

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

Aklief, 50 mikrogramów/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram kremu zawiera 50 mikrogramów trifarotenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden gram kremu zawiera 300 mg glikolu propylenowego (E1520) i 50 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

Biały, jednorodny krem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Aklief jest wskazany do stosowania w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego (*Acne vulgaris*) twarzy i (lub) tułowia, u pacjentów w wieku od 12 lat i starszych, w przypadku występowania licznych zaskórników, grudek i krost.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Cienką warstwę kremu Aklief nanosić na chorobowo zmienione miejsca na skórze twarzy i (lub) tułowia raz na dobę, wieczorem, na umytą i osuszoną skórę.

Zaleca się, aby lekarz ocenił poprawę stanu klinicznego pacjenta po trzech miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aklief u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego Aklief u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Akliet u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania na skórę.

Przed pierwszym użyciem należy kilka razy nacisnąć pompkę dozującą (maksymalnie 10 razy), aż do pojawienia się niewielkiej ilości kremu. Tak przygotowana pompka jest gotowa do użycia.

Cienką warstwę kremu Akliet należy nanosić na chorobowo zmienione miejsca na twarzy (czoło, nos, podbródek, prawy i lewy policzek) oraz na wszystkie chorobowo zmienione miejsca na tułowie, raz na dobę, wieczorem, na umytą i osuszoną skórę:

- Jedna doza powinna wystarczyć na pokrycie twarzy (np. czoła, policzków, nosa i brody).
- Dwie dozy powinny wystarczyć na pokrycie górnej części tułowia (np. górnej części pleców, ramion i klatki piersiowej). Można zastosować dodatkową dawkę, jeśli trądzik występuje także w środkowym i dolnym obszarze pleców.

Należy unikać kontaktu z oczami, powiekami, ustami i błonami śluzowymi. Po zastosowaniu produktu leczniczego należy umyć ręce.

Od czasu rozpoczęcia leczenia, w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, zaleca się stosowanie preparatu nawilżającego, zapewniając jednocześnie odpowiedni czas na wyschnięcie skóry przed i po nałożeniu produktu leczniczego Akliet.

4.3 Przeciwwskazania

- Cięża (patrz punkt 4.6)
- Kobiety planujące zajście w ciążę
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania produktu leczniczego Akliet może wystąpić rumień, łuszczenie się skóry, suchość oraz klucie i (lub) pieczenie skóry (patrz punkt 4.8). Aby ograniczyć ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych, od czasu rozpoczęcia leczenia - w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta - zaleca się zastosowanie preparatu nawilżającego, a w razie potrzeby zmniejszenie częstości stosowania produktu leczniczego Akliet lub tymczasowe przerwanie jego stosowania. Jeżeli, pomimo zastosowania środków łagodzących, nasilone działania niepożądane utrzymują się, leczenie można przerwać.

Produktu leczniczego Akliet nie należy stosować na rany, otarcia, skórę z wypryskiem ani na oparzenia słoneczne.

Podobnie jak w przypadku innych retinoidów, na skórze leczonej produktem leczniczym Akliet należy unikać wykonywania zabiegów depilacji metodą woskowania.

W razie pojawienia się reakcji wskazującej na uczulenie na którykolwiek składnik produktu leczniczego Akliet, należy przerwać jego stosowanie.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Akliet z kosmetykami lub produktami leczniczymi przeciwtrądzikowymi o działaniu złuszcającym, podrażniającym lub wysuszającym, ze względu na możliwość sumowania się działania drażniącego.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Akliet z oczami, powiekami, ustami oraz błonami śluzowymi. Jeśli produkt leczniczy dostanie się do oka, należy natychmiast przemyć je dużą ilością letniej wody.

Podczas leczenia należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne, nie należy korzystać z solarium oraz nie należy stosować fototerapii. W przypadku, gdy nie można uniknąć ekspozycji na światło słoneczne, na leczonych obszarach skóry, zaleca się stosowanie wodoodpornego produktu, zawierającego filtr przeciwsłoneczny z szerokim spektrum, którego współczynnik ochrony przeciwsłonecznej (*ang. SPF – Sun Protection Factor*) wynosi co najmniej 30, oraz odzieży ochronnej.

Produkt leczniczy Akliet zawiera glikol propylenowy (E1520), który może powodować podrażnienie skóry.

Ten produkt leczniczy zawiera także 50 mg alkoholu (etanolu) w każdym gramie co jest równoważne 5% w/w. Może powodować pieczenie uszkodzonej skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ kremu Akliet na inne produkty lecznicze

Badanie kliniczne dotyczące interakcji pomiędzy produktami leczniczymi wykazało, że miejscowe stosowanie trifarotenu nie wpływa na stężenia we krwi, podawanych doustnie, hormonalnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu).

Wpływ innych produktów leczniczych na krem Akliet

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji, które oceniłyby wpływ innych produktów leczniczych na stężenie ogólnoustrojowe trifarotenu (patrz punkt 5.2).

Brak danych dotyczących potencjalnych interakcji *farmakodynamicznych* trifarotenu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Akliet z kosmetykami lub produktami leczniczymi przeciwtrądzikowymi o działaniu złuszcającym, podrażniającym lub wysuszającym, ze względu na możliwość sumowania się działania drażniącego (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Retinoidy stosowane doustnie mają związek z występowaniem wad wrodzonych. Retinoidy do stosowania miejscowego, jeśli są stosowane zgodnie z zaleceniami, ogólnie są uznawane za powodujące małą ekspozycję układową, ze względu na minimalne wchłanianie przezskórne. Mogą jednak wystąpić indywidualne okoliczności (jak np. uszkodzona skóra, przedawkowanie), które przyczynią się do zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej.

Ciąża

Akliet jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3) do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet planujących zajście w ciążę.

Badania na zwierzętach, w których podawano trifaroten doustnie, wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję w przypadku dużej ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 5.3).

Jeśli produkt leczniczy Akliet jest stosowany w trakcie ciąży lub jeśli podczas stosowania tego produktu leczniczego pacjentka zajdzie w ciążę, leczenie tym produktem leczniczym musi zostać przerwane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trifaroten lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie trifarotenu lub jego metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć, zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Decyzję, o zaprzestaniu karmienia piersią lub o zaprzestaniu i (lub) czasowym wstrzymaniu leczenia produktem leczniczym Akliet, należy podjąć po uwzględnieniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia trifarotenenem dla kobiety.

W okresie karmienia piersią, aby uniknąć ryzyka połknięcia i (lub) narażenia dziecka na kontakt z produktem leczniczym Akliel, nie należy go nakładać na klatkę piersiową lub piersi.

Płodność

Nie przeprowadzono badań z udziałem ludzi dotyczących wpływu produktu leczniczego Akliel na płodność.

Nie stwierdzono wpływu trifarotenu podawanego doustnie na płodność w badaniach dotyczących jego wpływu na reprodukcję u szczurów. Po doustnym podaniu trifarotenu psom zaobserwowano jednak *zwyrodnienie komórek zarodkowych* (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Miejscowe reakcje skórne (takie jak, rumień, złuszczenie się skóry, przesuszenie oraz uczucie klucia / pieczenia skóry) zebrano oddzielnie od innych zdarzeń niepożądanych, jako kryterium tolerancji miejscowej. Wyżej wymienione reakcje skórne występowały bardzo często i na skórze twarzy miały nasilenie łagodne, umiarkowane lub ciężkie, odpowiednio u 39%, 29,7% i 6,2% pacjentów. Na skórze tułowia u odpowiednio 32,9%, 18,9%, 5,2% pacjentów, wystąpiły reakcje o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim. Maksymalne nasilenie występowało zwykle w 1 tygodniu leczenia skóry twarzy oraz w 2 i 4 tygodniu leczenia dla skóry tułowia i zmniejszało się wraz z dalszym stosowaniem produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, opisanymi poniżej w Tabeli 1, są: podrażnienie w miejscu podania, świąd w miejscu podania i oparzenie słoneczne. Działania te występowały u 1,2% do 6,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Akliel w badaniach klinicznych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone w 12-tygodniowych badaniach klinicznych fazy 3, kontrolowanych podłożem, przeprowadzonych z udziałem 1220 pacjentów leczonych produktem leczniczym Akliel (dla których częstość w przypadku kremu Akliel była większa niż dla kremu z samym podłożem), przedstawiono w Tabeli 1.

Działania niepożądane zostały uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|-----------------------|--|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Często | Podrażnienie w miejscu podania Świąd w miejscu podania |
| | Niezbyt często | Ból w miejscu podania Suchość skóry w miejscu podania Odbarwienie skóry w miejscu podania Nadżerka skóry w miejscu podania Wysypka w miejscu podania Obrzęk w miejscu podania |
| | Rzadko | Rumień w miejscu podania |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|-----------------------|--|
| | | Pokrzywka w miejscu podania Pęcherzyki w miejscu podania |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Często | Oparzenie słoneczne |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Niezbyt często | Podrażnienie skóry Trądzik Alergiczne zapalenie skóry Rumień |
| | Rzadko | Wyprysk asteatyczny Łojotokowe zapalenie skóry Uczucie pieczenia skóry Pękanie skóry Nadmierna pigmentacja skóry |
| Zaburzenia oka | Rzadko | Złuszczenie powiek Obrzęk powiek |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Rzadko | Zapalenie czerwieni warg |
| Zaburzenia naczyniowe | Rzadko | Zaczerwienienie |

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Produkt leczniczy Aklief jest przeznaczony wyłącznie do stosowania na skórę raz na dobę.

Nadmierne stosowanie produktu leczniczego Aklief nie poprawia ani nie przyspiesza wyników leczenia, może natomiast spowodować wystąpienie zaczerwienienia, łuszczenia się i dyskomfortu skóry. W takim wypadku należy przerwać stosowanie produktu leczniczego do czasu, aż stan skóry ulegnie poprawie.

W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Przewlekłe doustne przyjmowanie produktu leczniczego może powodować wystąpienie takich samych działań niepożądanych, jak w przypadku nadmiernego doustnego przyjmowania witaminy A.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Retinoidy stosowane miejscowo w leczeniu trądziku, kod ATC: D10AD06

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Akliet zawiera w jednym gramie 50 mikrogramów (mcg/g) (w/w) trifarotenu, który jest stabilną chemicznie pochodną kwasu terfenylowego o aktywności podobnej do retinoidu.

Trifaroten jest silnym agonistą receptora kwasu retinowego γ – RAR γ (ang. *RAR γ - retinoic acid receptor γ*), charakteryzującym się dużą selektywnością wobec tego receptora względem receptorów RAR α i RAR β [odpowiednio 50- i 8-krotnie, bez aktywności względem receptora retinoidowego X - RXR (ang. *RXR - retinoic X receptor*)].

Ponadto trifaroten moduluje geny docelowe retinoidów (procesy różnicowania i zapalne) w unieśmiertelnionych keratynocytach i zrekonstruowanym naskórku.

Działanie farmakodynamiczne

Trifaroten wykazał, w modelu Rhino-mouse, silne działanie komedolityczne ze zmniejszeniem liczby zaskórników i znacznym zwiększeniem grubości naskórka. W tym modelu trifaroten wykazał taki sam efekt komedolityczny jak inne znane retinoidy, przy około 10-krotnie mniejszej dawce.

Trifaroten wykazuje również działanie przeciwzapalne i depigmentacyjne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ocenę produktu leczniczego Akliet, stosowanego raz na dobę wieczorem przez 12 tygodni, przeprowadzono w dwóch, randomizowanych, wieloośrodkowych, kontrolowanych podłożem badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych; badania te były zaprojektowane w taki sam sposób. W badaniach tych uczestniczyło łącznie 2420 pacjentów w wieku 9 lat i starszych, z trądzikiem pospolitym na skórze twarzy i tułowia o nasileniu umiarkowanym.

Stopień nasilenia trądziku oceniano za pomocą 5-stopniowej skali ogólnej oceny przez badacza (ang. *IGA - Investigator's Global Assessment*) dla skóry twarzy oraz ogólnej oceny przez lekarza (ang. *PGA - Physician's Global Assessment*) dla skóry tułowia, gdzie trądzik pospolity o nasileniu umiarkowanym zdefiniowano jako 3. stopień skali (Tabela 2).

Tabela 2 Skala ogólnej oceny przez badacza i skala ogólnej oceny przez lekarza

| | | |
|---|-----------------------------------|---|
| 0 | Całkowite ustąpienie zmian | Skóra wolna od zmian zapalnych i niezapalnych. |
| 1 | Prawie całkowite ustąpienie zmian | Nieliczne rozproszone zaskórники i nieliczne grudki. |
| 2 | Zmiany łagodne | Stan łatwy do rozpoznania; zajęta jest mniej niż połowa powierzchni. Niewiele zaskórników oraz niewiele grudek i krost. |
| 3 | Zmiany umiarkowane | Zajęta jest więcej niż połowa powierzchni. Wiele zaskórników, grudek i krostek. Jedna zmiana guzkowata może być obecna. |
| 4 | Zmiany ciężkie | Cała powierzchnia jest zajęta. Skóra jest pokryta zaskórnikami, licznymi grulkami i krostkami. Kilka zmian guzkowatych może być obecnych. |

W obu podstawowych badaniach były trzy identyczne, równorzędne, pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności: 1) wskaźniki powodzenia określone na podstawie ocen IGA i PGA (odsetek pacjentów z „całkowitym ustąpieniem zmian” lub „prawie całkowitym ustąpieniem zmian”, z poprawą o co najmniej dwa stopnie od wartości wyjściowej) oraz bezwzględna zmiana i procentowa zmiana liczby zmian 2) zapalnych i 3) niezapalnych w 12 tygodniu leczenia względem wartości wyjściowej.

Ogółem 87% pacjentów było rasy białej, a 55% stanowiły kobiety. Trzydziestu czterech pacjentów (1,4%) było w wieku od 9 do 11 lat, 1128 (47%) pacjentów było w wieku od 12 do 17 lat, a 1258 (52%) pacjentów było w wieku 18 lat i starszych. U wszystkich pacjentów występował trądzik pospolity o nasileniu umiarkowanym na skórze twarzy i u 99% pacjentów na skórze tułowia. Wyjściowo u pacjentów było obecnych od 7 do 200 (średnio 36) zmian zapalnych na twarzy i od 0 do

220 (średnio 38) na tułowi. Dodatkowo pacjenci mieli 21 do 305 (średnio 52) zmian niezapalnych na twarzy i od 0 do 260 (średnio 46) na tułowi.

Wskaźniki powodzenia IGA i PGA, średnie bezwzględne i procentowe zmniejszenie liczby zmian trądzikowych od wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia przedstawiono w poniższych tabelach:

Tabela 3 Poprawa stanu trądziku na skórze twarzy w ogólnej ocenie przez badacza i zmiana liczby zmian w 12 tygodniu leczenia (ITT; MI) *

| Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności | Badanie 18251 | | Badanie 18252 | |
|---|---------------------------------------|-----------------------|--|-----------------------|
| | Aklief krem | Krem z samym podłożem | Aklief krem | Krem z samym podłożem |
| | N= 612 | N= 596 | N= 602 | N=610 |
| IGA Wskaźnik powodzenia (%) Poprawa o minimum 2 stopnie i wskaźnik IGA “całkowite” (0) lub “prawie całkowite” (1) ustąpienie zmian. | 29,4 | 19,5 | 42,3 | 25,7 |
| Różnica procentowa w porównaniu do podłoża (95% CI) | 9,8 (4,8, 14,8) <i>p</i> < 0,001 | - | 16,6 (11,3, 22,0) <i>p</i> < 0,001 | - |
| Zmiany zapalne | | | | |
| Średnia bezwzględna zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej | | | | |
| Średnia (SE)** | -19,0 (0,50) | -15,4 (0,51) | -24,2 (0,51) | -18,7 (0,51) |
| Średnia zmiana w porównaniu do podłoża (95% CI)** | -3,6 (-4,9, -2,2) <i>p</i> < 0,001 | - | -5,6 (-6,9, -4,3) <i>p</i> < 0,001 | - |
| Średnia zmiana procentowa w porównaniu do wartości wyjściowej (%) | | | | |
| Średnia (SE) | 15,7 (0,52) | 19,3 (0,64) | 12,0 (0,51) | 17,6 (0,58) |
| Średnia zmiana procentowa w porównaniu do wartości wyjściowej | -54,4 <i>p</i> < 0,001 vs. podłoże | -44,8 | -66,2 <i>p</i> < 0,001 vs. podłoże | -51,2 |
| Zmiany niezapalne | | | | |
| Średnia bezwzględna zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej | | | | |
| Średnia (SE)** | -25,0 (0,87) | -17,9 (0,87) | -30,1 (0,71) | -21,6 (0,71) |
| Średnia zmiana w porównaniu do podłoża (95% CI)** | -7,1 (-9,4, -4,8) <i>p</i> < 0,001 | - | -8,5 (-10,3, -6,6) <i>p</i> < 0,001 | - |
| Średnia zmiana procentowa w porównaniu do wartości wyjściowej (%) | | | | |
| Średnia (SE) | 28,0 (1,08) | 34,5 (1,22) | 20,6 (0,71) | 28,9 (0,97) |
| Średnia zmiana procentowa w porównaniu do wartości wyjściowej | -49,7 <i>p</i> < 0,001 vs. podłoże | -35,7 | -57,7 <i>p</i> < 0,001 vs. podłoże | -43,9 |

(ITT; MI) *: ITT= populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT - intent-to-treat); MI= imputacja wielokrotna (ang. MI – Multiple Imputation);

**Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

Tabela 4 Poprawa stanu trądziku na skórze tułowia w ogólnej ocenie przez lekarza i zmiana liczby zmian w 12 tygodniu leczenia (ITT; MI) *

| Drugorzędowe punkty końcowe | Badanie 18251 | | Badanie 18252 | |
|---|--|--------------------------|--|--------------------------|
| | Aklief krem N= 600 | Krem z podłożem N=585 | Aklief krem N= 598 | Krem z podłożem N=609 |
| PGA Wskaźnik powodzenia (%) Poprawa o minimum 2 stopnie i wskaźnik PGA “całkowite” (0) lub “prawie całkowite” (1) ustąpienie zmian. | 35,7 | 25,0 | 42,6 | 29,9 |
| Różnica procentowa w porównaniu do podłoża (95% CI) | 10,7 (5,4, 16,1) $p < 0,001$ | - | 12,7 (7,2, 18,2) $p < 0,001$ | - |
| Zmiany zapalne | | | | |
| Średnia bezwzględna zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej | | | | |
| Średnia (SE)** | -21,4 (0,54) | -18,8 (0,55) | -25,5 (0,59) | -19,8 (0,58) |
| Średnia zmiana w porównaniu do podłoża (95% CI)** | -2,5 (-4,0, -1,1) $p < 0,001$ | - | -5,7 (-7,2, -4,2) $p < 0,001$ | - |
| Średnia zmiana procentowa w porównaniu do wartości wyjściowej (%) | | | | |
| Średnia (SE) | 15,9 (0,60) | 17,9 (0,64) | 13,5 (0,57) | 18,8 (0,71) |
| Średnia zmiana procentowa w porównaniu do wartości wyjściowej | -57,4 $p < 0,001$ <i>vs. podłoże</i> | -50,0 | -65,4 $p < 0,001$ vs. <i>podłoże</i> | -51,1 |
| Zmiany niezapalne | | | | |
| Średnia bezwzględna zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej | | | | |
| Średnia (SE)** | -21,9 (0,93) | -17,8 (0,94) | -25,9 (0,67) | -20,8 (0,66) |
| Średnia zmiana w porównaniu do podłoża (95% CI)** | -4,1 (-6,6, -1,7) $p = 0,001$ | - | -5,0 (-6,8, -3,3) $p < 0,001$ | - |
| Średnia zmiana procentowa w porównaniu do wartości wyjściowej (%) | | | | |
| Średnia (SE) | 24,5 (1,01) | 29,4 (1,17) | 20,5 (0,78) | 24,5 (0,77) |
| Średnia zmiana procentowa w porównaniu do wartości wyjściowej | -49,1 $p < 0,001$ <i>vs. podłoże</i> | -40,3 | -55,2 $p < 0,001$ vs. <i>podłoże</i> | -45,1 |

(ITT; MI) *: ITT= populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*ang. ITT - intent-to-treat*); MI= imputacja wielokrotna (*ang. MI – Multiple Imputation*);

**Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

Dzieci

Grupa wiekowa 9 do 11 lat: W badaniach 3 fazy łącznie wzięło udział tylko 34 dzieci, przy czym 19 dzieci wzięło udział w badaniu 18251 a 15 w badaniu 18252. Liczba pacjentów w tej grupie wiekowej była zbyt mała aby udowodnić skuteczność.

Grupa wiekowa 12 do 17 lat: Przeprowadzono badania 3 fazy z udziałem łącznie 1128 dzieci, w wieku od 12 do 17 lat, z trądzikiem pospolitym o nasileniu umiarkowanym, przy czym 573 dzieci wzięło udział w badaniu 18251 a 555 w badaniu 18252.

Wskaźniki powodzenia IGA i PGA, średnie bezwzględne i procentowe zmniejszenie liczby zmian trądzikowych od wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia przedstawiono w poniższych tabelach:

Tabela 5 **Poprawa stanu trądziku na skórze twarzy w ogólnej ocenie przez badacza i zmiana liczby zmian w 12 tygodniu leczenia w grupie wiekowej 12 do 17 lat (ITT; MI) ***

| Pierwszorzędowe punkty końcowe | Badanie 18251 | | Badanie 18252 | |
|---|---------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Aklief krem | Krem z samym podłożem | Aklief krem | Krem z samym podłożem |
| | (n= 304) | (n= 269) | (n= 267) | (n= 288) |
| IGA Wskaźnik powodzenia (%) Poprawa o minimum 2 stopnie i wskaźnik IGA “całkowite” (0) lub “prawie całkowite” (1) ustąpienie zmian. | 25,6 | 14,7 | 35,8 | 20,4 |
| Różnica procentowa w porównaniu do podłoża (95% CI) | 10,9 (4,3, 17,6) p < 0,001 | - | 15,4 (7,9, 23,0) p < 0,001 | - |
| Zmiany zapalne Średnia bezwzględna zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej | -18,7 | -14,8 | -24,0 | -18,7 |
| Średnia zmiana w porównaniu do podłoża (95% CI) | -3,8 (-6,5, -1,2) p < 0,001 | - | -5,3 (-8,1, -2,6) p < 0,001 | - |
| Zmiany niezapalne Średnia bezwzględna zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej | -26,5 | -16,8 | -33,8 | -22,8 |
| Średnia zmiana w porównaniu do podłoża (95% CI) | -9,6 (-13,8, -5,4) p < 0,001 | - | -11,0 (-15,2, -6,8) p < 0,001 | - |

(ITT; MI) *: ITT= populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*ang. ITT - intent-to-treat*); MI= imputacja wielokrotna (*ang. MI – Multiple Imputation*);

Tabela 6 **Poprawa stanu trądziku na skórze tułowia w ogólnej ocenie przez lekarza i zmiana liczby zmian w 12 tygodniu leczenia w grupie wiekowej 12 do 17 lat (ITT; MI) ***

| Drugorzędowe punkty końcowe | Badanie 18251 | | Badanie 18252 | |
|---|---------------|-----------------------|---------------|-----------------------|
| | Aklief krem | Krem z samym podłożem | Aklief krem | Krem z samym podłożem |
| | (n= 302) | (n= 269) | (n= 267) | (n= 288) |
| PGA Wskaźnik powodzenia (%) Poprawa o minimum 2 stopnie i wskaźnik PGA “całkowite” (0) lub “prawie całkowite” (1) ustąpienie zmian. | 31,8 | 21,0 | 38,7 | 25,8 |

| Drugorzędowe punkty końcowe | Badanie 18251 | | Badanie 18252 | |
|--|--------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|
| | Aklief krem | Krem z samym podłożem | Aklief krem | Krem z samym podłożem |
| | (n= 302) | (n= 269) | (n= 267) | (n= 288) |
| Różnica procentowa w porównaniu do podłoża (95% CI) | 10,8 (3,5, 18,1) p < 0,001 | - | 12,9 (5,0, 20,8) p < 0,001 | - |
| Zmiany zapalne Średnia bezwzględna zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej | -21,4 | -18,0 | -25,4 | -19,2 |
| Średnia zmiana w porównaniu do podłoża (95% CI) | -3,4 (-6,3, -0,5) p < 0,001 | - | -6,2 (-9,2, -3,3) p < 0,001 | - |
| Zmiany niezapalne Średnia bezwzględna zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej | -22,2 | -17,2 | -25,7 | -20,1 |
| Średnia zmiana w porównaniu do podłoża (95% CI) | -5,0 (-9,1, -0,8) p < 0,001 | - | -5,7 (-9,1, -2,2) p < 0,001 | - |

(ITT; MI) *: ITT= populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*ang. ITT - intent-to-treat*); MI= imputacja wielokrotna (*ang. MI – Multiple Imputation*);

Skuteczność długotrwała

W otwartym, trwającym rok badaniu bezpieczeństwa o nazwie „**Study 3**”, z udziałem 453 pacjentów w wieku 9 lat i starszych, z umiarkowanym trądzikiem pospolitym na skórze twarzy i tułowia, krem Aklief wykazał klinicznie znaczącą poprawę poprzez wzrost wartości wskaźników powodzenia IGA i PGA:

- z 26,6% podczas wizyty w 12 tygodniu leczenia do 65,1% podczas wizyty w 52 tygodniu dla skóry twarzy
- z 38,6% podczas wizyty w 12 tygodniu leczenia do 66,9% podczas wizyty w 52 tygodniu dla skóry tułowia.

Wskaźniki powodzenia IGA i PGA dla tego samego pacjenta wzrosły z 22,0% w 12 tygodniu leczenia do 57,9% w 52 tygodniu leczenia.

Badanie START

Działanie kremu Aklief na blizny potrądzikowe podczas leczenia trądziku pospolitego zostało zbadane w badaniu START. Badanie START to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane podłożem badanie z zastosowaniem porównania wewnątrzosobniczego (prawa połowa twarzy w porównaniu z lewą połową twarzy) oceniające liczbę zanikowych blizn potrądzikowych w ciągu 24 tygodni leczenia.

Badanie START obejmowało głównie uczestników z umiarkowanym trądzikiem na początku badania (ponad 90% uczestników z wynikiem IGA 3). U 121 uczestników badania nasilenie zanikowych blizn potrądzikowych było w większości łagodne i umiarkowane na obu połowach twarzy według ogólnej oceny blizn dokonanej przez badacza (*ang. Scar Global Assessment*).

Mediana wieku wszystkich badanych wynosiła 22 lata (przy minimalnym wieku 17 lat, maksymalnym wieku 34 lat). Większość badanych (102 [84,3%]) były to osoby dorosłe (≥ 18 lat), kobiety (88 [72,7%] badanych), rasy białej (97 [80,2%]) i innej niż populacja hiszpańska bądź latynoska (95 [78,5%]).

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była bezwzględna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej całkowitej liczby zanikowych blizn potrądzikowych na połowie twarzy w 24. tygodniu. Całkowita liczba zanikowych blizn potrądzikowych znacząco się zmniejszyła po stosowaniu produktu leczniczego Aklief w porównaniu do podłoża (patrz Tabela 7).

Tabela 7: Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej całkowitej liczby zanikowych blizn potrądzikowych w 24. tygodniu po uwzględnieniu brakujących danych przy użyciu wielokrotnej imputacji przy założeniu losowego braku danych (populacja ITT)

| Akliel (N=121) | | Podłoże (N=121) | | Różnica terapeutyczna (N=121) | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---|-----------------------|-----------|
| Średnia wyjściowa liczba blizn | Średnia zmiana od wartości wyjściowej | Średnia wyjściowa liczba blizn | Średnia zmiana od wartości wyjściowej | Średnia (SE) różnica w zmianie od wartości wyjściowej | 95% przedział ufności | wartość-p |
| 11,4 | -5,9 | 11,6 | -2,7 | -3,2 (0,60) | 4,4 -2,0 | <0,0001 |

Statystyki opisowe wykazały, że liczbowo trifaroten działał lepiej w przypadku blizn zanikowych o wielkości 2-4 mm w porównaniu z bliznami zanikowymi >4 mm.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie trifarotenu z kremu Akliel oceniano w badaniu z udziałem pacjentów dorosłych i dzieci (w wieku 10-17 lat) z trądzikiem pospolitym. Pacjentom nakładano około 2 g kremu Akliel raz na dobę przez okres 30 dni na twarz, ramiona, klatkę piersiową i górną część pleców.

Ogólnie poziomy ogólnoustrojowej ekspozycji były niskie i podobne wśród osób dorosłych i populacji pediatrycznej.

Po 4 tygodniach leczenia, u siedmiu z dziewiętnastu (37%) dorosłych pacjentów stwierdzono mierzalne stężenia trifarotenu w osoczu. C_{max} mieściło się w zakresie od poniżej granicy oznaczalności (ang. *LOQ - limit of quantification*,) <5 pg/mL do 10 pg/mL, a AUC_{0-24h} wahało się od 75 do 104 pg.hr/mL.

Trzech z siedemnastu (18%) pacjentów pediatrycznych wykazało mierzalną ekspozycję ogólnoustrojową. C_{max} mieściło się w zakresie od poniżej granicy oznaczalności (ang. *LOQ - limit of quantification*,) <5 pg/mL do 9 pg/mL, a AUC_{0-24h} wahało się od 89 do 106 pg.hr/mL.

Stan stacjonarny uzyskano zarówno u dorosłych, jak i u dzieci po 2 tygodniach stosowania miejscowego. W przypadku długotrwałego stosowania nie przewiduje się kumulacji leku.

Dystrybucja

Trifaroten wnika w głąb skóry zgodnie z rozkładem wykładniczym od warstwy rogowej naskórka do naskórka i skóry właściwej.

W badaniu *in vitro* wykazano, że trifaroten jest w ponad 99,9% związany z białkami osocza. Nie zaobserwowano znaczącego wiązania trifarotenu z erytrocytami.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej i rekombinowanych enzymów CYP450 wykazano, że trifaroten jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8, a w mniejszym stopniu przez CYP2B6.

Potencjalne interakcje farmakokinetyczne

Badania *in vitro* wykazały, że krem Akliel w stężeniach osiągniętych ogólnoustrojowo po podaniu miejscowym nie hamował izoenzymów cytochromu P450 (CYP450) takich jak: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 i nie indukował CYP1A2, 2B6 ani 3A4.

Badania *in vitro* wykazały, że krem Akliel w stężeniach osiągniętych ogólnoustrojowo po podaniu miejscowym nie hamował transporterów wychwyty MATE, OATP, OAT lub OCT ani transporterów typu *efflux* BCRP, Pgp, BSEP lub MPR.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Uwaga: W badaniach na zwierzętach obliczenia wielokrotności ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi oparto na porównaniach pola pod krzywą (*ang. AUC - Area Under the Curve*) dla dawki 2 g kremu Akliet, stosowanej miejscowo raz na dobę u człowieka.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym na skórę prowadzonych przez okres do 9 miesięcy u świń miniaturowych, ogólnoustrojowa ekspozycja na trifaroten była bardzo niska, ogólnie poniżej granicy oznaczalności. Nie stwierdzono efektów ogólnoustrojowych, a jedynym godnym uwagi doniesieniem było odwracalne podrażnienie skóry w miejscach podania.

Badania reprodukcji u zwierząt wykazały, że doustne podawanie trifarotenu ciężarnym szczurom i królikom podczas organogenezy miało działanie teratogenne i embriotoksyczne przy ekspozycjach (AUC), które były 1614 do 18245 razy i 800 do 4622 razy większe niż u ludzi przy maksymalnej zalecanej dla ludzi dawce (*ang. MRHD - Maximum recommended human dose*) 2 g.

Trifaroten nie wykazywał działania teratogenne u szczurów i królików przy ekspozycji ogólnoustrojowej odpowiednio 534 i 98 raz większej niż ekspozycja obserwowana u ludzi.

Nie stwierdzono wpływu trifarotenu na rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów, aż do największych badanych dawek doustnych, które odpowiadały ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) od 595 do 1877 razy większej niż ekspozycja obserwowana u ludzi.

Trifaroten podawany doustnie szczurom nie wykazywał niekorzystnego wpływu na płodność przy ekspozycji około 1754 (samce) i 1877 (samice) razy większej niż dawka 2 g u ludzi. Jednak po doustnym podaniu psom degeneracja komórek zarodkowych z piknotycznymi/apoptotycznymi komórkami zarodkowymi była widoczna od poziomu najmniejszej badanej dawki 0,2 mg/kg mc./dobę, co odpowiada 1170 razy większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja obserwowana u ludzi. Wszystkie zwierzęta, u których wystąpiła degeneracja komórek germinalnych wykazywały również hipospermatogenezę i szczątki w najądrzach. Po 8 tygodniach nie odnotowano całkowitego ustąpienia opisanych wyżej objawów, co sugeruje przedłużone i prawdopodobnie przewlekłe działanie. Takie działania odnotowano również dla najmniejszych badanych dawek, dlatego ich znaczenie dla mniejszych dawek jest nieznane.

W badaniu po doustnym podaniu u szczurów wykazano, że trifaroten i (lub) powiązane metabolity przenikają do mleka matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alantoina

Simulgel 600 PHA (kopolimer akryloamidu i sodu akryloilodimetylotaurynianu, izohexadekan, polisorbata 80, sorbitanu oleinian)

Cyklometykon

Etanol 96%

Fenoksytanol

Glikol propylenowy (E1520)

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba

[5 g]

Tuba aluminiowa laminowana (LDPE/Aluminium/HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP).

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Pojemnik hermetyczny wielodawkowy z pompką

[15 g, 30 g, 75 g]

Biała hermetyczna butelka z polipropylenu (PP) / polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zamknięta białą pompką z polipropylenu (PP) i białą nasadką z polipropylenu (PP).

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań: 1 tuba zawierająca 5 g kremu; 1 pojemnik hermetyczny wielodawkowy z pompką zawierający 15 g, 30 g lub 75 g kremu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Galderma Polska Sp. z o.o.

ul. Puławska 145

02-715 Warszawa

Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25839

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-04-29

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2024-10-21

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

21.10.2024