzeichen und Symptome einer HPA-Achsen-Suppression beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aknepräparate, andere Aknepräparate zur topischen Anwendung, ATC-Code: D10AX06

Wirkmechanismus
Clascoteron ist ein Androgenrezeptor-Inhibitor. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass es die Wirkung von Androgenen in primären menschlichen Sebozyten wirksam antagonisiert. Hierdurch unterdrückt es die Talgproduktion und -ansammlung und reduziert Entzündungsmediatoren, die als Auslöser der Akne-Pathogenese bekannt sind.

2551715501F02 6503660

Pharmakodynamische Wirkungen
Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)

In der speziellen Phase-II-Studie 171-7151-202, die darauf abzielte, die potenziellen Auswirkungen von Clascoteron-Creme 10 mg/g auf die HPA-Achse sowie die Pharmakokinetik bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Akne vulgaris zu untersuchen, wurde die HPA-Achsen-Suppression bei Erwachsenen (n=20) und Jugendlichen ab 12 Jahren (n=22) nach einer zwei Wochen währenden Anwendung der Clascoteron-Creme in supratherapeutischen Dosen mit einer durchschnittlichen Tagesmenge von 11,3 g bei Erwachsenen und 9,3 g bei Jugendlichen bewertet (siehe Abschnitt 5.2). Bei 1/20 (5%) der erwachsenen und 2/22 (9%) der jugendlichen Teilnehmer wurde eine HPA-Achsen-Suppression an Tag 14 beobachtet, die durch einen Serumcortisolspiegel von ≤ 18 µg/dl 30 Minuten nach der Stimulation angezeigt wurde. Bei der Nachuntersuchung 4 Wochen nach Behandlungsende war die HPA-Achsenfunktion bei allen Teilnehmern wieder normal.

Kardiale Elektrophysiologie
Bei einer rund 9-fachen Dosis der maximalen Behandlungsdosis für Erwachsene (5 g Creme/Tag) verlängert Clascoteron das QT-Intervall nicht im klinisch relevanten Umfang.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien der Phase III mit identischem Design (CB-03-01/25 und CB-03-01/26), in die insgesamt 1 440 Teilnehmer mit Akne vulgaris im Gesicht aufgenommen wurden, wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Clascoteron-Creme 10 mg/g, die 12 Wochen lang zweimal täglich zur Behandlung von Akne vulgaris aufgetragen wurde, bewertet. An den Studien nahmen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Akne vulgaris im Gesicht (Investigator's Global Assessment (IGA)-Score 3 oder 4), mit 30 bis 75 entzündlichen Läsionen (Papeln, Pusteln und Knötchen) und mit 30 bis 100 nicht-entzündlichen Läsionen (offene und geschlossene Komedonen) teil.

Von diesen 1 440 randomisierten Teilnehmern waren 19 (1,3%) 9 bis 11 Jahre alt, 641 (44,5%) 12 bis 17 Jahre alt und 780 (54,2%) 18 Jahre oder älter. Unter den Erwachsenen und Jugendlichen waren 62% der Teilnehmer weiblich und 91% Kaukasier. Zu Studienbeginn betrug die mittlere Anzahl entzündlicher Läsionen bei den Teilnehmern 42,4 und die mittlere Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen 61,4. Rund 83% der Teilnehmer wiesen einen IGA-Score von 3 auf.

Die Wirksamkeit wurde anhand von drei gleichrangigen Endpunkten bewertet: Anteil der Teilnehmer pro Behandlungsgruppe, die in Woche 12 als „erfolgreich" eingestuft wurden („erfolgreich" wird definiert als IGA-Score „erscheinungsfrei (Score = 0)" oder „fast erscheinungsfrei (Score = 1)"), UND eine Verringerung des IGA-Werts um mindestens 2 Punkte gegenüber der Baseline, die absolute Veränderung der Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen (non-inflammatory lesions count, NILC) pro Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber der Baseline und die absolute Veränderung der Anzahl entzündlicher Läsionen (inflammatory lesions count, ILC) pro Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber der Baseline.

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren
Die IGA-Erfolgsrate und mittlere absolute und prozentuale Verringerung der Anzahl von Akne-Läsionen gegenüber der Baseline nach 12-wöchiger Behandlung für Patienten im Alter von 12 Jahren und älter sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Klinische Wirksamkeit der Clascoteron-Creme 10 mg/g bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Akne vulgaris im Gesicht in Woche 12

	Studie CB-03-01/25		**Studie CB-03-01/26**	
	Clascoteron-Creme N = 342	**Placebocreme N = 350**	**Clascoteron-Creme N = 367**	**Placebocreme N = 362**
IGA-Erfolg[a]	18,8%	8,7%	20,9%	6,6%
Unterschied zu Placebo	10,1%		14,3%	
(95 % KI)	(4,1%; 16,0%)		(8,9%, 19,7%)	
Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen (NILC)				
Mittlere absolute Reduktion	20,4	13,0	19,5	10,8
Unterschied zu Placebo	7,3		8,7	
(95 % KI)	(3,5; 11,1)		(4,5; 12,4)	
Mittlere prozentuale Reduktion	32,6%	21,8%	29,6%	15,7%
Unterschied zu Placebo	10,8%		13,8%	
(95 % KI)	(3,9%; 17,6%)		(7,5%; 20,1%)	
Anzahl entzündlicher Läsionen (ILC)				
Mittlere absolute Reduktion	19,3	15,4	20,1	12,6
Unterschied zu Placebo	3,9		7,5	
(95 % KI)	(1,3; 6,5)		(5,2; 9,9)	
Mittlere prozentuale Reduktion	44,6%	36,3%	47,1%	29,7%
Unterschied zu Placebo	8,3%		17,5%	
(95 % KI)	(2,2%; 14,4%)		(11,8%; 23,1%)	

[a] Investigator Global Assessment (IGA) Erfolg wird definiert als eine Verringerung der IGA um mindestens 2 Punkte verglichen mit dem Ausgangswert und ein IGA-Score von 0 („erscheinungsfrei") oder 1 („fast erscheinungsfrei").

2551715501F02 6503660

Von den 641 Teilnehmern im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die an placebokontrollierten Phase-III-Studien zur Behandlung von Akne vulgaris im Gesicht teilnahmen, wurden 316 Teilnehmer randomisiert der Clascoteron-Creme und 325 Teilnehmer Placebo zugeordnet.

Die Clascoteron-Creme war Placebo in allen drei gleichrangigen primären Endpunkten überlegen: in der IGA-Erfolgsrate in Woche 12 (14,9% vs. 3,7%; adjustierte Odds Ratio [95% KI]: 4,3 [2,2; 8,4]; p-Wert: < 0,0001), in der absoluten Veränderung der Anzahl nichtentzündlicher Läsionen (NILC) gegenüber der Baseline in Woche 12 (-17,6 vs. -11,4; Least Square (LS)-Mittelwertdifferenz [95% KI]: -6,2 [-10,6; -1,9]; p-Wert: 0,0050) und in der absoluten Veränderung gegenüber Baseline bei der Anzahl entzündlicher Läsionen (ILC) in Woche 12 (-17,9 vs. -12,5; LS-Mittelwertdifferenz [95% KI]: -5,4 [-8,2; -2,7]; p-Wert: 0,0001).

Kinder im Alter von 9 bis < 12 Jahren
Von den 19 Teilnehmern im Alter von 9 bis 11 Jahren die an placebokontrollierten Phase-III-Studien zur Behandlung von Akne vulgaris im Gesicht teilnahmen, wurden 13 Teilnehmer randomisiert der Clascoteron-Creme und 6 Teilnehmer Placebo zugeordnet. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Clascoteron-Creme und Placebo in einem der drei gleichrangigen primären Endpunkte festgestellt: in der IGA-Erfolgsrate in Woche 12 (15,4% vs. 18,0%; adjustierte Odds Ratio [95% KI]: 0,8 [0,1; 11,8]; p-Wert: 0,8903), in der absoluten Veränderung der Anzahl nichtentzündlicher Läsionen (NILC) gegenüber Baseline in Woche 12 (7,3 vs. -23,4; LS-Mittelwertdifferenz [95% KI]: 30,8 [-17,9; 79,4]; p-Wert: 0,2155) und in der absoluten Veränderung gegenüber Baseline bei der Anzahl entzündlicher Läsionen (ILC) in Woche 12 (-20,6 vs. -26,3; LS-Mittelwertdifferenz [95% KI]: 5,7 [-2,5; 13,9]; p-Wert: 0,1719).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Resorption
Nach wiederholten Anwendungen der Clascoteron-Creme 10 mg/g auf der Haut mit einer Tagesdosis von 4 g bis 12 g bei gesunden Erwachsenen sowie bei erwachsenen Patienten mit Akne vulgaris über einen Zeitraum von bis zu 6 Wochen betrug die systemische Exposition weniger als 1% der insgesamt aufgetragenen Dosis.

Es konnte keine Korrelation zwischen Blutspiegeln und Nebenwirkungen festgestellt werden.

Nach einer zweiwöchigen Clascoteron-Hautbehandlung mit einer mittleren Dosis von rund 6 g, zweimal täglich aufgetragen (12 g Creme/Tag) bei erwachsenen Teilnehmern mit mittelschwerer bis schwerer Akne vulgaris (n=20), erreichten die systemischen Clascoteron-Konzentrationen an Tag 5 einen Steady-State. An Tag 14 betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) 4,5 ± 2,9 ng/ml, die mittlere Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve über dem Dosierungsintervall (AUC_{τ}) 37,1 ± 22,3 h*ng/ml und die mittlere durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{avg}) 3,1 ± 1,9 ng/ml, jeweils ± Standardabweichung.

Verteilung
Bei *In-vitro*-Studien betrug die Plasmaproteinbindung von Clascoteron unabhängig von der Konzentration 84% bis 89%.

Biotransformation
Nach der topischen Behandlung mit Clascoteron waren Plasmakonzentrationen von Cortexolon, dem Haupt-Metaboliten von Clascoteron, bei Teilnehmern mit Akne vulgaris messbar und allgemein unterhalb oder nahe der unteren Quantifizierungsgrenze (0,5 ng/ml).

Elimination
Die Ausscheidung von Clascoteron beim Menschen ist noch nicht vollumfänglich erforscht. Aufgrund der relativ niedrigen systemischen Bioverfügbarkeit von Clascoteron wurden die Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

Jugendliche
Bei jugendlichen Patienten mit Akne vulgaris im Alter von 12 bis < 18 Jahren (n=22) wurde nach zweiwöchiger Behandlung mit einer mittleren Dosis Clascoteron-Creme 10 mg/g von rund 4 g zweimal täglich (8 g/Tag) an Tag 14 ein Steady-State der Clascoteron-Konzentration erreicht. Die systemische Exposition gegenüber Clascoteron war vergleichbar mit der Exposition von erwachsenen Patienten, die mit 6 g Clascoteron zweimal täglich behandelt wurden.

Ältere Patienten

Klinische Studien mit der Clascoteron-Creme umfassten keine ausreichende Anzahl von Teilnehmern ab 65 Jahren, um bewerten zu können, ob diese anders ansprechen als jüngere Teilnehmer.

In-vitro-Studien

CYP-Enzyme
Clascoteron hemmte CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 mit einem IC_{50}-Wert von > 40 µM. Clascoteron bis zu 30 µM hat CYP 1A2, 2B6 oder 3A4 nicht induziert. Diese Befunde lassen darauf schließen, dass Clascoteron sich nicht auf klinisch relevante Weise auf die PK von Substanzen auswirkt, die über CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 metabolisiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Clascoteron wies in einem *in-vitro*-Ames-Test negative Resultate und in einem *in-vitro*-Mikronukleus-Assay mit humanen Lymphozyten eine aneugene Aktivität mit einem Schwellenwert von 50 µg/ml auf, mehr als 10 000-fach oberhalb der mit supratherapeutischen Dosen erreichten maximalen Plasmakonzentration (C_{max}).

In vivo zeigte Clascoteron bei männlichen Ratten nach zweifacher subkutaner Verabreichung von bis zu 2 000 mg/kg im Mikronukleustest eine klastogene Wirkung, was einer Sicherheitsmarge von > 100 entspricht, berechnet auf der Grundlage der C_{max} und AUC bei Tieren im Vergleich zu klinischen Werten.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten erwies sich Clascoteron nach einer täglichen topischen Anwendung der 0,1, 1 oder 5 mg/ml Creme (1 mg/g, 10 mg/g oder 50 mg/g) als nicht karzinogen. Ausschließlich bei männlichen Tieren, die mit Clascoteron-Creme in maximaler Konzentration (50 mg/g) behandelt wurden, wurde eine statistisch signifikante Zunahme gutartiger Talgdrüsenadenome an der Stelle der topischen Anwendung beobachtet. Über eine erhöhte Inzidenz des nicht-neoplastischen Befundes der Atrophie der Haut und der Subkutis an der Applikationsstelle bei männlichen und weiblichen Tieren, die mit der Clascoteron-Creme (10 mg/g und 50 mg/g) behandelt wurden, wurde berichtet.

In einer Studie zur Reproduktion und frühen embryonalen Entwicklung von Ratten wurden bei einer subkutanen Verabreichung von täglich bis zu 12,5 mg/kg keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit festgestellt; bei dieser Dosis wurde ein erhöhter Präimplantationsverlust sowie Veränderungen der Spermienzahl festgestellt, nicht aber bei täglich 2,5 mg/kg (entsprechend dem 4,7- bis 8,0-fachen der Exposition beim Menschen basierend auf einem AUC-Vergleich).

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung von Ratten mit subkutanen Dosen von 1, 5 oder 25 mg/kg/Tag wurden bei allen Dosisstufen Clascoteron-bedingte Fehlbildungen festgestellt, ohne dass ein Zusammenhang mit der Dosis bestand: Bei jeweils einem Fötus in jeder Dosisstufe wurde eine Omphalozele festgestellt, bei zwei weiteren Föten wurden bei einer Dosis von 1 mg/kg/Tag (entsprechend dem 2,5-fachen der Exposition beim Menschen basierend auf einem AUC-Vergleich) externe und viszerale Fehlbildungen (starke Erweiterung der lateralen und dritten Hirnkammern; dünne Haut, geringe Körpergröße und hervorstehende Zunge) festgestellt.

2551715501F02 6503660

Bei Kaninchen waren bei einer subkutanen Verabreichung von täglich 1,5 mg/kg/Tag der Postimplantationsverlust und die Resorptionen erhöht. Bei einer Verabreichung von täglich bis zu 0,4 mg/kg/Tag (entsprechend dem 3,7-fachen der Exposition beim Menschen, basierend auf einem AUC-Vergleich) wurden hingegen keine behandlungsbezogenen Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung beobachtet. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten wurde bei subkutanen Dosen von bis zu 12,5 mg/kg/Tag keine signifikante Entwicklungstoxizität beobachtet.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Aufgrund seines endokrinen Wirkmechanismus könnte Clascoteron ein Risiko für Umweltkompartimente darstellen, insbesondere für aquatische Kompartimente.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cetylalkohol
Zitronensäure-Monohydrat (E330)
(zur pH-Anpassung)
Glycerin-Monostearat 40-55 Typ I
Flüssiges Paraffin
Polysorbat 80
Propylenglykol (E1520)
Gereinigtes Wasser
Dinatriumedetat
all-*rac*-α-Tocopherol (E307)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nicht verwendete Creme ist einen Monat nach Anbruch zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der Abgabe an den Patienten im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nach der Abgabe an den Patienten: Vor Anbruch im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nach Anbruch nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Epoxidlack und einem Schraubverschluss aus Polypropylen (PP).

Packungsgrößen: Tuben zu 10 g, 30 g oder 60 g.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann der Umwelt schaden (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.10.2025

10. STAND DER INFORMATION

10/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland:
Verschreibungspflichtig

Österreich:
Rezept- und apothekenpflichtig

12. KONTAKTADRESSE

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die Vertretung des Zulassungsinhabers für Deutschland und Österreich:

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Deutschland
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

Die aktuell genehmigten Informationen (Produktinformationstexte und behördlich beauflagtes Schulungsmaterial) zu diesem Arzneimittel sind durch Scannen des abgebildeten QR-Codes mit einem Smartphone/Lesegerät verfügbar. Dieselben Informationen finden Sie auch unter dem folgenden Link (URL):

https://www.infectopharm.de/schulungsmaterialien/winlevi

2551715501F02 6503660