

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aklief 50 micrograme/g cremă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram de cremă conține trifaroten 50 micrograme.

Excipient(t)i cu efect cunoscut

Un gram de cremă conține propilenglicol (E1520) 300 miligrame și etanol 50 miligrame.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă

Cremă albă, omogenă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aklief este indicat pentru tratamentul cu administrare cutanată al *Acne Vulgaris* localizată la nivelul feței și/sau trunchiului la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, atunci când sunt prezente numeroase comedoane, papule și pustule.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Se aplică un strat subțire de Aklief cremă pe zonele afectate ale feței și/sau trunchiului o dată pe zi, seara, pe pielea curată și uscată.

Se recomandă ca medicul să evalueze ameliorarea continuă a pacientului după trei luni de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea Aklief la pacienții vârstnici cu vârsta de 65 de ani și peste nu au fost stabilite.

Insuficiență renală și hepatică

Aklief nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală și hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Aklief la copiii cu vârsta sub 12 de ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Numai pentru administrare cutanată.

Înainte de a utiliza pompa pentru prima dată, mai întâi se amorsează, apăsând de mai multe ori, până la eliberarea unei cantități mici de medicament (de cel mult 10 ori). Pompa este acum gata de utilizare. Se aplică un strat subțire de Aklief cremă pe zonele afectate ale feței (frunte, nas, bărbie și obrazul drept și stâng) și pe toate zonele afectate ale trunchiului o dată pe zi, seara, pe pielea curată și uscată: O acționare a pompei ar trebui să fie suficientă pentru a acoperi zona afectată a feței (adică fruntea, obrații, nasul și bărbia).

Două acționări ale pompei ar trebui să fie suficiente pentru a acoperi partea de sus a trunchiului (adică partea de sus accesibilă de la nivelul spatelui, umerilor și pieptului). O acționare suplimentară a pompei poate fi utilizată pentru partea din mijloc și partea de jos a spatelui, dacă acneea este prezentă în acele zone.

Pacienții trebuie instruiți să evite contactul cu ochii, pleoapele, buzele și mucoasele și să se spele pe mâini după aplicarea medicamentului.

Dacă este necesar, de la începerea tratamentului, se recomandă utilizarea unei loțiuni emoliente, lăsând suficient timp înainte și după aplicarea Aklief cremă pentru a permite uscarea pielii.

4.3 Contraindicații

- Sarcina (vezi pct. 4.6)
- Femei care intenționează să rămână gravide
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cursul utilizării Aklief cremă pot apărea eritem, descuamare, xerodermie și senzație de înțepături/arsuri (vezi pct. 4.8). Pentru a diminua riscul unor astfel de reacții, pacienții trebuie instruiți să utilizeze o loțiune emolientă de la începerea tratamentului și, dacă este cazul, să reducă frecvența aplicării Aklief cremă sau să întrerupă temporar utilizarea. Dacă reacțiile severe persistă în ciuda măsurilor luate pentru diminuarea acestora, tratamentul trebuie oprit.

Acest medicament nu trebuie aplicat pe pielea cu tăieturi, zgârieturi, eczeme sau arsuri solare.

La fel ca în cazul altor retinoizi, utilizarea epilării cu ceară trebuie evitată pe pielea tratată cu Aklief.

În cazul apariției unei reacții care sugerează sensibilitatea la orice componentă a medicamentului, utilizarea Aklief trebuie întreruptă. Trebuie procedat cu precauție dacă simultan cu acest medicament se utilizează cosmetice sau medicamente antiacneice cu efecte de exfoliere, iritare sau uscare, deoarece acestea pot produce efecte iritante suplimentare.

Aklief nu trebuie să intre în contact cu ochii, pleoapele, buzele sau mucoasele. Dacă medicamentul pătrunde în ochi, aceștia se spală imediat cu apă caldă din abundență.

Expunerea excesivă la lumina soarelui, inclusiv lămpi de bronzare sau fototerapie, trebuie evitată în timpul tratamentului. Când expunerea nu poate fi evitată, se recomandă utilizarea unei creme de protecție solară cu spectru larg, rezistente la apă, cu un factor de protecție solară (SPF) de 30 sau mai mare și îmbrăcăminte de protecție peste suprafețele tratate.

Acest medicament conține propilenglicol (E1520), care poate provoca iritația pielii.

De asemenea, Aklief conține 50 mg de alcool (etanol) per fiecare gram, echivalent cu 5% din greutate. Acesta poate provoca o senzație de arsură pe pielea cu leziuni.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul Aklief cremă asupra altor medicamente

Un studiu privind interacțiunea între medicamente a arătat că aplicarea topică a trifarotenului nu a afectat concentrațiile plasmatice ale contraceptivelor hormonale (etinil estradiol și levonorgestrel) administrate pe cale orală.

Efectul altor medicamente asupra Aklief cremă

Nu a fost efectuat niciun studiu privind interacțiunea între medicamente pentru a evalua efectele altor medicamente asupra concentrațiilor plasmatice ale trifarotenului (vezi pct. 5.2).

Nu există date referitoare la potențialul de interacțiune *farmacodinamică* al trifarotenului. Trebuie procedat cu precauție dacă simultan cu acest medicament se utilizează cosmetice sau medicamente antiacneice cu efecte de exfoliere, iritare sau uscare, deoarece acestea pot produce efecte iritante suplimentare (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Retinoizii administrați pe cale orală au fost asociați cu malformații congenitale. Atunci când sunt utilizați în conformitate cu recomandările, în general, se presupune că retinoizii cu administrare topică determină o expunere sistemică scăzută, datorită absorbției minime la nivelul dermului. Cu toate acestea, pot exista factori individuali (de exemplu alterări ale barierei cutanate, utilizare excesivă) care contribuie la creșterea expunerii sistemice.

Sarcina

Aklief este contraindicat (vezi pct. 4.3) în timpul sarcinii sau la femeile care intenționează să rămână gravide.

Studiile efectuate la animale cu trifaroten administrat pe cale orală au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere, ca urmare a expunerii sistemice crescute (vezi pct. 5.3).

Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce ia acest medicament, tratamentul trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă trifarotenul sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile din studiile efectuate la animale au demonstrat că trifarotenul/metaboliții acestuia sunt excretați în lapte (pentru detalii, vezi pct. 5.3).

Riscul pentru sugar nu poate fi exclus.

Trebuie luată o decizie pentru întreruperea alăptării sau pentru întreruperea/evitarea tratamentului cu Aklief, luând în considerare beneficiul alăptării pentru sugar și beneficiul tratamentului pentru mamă. Pentru a evita riscul de ingestie și/sau expunerea prin contact a unui sugar, femeile care alăptează nu trebuie să aplice trifaroten cremă în zona pieptului sau sânelui.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea la om cu Aklief.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan nu au indicat niciun efect al trifarotenului asupra fertilității în cazul administrării pe cale orală. Cu toate acestea, a fost observată *degenerarea celulelor germinale* în cazul administrării pe cale orală la câini, vezi pct. 5.3.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile cutanate locale (cum ar fi eritem, descumare, xerodermie și senzație de înțepături/arsuri) au fost colectate separat de alte evenimente adverse, pentru a măsura toleranța locală. Aceste reacții cutanate sunt foarte frecvente și sunt de intensitate ușoară, moderată și severă până la 39%, 29,7% și respectiv 6,2% dintre pacienți, la nivelul feței. La nivelul trunchiului, până la 32,9%, 18,9% și 5,2% dintre pacienți au prezentat reacții ușoare, moderate și respectiv severe. Severitatea maximă a apărut în mod tipic în săptămâna 1 la nivelul feței și în săptămânile 2-4 la nivelul trunchiului, și au scăzut la continuarea utilizării medicamentului (vezi pct. 4.4).

Cel mai „frecvent” raportate reacții adverse, după cum sunt descrise mai jos în Tabelul 1, sunt iritația la locul aplicării, prurit la locul aplicării și arsuri solare, apărute la 1,2% până la 6,5% dintre pacienții tratați cu Aklief cremă în studiile clinice.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Reacțiile adverse raportate în studii de fază 3 cu durata de 12 săptămâni, controlate cu substanță vehicul, la 1220 de pacienți tratați cu Aklief cremă (și pentru care frecvența pentru Aklief cremă depășește frecvența pentru crema vehicul) sunt prezentate în Tabelul 1.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Iritație la locul aplicării Prurit la locul aplicării
	Mai puțin frecvente	Durere la locul aplicării Xerodermie la locul aplicării Modificare a culorii pielii la locul aplicării Eroziune la locul aplicării Erupție cutanată la locul aplicării Tumefiere la locul aplicării
	Rare	Eritem la locul aplicării Urticarie la locul aplicării Vezicule la locul aplicării
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Arsură solară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Iritație cutanată Acnee Dermatită alergică Eritem
	Rare	Eczemă asteatotică Dermatită seboreică Senzație de arsură cutanată

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		Fisuri cutanate Hiperpigmentare a pielii
Tulburări oculare	Rare	Exfoliere a pleoapei Edem palpebral
Tulburări gastro-intestinale	Rare	Cheilită
Tulburări vasculare	Rare	Hiperemie facială

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Aklief este doar pentru administrare cutanată, o dată pe zi.

Dacă medicamentul este aplicat în exces, nu vor fi obținute rezultate mai rapide sau mai bune și pot apărea eritem semnificativ, descumare sau disconfort la nivelul pielii. În acest caz, se întrerupe utilizarea și se așteaptă ca pielea să-și revină.

În cazul ingerării accidentale, trebuie să se ia măsuri simptomatice corespunzătoare. Ingerarea cronică a medicamentului poate duce la aceleași reacții adverse ca și cele asociate cu ingerarea excesivă pe cale orală a vitaminei A.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: retinoizi pentru utilizare topică în acnee, codul ATC: D10AD06

Mecanism de acțiune

Aklief cremă conține 50 micrograme (mcg/g) (greutate/greutate) trifaroten, care este un derivat stabil din punct de vedere chimic al acidului terfenilic, cu activitate similară retinoizilor. Acesta este un puternic agonist RAR α (agonist al receptorului γ al acidului retinoid), caracterizat prin specificitatea sa ridicată față de acest receptor, comparativ cu RAR β și RAR γ (de 50 și respectiv de 8 ori, fără activitatea asupra receptorului X retinoid, RXR).

În plus, trifarotenul modulează genele țintă ale retinoizilor (diferențiere și procese inflamatorii) în keratinocitele imortalizate și epidermul reconstruit.

Efecte farmacodinamice

Pe modelul de șoarece-rinocer, trifarotenul a demonstrat o activitate comedolitică semnificativă, cu reducere a numărului de comedoane și îngroșare epidermică semnificativă. Pe acest model, trifarotenul a produs același efect comedolitic ca și alți retinoizi cunoscuți, într-o doză de aproximativ 10 ori mai mică.

De asemenea, trifarotenul a demonstrat activitate antiinflamatoare și depigmentantă.

Eficacitate și siguranță clinică

Aklief cremă cu aplicare o dată pe zi, seara, a fost evaluat timp de 12 săptămâni în 2 studii randomizate, multicentrice, pe grupuri paralele, dublu-oarbe, controlate cu substanță vehicul, având

protocoale de studiu similare. Acestea au fost efectuate la un număr total de 2420 de pacienți cu vârsta de 9 ani și peste, cu acnee vulgară moderată la nivelul feței și trunchiului.

Severitatea acneei a fost evaluată utilizând scala de evaluare globală a investigatorului (IGA) cu 5 puncte pentru față și scala de evaluare globală a medicului (PGA) pentru trunchi, cu acnea vulgară moderată definită ca scor de gradul 3 – moderată (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2 Scala de evaluare globală a investigatorului și scala de evaluare globală a medicului

0	Curată	Piele curată, fără leziuni inflamatorii sau neinflamatorii.
1	Aproape curată	Puține comedoane izolate și puține papule mici.
2	Ușoară	Ușor de recunoscut; este afectată mai puțin de jumătate din suprafață. Unele comedoane și unele papule și pustule.
3	Moderată	Este afectată mai mult de jumătate din suprafață. Multe comedoane, papule și pustule. Poate fi prezent un nodul.
4	Severă	Este afectată întreaga suprafață. Acoperită cu comedoane, numeroase papule și pustule. Pot fi prezenți câțiva noduli.

Au existat trei criterii co-principale de evaluare a eficacității în ambele studii pivot: 1) rata de succes bazată pe rezultatul IGA și PGA (procentajul de subiecți cu piele „curată” și „aproape curată” și cu o modificare de cel puțin 2 grade față de momentul inițial) și modificarea absolută și procentuală față de momentul inițial a numărului de leziuni 2) inflamatorii și 3) neinflamatorii în săptămâna 12.

În ansamblu, 87% dintre subiecți au fost de rasă albă și 55% au fost femei. Treizeci și patru (1,4%) dintre subiecți au avut vârsta între 9 și 11 ani, 1128 (47%) între 12 și 17 ani, iar 1258 de subiecți (52%) au avut 18 ani și peste. Toți pacienții au avut acnee vulgară moderată la nivelul feței și 99% la nivelul trunchiului. Toți subiecții au avut la momentul inițial între 7 și 200 (media de 36) de leziuni inflamatorii la nivelul feței și între 0 și 220 (media de 38) la nivelul trunchiului. În plus, subiecții au avut între 21 și 305 (media de 52) de leziuni neinflamatorii la nivelul feței și între 0 și 260 (media de 46) la nivelul trunchiului.

Ratele de succes IGA și PGA, reducerea medie absolută și reducerea procentuală a numărului de leziuni acneice față de momentul inițial după 12 săptămâni de tratament sunt prezentate în următoarele tabele:

Tabelul 3 Ameliorarea acneei faciale conform evaluării globale a investigatorului și modificării numărului leziunilor în săptămâna 12 (populația de intenție de tratament; imputare multiplă)

Criterii de evaluare principale	Studiul 18251		Studiul 18252	
	AKLIEF cremă	Cremă vehicul	AKLIEF cremă	Cremă vehicul
	N= 612	N= 596	N= 602	N= 610
Rata de succes IGA (%) (Ameliorare cu cel puțin 2 grade și IGA „curată” (0) sau „aproape curată” (1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Diferența procentuală față de crema vehicul (Î 95%)	9,8 (4,8; 14,8) $p < 0,001$	-	16,6 (11,3; 22,0) $p < 0,001$	-
Leziuni inflamatorii				
Modificarea medie absolută față de momentul inițial				
Media celor mai mici pătrate (ES)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)

Criterii de evaluare principale	Studiul 18251		Studiul 18252	
	AKLIEF cremă	Cremă vehicul	AKLIEF cremă	Cremă vehicul
	N= 612	N= 596	N= 602	N= 610
Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate față de crema vehicul (ÎÎ 95%)	-3,6 (-4,9; -2,2) $p < 0,001$	-	-5,6 (-6,9; -4,3) $p < 0,001$	-
Modificarea procentuală medie față de momentul inițial (%)				
Medie (ES)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Modificarea procentuală medie față de momentul inițial	-54,4 $p < 0,001$ față de vehicul	-44,8	-66,2 $p < 0,001$ față de vehicul	-51,2
Leziuni neinflamatorii				
Modificarea medie absolută față de momentul inițial				
Media celor mai mici pătrate (ES)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate față de crema vehicul (ÎÎ 95%)	-7,1 (-9,4; -4,8) $p < 0,001$	-	-8,5 (-10,3; -6,6) $p < 0,001$	-
Modificarea procentuală medie față de momentul inițial (%)				
Medie (ES)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Modificarea procentuală medie față de momentul inițial	-49,7 $p < 0,001$ față de vehicul	-35,7	-57,7 $p < 0,001$ față de vehicul	-43,9

Tabelul 4 Ameliorarea acneei trunchiului conform evaluării globale a medicului și modificării numărului leziunilor în săptămâna 12 (populația intenției de tratament cu acnee a trunchiului; imputare multiplă)

Criterii de evaluare secundare	Studiul 18251		Studiul 18252	
	AKLIEF cremă	Cremă vehicul	AKLIEF cremă	Cremă vehicul
	N= 600	N= 585	N= 598	N= 609
Rata de succes PGA (%) (Ameliorare cu cel puțin 2 grade și PGA „curată” (0) sau „aproape curată” (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Diferența procentuală față de vehicul (ÎÎ 95%)	10,7 (5,4; 16,1) $p < 0,001$	-	12,7 (7,2; 18,2) $p < 0,001$	-
Leziuni inflamatorii				
Modificarea medie absolută față de momentul inițial				
Media celor mai mici pătrate (ES)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate față de vehicul (ÎÎ 95%)	-2,5 (-4,0; -1,1) $p < 0,001$	-	-5,7 (-7,2; -4,2) $p < 0,001$	-
Modificarea procentuală medie față de momentul inițial (%)				
Medie (ES)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)

Criteria de evaluare secundare	Studiul 18251		Studiul 18252	
	AKLIEF cremă	Cremă vehicul	AKLIEF cremă	Cremă vehicul
	N= 600	N= 585	N= 598	N= 609
Modificarea procentuală medie față de momentul inițial	-57,4 $p < 0,001$ față de vehicul	-50,0	-65,4 $p < 0,001$ față de vehicul	-51,1
Leziuni neinflamatorii				
Modificarea medie absolută față de momentul inițial				
Media celor mai mici pătrate (ES)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
Diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate față de vehicul (Î 95%)	-4,1 (-6,6; -1,7) $p < 0,001$	-	-5,0 (-6,8; -3,3) $p < 0,001$	-
Modificarea procentuală medie față de momentul inițial (%)				
Medie (ES)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Modificarea procentuală medie față de momentul inițial	-49,1 $p < 0,001$ față de vehicul	-40,3	-55,2 $p < 0,001$ față de vehicul	-45,1

Copii și adolescenți

Grupa de vârstă 9-11 ani: în studiile de fază 3, au fost incluși în total 34 de copii din această grupă de vârstă – 19 în studiul 18251 și 15 în studiul 18252. În această grupă de vârstă, numărul pacienților a fost scăzut și eficacitatea nu a putut fi demonstrată.

Grupa de vârstă 12-17 ani: în studiile de fază 3, au fost incluși în total 1128 de copii cu vârsta între 12 și 17 ani cu acnee vulgară moderată: 573 în studiul 18251 și 555 copii în studiul 18252.

Ratele de succes IGA și PGA, reducerea medie absolută și reducerea procentuală a numărului de leziuni acneice față de momentul inițial după 12 săptămâni de tratament sunt prezentate în următoarele tabele:

Tabelul 5 Ameliorarea acneei faciale conform evaluării globale a investigatorului și modificării numărului leziunilor în săptămâna 12 la copii cu vârsta între 12 și 17 ani (populația intenției de tratament; imputare multiplă).

Criteria de evaluare principale	Studiul 18251		Studiul 18252	
	AKLIEF cremă	Cremă vehicul	AKLIEF cremă	Cremă vehicul
	(n=304)	(n=269)	(n=267)	(n=288)
Rata de succes IGA (%) Ameliorare cu cel puțin 2 grade și IGA „curată” (0) sau „aproape curată” (1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Diferența procentuală a ratei de succes față de vehicul (Î 95%)	10,9 (4,3; 17,6) $p < 0,001$	-	15,4 (7,9; 23,0) $p < 0,001$	-
Leziuni inflamatorii				
Modificarea medie absolută față de momentul inițial				
Diferența medie față de vehicul (Î 95%)	-3,8 (-6,5; -1,2) $p < 0,001$	-	-5,3 (-8,1; -2,6) $p < 0,001$	-

Criterii de evaluare principale	Studiul 18251		Studiul 18252	
	AKLIEF cremă	Cremă vehicul	AKLIEF cremă	Cremă vehicul
	(n=304)	(n=269)	(n=267)	(n=288)
Leziuni neinflamatorii				
Modificarea medie absolută față de momentul inițial	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Diferența medie față de vehicul (ÎÎ 95%)	-9,6 (-13,8; -5,4) $p < 0,001$	-	-11,0 (-15,2; -6,8) $p < 0,001$	-

Tabelul 6 Ameliorarea acneei trunchiului conform evaluării globale a medicului și modificării numărului leziunilor în săptămâna 12 la copii cu vârsta între 12 și 17 ani (populația intenției de tratament cu acnee a trunchiului; imputare multiplă).

Criterii de evaluare secundare	Studiul 18251		Studiul 18252	
	AKLIEF cremă	Cremă vehicul	AKLIEF cremă	Cremă vehicul
	(n=302)	(n=269)	(n=267)	(n=288)
Rata de succes PGA (%)				
Ameliorare cu cel puțin 2 grade și PGA „curată” (0) sau „aproape curată” (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Diferența procentuală a ratei de succes față de vehicul (ÎÎ 95%)	10,8 (3,5; 18,1) $p < 0,001$	-	12,9 (5,0; 20,8) $p < 0,001$	-
Leziuni inflamatorii				
Modificarea medie absolută față de momentul inițial	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Diferența medie față de vehicul (ÎÎ 95%)	-3,4 (-6,3; -0,5) $p < 0,001$	-	-6,2 (-9,2; -3,3) $p < 0,001$	-
Leziuni neinflamatorii				
Modificarea medie absolută față de momentul inițial	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Diferența medie față de vehicul (ÎÎ 95%)	-5,0 (-9,1; -0,8) $p < 0,001$	-	-5,7 (-9,1; -2,2) $p < 0,001$	-

Eficacitate pe termen lung

În **Studiul 3**, un studiu de siguranță în regim deschis, cu durată de un an, care a inclus 453 de pacienți cu vârsta de 9 ani și peste, cu acnee vulgară moderată la nivelul feței și trunchiului, Aklied cremă a demonstrat o ameliorare semnificativă clinic, cu ratele de succes IGA și PGA crescând: de la 26,6% la vizita din săptămâna 12 până la 65,1% la vizita din săptămâna 52 pentru față și respectiv de la 38,6% la vizita din săptămâna 12 până la 66,9% la vizita din săptămâna 52 pentru trunchi.

Ratele de succes IGA și PGA raportate pentru același subiect au crescut de la 22,0% în săptămâna 12 până la 57,9% în săptămâna 52.

Studiul START

Efectul cremei Aklied asupra cicatricilor acneice în timpul tratamentului acneei vulgare a fost investigat în cadrul studiului START. Studiul START este un studiu multicentric, randomizat, dublu-

orb, controlat cu vehicul, folosind comparație intra-individuală (jumătatea dreaptă a feței comparativ cu jumătatea stângă a feței) care evaluează numărul cicatricilor atroifice pe parcursul a 24 de săptămâni de tratament.

Studiul START a fost alcătuit în principal din subiecți cu acnee moderată la momentul inițial (peste 90% dintre subiecți cu scor IGA de 3). Cei 121 de subiecți înrolați în studiu au prezentat cicatrici atroifice provocate de acnee cu severitate în cea mai mare parte ușoară și moderată, pe ambele jumătăți ale feței, conform Evaluării Globale a Investigatorilor.

Vârsta medie pentru toți subiecții a fost de 22 de ani (cu un minim de 17 ani și un maxim de 34 de ani). Majoritatea subiecților (102 [84,3%]) au fost adulți (≥ 18 ani), femei (88 [72,7%] subiecți), albi (97 [80,2%] și non-Hispanic sau Latino (95 [78,5%]).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea absolută față de valoarea inițială a numărului total de cicatrici de acnee atrofică pe jumătate de față în Săptămâna 24. Numărul total de cicatrici atroifice de acnee a scăzut semnificativ cu Akliel comparativ cu vehiculul (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7: Modificarea față de valoarea inițială a numărului total de cicatrici de acnee atrofică în săptămâna 24 prin imputarea datelor lipsă utilizând imputarea multiplă sub ipoteza de lipsă la întâmplare (populația ITT)

Akliel (N=121)		Vehicul (N=121)		Diferența de tratament (N=121)		
Linia de bază medie Numărul cicatricilor	Schimbare medie de la valoarea inițială	Linia de bază medie Numărul cicatricilor	Schimbare medie de la valoarea inițială	Media (SE) diferenței de modificare față de valoarea inițială	95% Interval de încredere	Valoarea p
11,4	-5,9	11,6	-2,7	-3,2 (0,60)	-4,4, -2,0	<0,0001

Statisticile descriptive au arătat că trifarotenul a avut performanțe numerice mai bune în cazul cicatricilor atroifice de 2-4 mm comparativ cu cele de >4 mm.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția trifarotenului din Akliel cremă a fost evaluată la subiecți adulți și copii și adolescenți (vârsta 10-17 ani) cu acnee vulgară. Subiecții au fost tratați o dată pe zi, timp de 30 de zile cu doza de Akliel 2 grame/zi aplicată pe față, umeri, piept și partea de sus a spatelui.

În general, valorile expunerii sistemice au fost scăzute și au fost similare la adulți și copii și adolescenți.

După 4 săptămâni de tratament, șapte din nouăsprezece (37%) subiecți adulți au prezentat valori cuantificabile ale concentrațiilor plasmatice de trifaroten. C_{max} a variat de la sub limita de cuantificare ($LoQ < 5$ pg/ml) până la 10 pg/ml și $ASC R_{0-24ore}$ a fost în intervalul de la 75 la 104 pg x oră/ml.

Trei din cei șaptesprezece (18%) subiecți copii și adolescenți au prezentat expunere sistemică cuantificabilă. C_{max} a variat de la sub limita de cuantificare ($LoQ < 5$ pg/ml) până la 9 pg/ml și $ASC R_{0-24ore}$ a fost în intervalul de la 89 la 106 pg x oră/ml.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost atinse atât la subiecții adulți, cât și la subiecții copii și adolescenți, după 2 săptămâni de administrare topică. Nu se anticipează acumularea medicamentului în urma utilizării de lungă durată.

Distribuție

Trifaroten penetrează pielea, cu o distribuție exponențială din stratul cornean în epiderm și derm.

Un studiu *in vitro* a demonstrat că trifarotenul se leagă de proteinele plasmatice într-o proporție mai mare de 99,9%. Nu a fost observată nicio legare semnificativă a trifarotenului de eritrocite.

Metabolizare

Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani și enzime CYP450 recombinante au demonstrat că trifarotenul este metabolizat în principal de CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 și într-o măsură mai mică de CYP2B6.

Potențial de interacțiune farmacocinetică a medicamentului

Studiile *in vitro* arată că Aklief cremă, la concentrațiile sistemice atinse după administrarea topică, nu a inhibat izoenzimele citocromului CYP450: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4 și nu a indus CYP1A2, 2B6 sau 3A4.

Studiile *in vitro* au arătat că Aklief cremă, la concentrațiile sistemice atinse după administrarea topică, nu a inhibat transportorii de captare MATE, OATP, OAT sau OCT sau transportorii de eflux BCRP, PgP, BSEP sau MPR.

5.3 Date preclinice de siguranță

Notă: multipli expunerii la animale față de expunerea sistemică la om au fost calculați pe baza comparațiilor ariilor de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC), baza de calcul fiind o doză de 2 g de Aklief cremă administrată topic la om, o dată pe zi.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind siguranța, toxicitatea după doze repetate administrate oral, genotoxicitatea sau potențialul carcinogen.

În studiile privind toxicitatea dermică după doze repetate efectuate la porci de rasă pitică, timp de până la 9 luni, expunerea sistemică la trifaroten a fost foarte scăzută, în general sub limita de cuantificare. Nu au existat efecte sistemice, iar singura constatare semnificativă a fost iritația cutanată reversibilă la nivelul locurilor de aplicare.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale, administrarea orală de trifaroten la femele gestante de șobolan și iepure în timpul organogenezei a fost teratogenă și embriotoxică la expuneri (ASC) care au fost de 1614 până la 18245 ori și de la 800 până la 4622 de ori mai mari decât cele observate la om la doza maximă recomandată (DMRO) de 2 g.

Trifarotenul nu a fost teratogen la șoareci și iepuri la expuneri sistemice de 534 și respectiv de 98 de ori mai mari decât cele observate la om.

Trifarotenul nu a avut niciun efect asupra dezvoltării pre- și post-natale la șobolan, până la cele mai mari doze testate, corespunzătoare unor expuneri sistemice (ASC) de 595 până la 1877 de ori mai mari decât cele observate la om.

Trifarotenul nu a demonstrat niciun efect advers asupra fertilității la șobolan în urma administrării orale de doze care au determinat expuneri de aproximativ 1754 (masculi) și 1877 (femele) de ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării dozei de 2 g la om. Cu toate acestea, după administrarea orală la câini, *degenerarea celulelor germinale* cu celule germinale picnotice/apoptotice a fost evidentă de la cea mai scăzută doză testată de 0,2 mg/kg/zi, corespunzătoare unei expuneri sistemice de 1170 de ori mai mare decât cea observată la om. De asemenea, toate animalele cu acest rezultat au prezentat și *hipospermatogeneză și reziduuri epididimale*. Efectele nu au dispărut complet după 8 săptămâni, sugerând un efect extins și posibil cronic. Deoarece toate aceste efecte au fost observate și la cea mai scăzută doză testată, relevanța rezultatelor pentru doze mai scăzute nu este cunoscută. Studiul administrării orale la șobolan a demonstrat că trifarotenul și/sau metaboliții săi se excretă în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alantoină

Simulgel 600 PHA (copolimer de acrilamidă și sodiu acriloldimetiltaurat, izohexadecan, polisorbitat 80, sorbitan oleat)

Ciclometiconă

Etanol

Fenoxietanol

Propilenglicol (E1520)

Trigliceride cu lanț mediu

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Dupa prima deschidere: a se utiliza în decurs de 6 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[Tub]

[5 g]

Tuburi laminate, de culoare albă, din polietilenă de joasă densitate (PEJD)/aluminiu (Al)/polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu cap de culoare albă din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) și capac alb din polipropilenă (PP).

[Recipient multidoză cu pompă pentru împiedicarea pătrunderii aerului]

[15g; 30g; 75g]

Recipient pentru împiedicarea pătrunderii aerului din polipropilenă (PP)/ polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), închis cu o pompă din polipropilenă (PP) albă și un capac din polipropilenă (PP) alb.

Mărimi de ambalaj: 1 tub de 5 g; 1 flacon de 15, 30 sau 75 g.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Galderma International

Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin, La Défense 4, LA DEFENSE CEDEX 92927

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15842/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2021

Reînnoirea autorizației: Februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025