

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlou identifikaci nových bezpečnostních informací. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky. Jak hlásit nežádoucí účinky viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aklief 50 mikrogramů/g krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram krému obsahuje trifarotenum 50 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden gram krému obsahuje 300 mg propylenglykolu (E1520) a 50 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém

Bílý homogenní krém

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aklief je indikován ke kožní léčbě *acne vulgaris* s přítomností četných komedonů, papul a pustul na obličeji a/nebo trupu u pacientů od 12 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tenká vrstva přípravku Aklief se aplikuje na postižené oblasti obličeje a/nebo trupu jednou denně, večer, na čistou a suchou kůži.

Doporučuje se, aby lékař po třech měsících léčby zhodnotil, zdali se stav pacienta kontinuálně zlepšuje.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Aklief u starších pacientů ve věku 65 let a starších nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin a jater

Přípravek Aklief nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Akliief u dětí mladších 12 let nebyly stanoveny.

Způsob podání

Pouze ke kožnímu podání.

Pumpička se před prvním použitím musí připravit tak, že se několikrát (maximálně do 10krát) zatlačí dolů, dokud se nevydá malé množství léku. Pumpička je nyní připravena k použití.

Tenká vrstva přípravku Akliief se aplikuje na postižené oblasti obličeje (čelo, nos, brada, pravá a levá tvář) a všechny postižené oblasti trupu jednou denně, večer, na čistou a suchou kůži:

- Jedno stlačení pumpičky by mělo stačit na celý obličej (tj. na čelo, tváře, nos a bradu).
- Dvě stlačení pumpičky mají postačovat na horní část trupu (tzn. na dosažitelnou horní část zad, ramena a hrud'). Jedno další stlačení pumpičky lze použít na střední a dolní část zad, pokud i tam je akné.

Pacienti mají být poučeni, aby se vyhnuli kontaktu s očima, víčky, rty a sliznicemi a po aplikaci léčivého přípravku si umyli ruce.

Od začátku léčby se podle potřeby doporučuje používání hydratačního přípravku, přičemž před a po aplikaci krému Akliief je nutno počkat dostatečně dlouho, až kůže oschne.

4.3 Kontraindikace

- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Ženy plánující těhotenství
- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při použití přípravku Akliief se může objevit erytém, olupování, suchost a pocit píchání/pálení (viz bod 4.8). Ke snížení rizika takových reakcí mají být pacienti poučeni, aby od začátku léčby používali hydratační přípravek a případně snížili frekvenci používání přípravku Akliief nebo dočasně pozastavili jeho používání. Pokud závažné reakce přetrvávají navzdory těmto opatřením, je nutné léčbu ukončit.

Přípravek se nemá aplikovat na řezné rány, odřeniny, ekzematickou nebo sluncem spálenou kůži.

Stejně jako u jiných retinoidů nemá být kůže ošetřená přípravkem Akliief depilována voskem.

Pokud dojde k reakci naznačující citlivost na kteroukoli složku přípravku, používání přípravku Akliief má být ukončeno. Je-li s léčivým přípravkem souběžně používána kosmetika nebo léky na akné s deskvamačními, iritačními nebo vysušujícími účinky, je třeba opatrnosti, protože mohou vyvolat aditivní iritační účinky.

Akliief nemá přijít do styku s očima, víčky, rty nebo sliznicemi. Pokud se přípravek dostane do očí, je třeba okamžitě a důkladně vypláchnout oči vlažnou teplou vodou.

Během léčby je třeba se vyhnout nadměrnému vystavení slunečnímu záření, včetně ozařování horským sluncem nebo fototerapie. Pokud nelze zabránit expozici, doporučuje se použít, voděodolný opalovací přípravek s ochranným faktorem SPF 30 nebo vyšším a ošetřená místa chránit oděvem.

Tento výrobek obsahuje propylenglykol (E1520), který může způsobit podráždění kůže. Akliief také obsahuje 50 mg alkoholu (ethanolu) v jednom gramu, což odpovídá 5 hm. %. Alkohol může na porušené kůži způsobit pocit pálení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek přípravek Akliet na jiné léčivé přípravky

Klinická studie lékových interakcí ukázala, že lokální aplikace trifarotenu neovlivnila cirkulující koncentrace hormonálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel) podávaných perorálně.

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Akliet

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí k posouzení účinků jiných léčiv na systémové hladiny trifarotenu (viz bod 5.2).

Nejsou k dispozici žádné údaje o farmakodynamickém interakčním potenciálu trifarotenu. Je třeba opatrnosti, pokud jsou s léčivým přípravkem souběžně používány kosmetické přípravky nebo léky na akné s deskvamačními, iritačními nebo vysušujícími účinky, protože mohou vyvolat aditivní iritační účinky (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

V souvislosti s perorálně podávanými retinoidy byl zjištěn výskyt vrozených vad. Při použití v souladu s preskripčními informacemi se předpokládá, že u lokálně aplikovaných retinoidů je vzhledem k minimální dermální absorpci systémová expozice obecně nízká. I přesto se ale mohou vyskytnout individuální faktory (např. poškození kožní bariéry, nadměrné používání), které přispívají ke zvýšené systémové expozici.

Těhotenství

Akliet je kontraindikován (viz bod 4.3) během těhotenství nebo u žen plánujících těhotenství.

Studie na zvířatech s perorálně podávaným trifarotenum prokázaly reprodukční toxicitu při vysoké systémové expozici (viz bod 5.3).

Pokud je přípravek používán během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během používání tohoto přípravku, léčba musí být přerušena.

Kojení

Není známo, zda se trifaroten nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování trifarotenu/metabolitů do mléka (podrobnosti viz bod 5.3).

Nelze vyloučit riziko pro kojence.

Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se léčby přípravkem Akliet s přihlédnutím k prospěchu kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro ženu.

Aby se předešlo riziku požití přípravku kojencem nebo kontaktu s ním, kojící ženy nemají aplikovat přípravek na oblast hrudníku nebo prsou.

Fertilita

S přípravkem Akliet nebyly provedeny žádné studie lidské fertility.

V reprodukčních studiích na potkanech při perorálním podávání nebyly zjištěny žádné účinky trifarotenu na fertilitu. Po perorálním podání psům však byly pozorovány *degenerace zárodečných buněk*, viz bod 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Akliet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Lokální kožní reakce, jako je erytém, olupování, suchost a pocit píchání/pálení) byly shromážděny odděleně od ostatních nežádoucích účinků jako měřítko lokální tolerance. Tyto kožní reakce jsou velmi časté a na obličeji se s mírnou intenzitou vyskytovaly až u 39 % pacientů, se střední intenzitou u 29,7 % pacientů a se závažnou intenzitou u 6,2 % pacientů. Na trupu mělo až 32,9 % pacientů mírné reakce, 18,9 % pacientů středně závažné a 5,2 % pacientů závažné reakce. Maximální závažnost se

typicky objevila v 1. týdnu pro obličej a ve 2. až 4. týdnu pro trup a klesala s pokračujícím používáním léčiva (viz bod 4.4).

Nejčastěji „běžně“ hlášenými nežádoucími účinky popsány níže v tabulce 1 jsou podráždění v místě aplikace, pruritus v místě aplikace a spálení sluncem, které se v klinických studiích vyskytly u 1,2 % až 6,5 % pacientů léčených přípravkem Akliief.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky hlášené ve 12týdenních studiích fáze III kontrolovaných vehikulem u 1 220 pacientů léčených přípravkem Akliief (a u nichž míra výskytu u přípravku Akliief převyšuje míru výskytu u krému s vehikulem) jsou uvedeny v tabulce 1.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $1 <100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), velmi vzácné ($<1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v aplikaci	Časté	Podráždění v místě aplikace Pruritus v místě aplikace
	Méně časté	Bolest v místě aplikace Suchost v místě aplikace Odbarvení v místě aplikace Eroze v místě aplikace Vyrážka v místě aplikace Otok v místě aplikace
	Vzácné	Erytém v místě aplikace Kopřivka v místě aplikace Puchýřky v místě aplikace
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Spálenina od slunce
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Podráždění kůže Akné Alergická dermatitida Erytém
	Vzácné	Asteatotický ekzém Seboroická dermatitida Pocit pálení kůže Kožní fisury Hyperpigmentace kůže

Poruchy oka	Vzácné	Exfoliace očních víček Edém očních víček
Gastrointestinální poruchy	Vzácné	Cheilitida
Cévní poruchy	Vzácné	Zrudnutí

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Aklief je určen pouze ke kožnímu podání jednou denně.

Pokud je přípravek aplikován nadměrně, nebudou dosaženy rychlejší nebo lepší výsledky a může dojít k výraznému zarudnutí, olupování nebo kožnímu diskomfortu. V takovém případě je třeba přerušit aplikaci přípravku a má se počkat, až dojde ke zhojení kůže.

V případě náhodného požití léku mají být přijata vhodná symptomatická opatření. Chronické používání přípravku může vést ke stejným nežádoucím účinkům, které jsou spojeny s nadměrným perorálním příjmem vitamínu A.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Retinoidy pro lokální aplikaci k terapii akné, ATC kód: D10AD06

Mechanismus účinku

Přípravek Aklief obsahuje 50 mikrogramů ($\mu\text{g/g}$) (w/w) trifarotenu, což je chemicky stabilní derivát kyseliny terfenylové s aktivitou podobnou retinoidu. Je to silný agonista $\text{RAR}\alpha$ (agonista receptoru α kyseliny retinové), který se vyznačuje vysokou specificitou k tomuto receptoru oproti $\text{RAR}\beta$ a $\text{RAR}\gamma$ (50krát a 8krát, bez retinoid X receptoru (RXR) aktivity).

Trifaroten navíc moduluje cílové geny retinoidů (diferenciace a zánětlivé procesy) v imortalizovaných keratinocytech a rekonstruované epidermis.

Farmakodynamické účinky

Trifaroten prokázal na Rhino-myším modelu výraznou komedolytickou aktivitu se snížením počtu komedonů a značně zvětšoval tloušťku epidermis. V tomto modelu měl trifaroten stejný komedolytický účinek jako jiné známé retinoidy při přibližně 10krát nižší dávce.

Trifaroten také vykazoval protizánětlivé a depigmentační aktivity.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Aklief aplikovaný jednou denně večer byl hodnocen po dobu 12 týdnů ve 2 randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených, vehikulem kontrolovaných studiích s paralelními skupinami

stejného designu. Hodnocení bylo provedeno celkem u 2 420 pacientů ve věku 9 let a starších se středně těžkým *acne vulgaris* na obličeji a trupu.

Závažnost akné byla hodnocena pomocí 5bodové stupnice pro celkové hodnocení zkoušejícím (IGA) pro obličej a celkové hodnocení lékařem (PGA) pro trup se středně těžkým *acne vulgaris* definovaným jako skóre stupně 3-střední (viz tabulka 2).

Tabulka 2 Celkové hodnocení zkoušejícím (IGA) a celkové hodnocení lékařem (PGA)

0	Bez lézí	Kůže bez zánětlivých nebo nezápětlivých lézí.
1	Téměř bez lézí	Několik rozptýlených komedonů a několik malých papul.
2	Mírné	Snadno rozpoznatelné léze; postižena je méně než polovina povrchu. Několik komedonů a několik papul a pustul.
3	Střední	Postižena je více než polovina povrchu. Mnoho komedonů, papul a pustul. Může být přítomen jeden nodul.
4	Těžké	Postižen je celý povrch. Je pokrytý komedony, četnými papulami a pustulami. Může být přítomno několik nodulů.

V obou pivotních studiích byly tři identické koprímární cílové ukazatele účinnosti 1) míra úspěšnosti založená na výsledku IGA a PGA (procento pacientů „bez lézí“ a „téměř bez lézí“ a se změnou alespoň o 2 stupně od výchozí hodnoty) a absolutní a procentuální změna oproti výchozím hodnotám v 2) počtu zánětlivých lézí a 3) nezápětlivých lézí ve 12. týdnu.

Celkově bylo 87 % pacientů bělochů a 55 % žen. Třicet čtyři (1,4 %) pacientů bylo ve věku 9 až 11 let, 1 128 (47 %) pacientů bylo ve věku 12 až 17 let a 1 258 (52 %) pacientů bylo 18 let a starších. Všichni pacienti měli středně těžké *acne vulgaris* na obličeji a 99 % na trupu. Na začátku měli pacienti mezi 7 a 200 (průměr 36) zánětlivých lézí na obličeji a mezi 0 a 220 (průměr 38) na trupu. Pacienti navíc měli 21 až 305 (průměr 52) nezápětlivých lézí na obličeji a 0 až 260 (průměr 46) na trupu.

Míra úspěšnosti IGA a PGA, průměrná absolutní a procentuální redukce počtu lézí akné od výchozích hodnot po 12 týdnů léčby jsou uvedeny v následujících tabulkách:

Tabulka 3 Zlepšení akné na obličeji v celkovém hodnocení zkoušejícího a změna počtu lézí ve 12. týdnu (Intent-to-Treat; vícenásobná imputace)

Primární cílové parametry účinnosti	Studie 18251		Studie 18252	
	AKLIEF krém	vehikulum	AKLIEF krém	vehikulum
	n = 612	n = 596	n = 602	n = 610
IGA míra úspěšnosti (%) (Zlepšení alespoň o 2 stupně a IGA hodnocení „Bez lézí“ (0) nebo „Téměř bez lézí“ (1))	29,4	19,5	42,3	25,7

Procentuální rozdíl od vehikula (95% CI)	9,8 (4,8; 14,8) $p < 0,001$	-	16,6 (11,3; 22,0) $p < 0,001$	-
Zánětlivé léze				
Průměrná absolutní změna oproti výchozí hodnotě				
LS průměr (SE)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
LS průměrný rozdíl od vehikula (95% CI)	-3,6 (-4,9; -2,2) $p < 0,001$	-	-5,6 (-6,9; -4,3) $p < 0,001$	-
Průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty (%)				
Průměr (SE)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty	-54,4 $p < 0,001$ vs. vehikulum	-44,8	-66,2 $p < 0,001$ vs. vehikulum	-51,2
Nezánětlivé léze				
Průměrná absolutní změna oproti výchozí hodnotě				
Průměr LS (SE)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
LS průměrný rozdíl od vehikula (95% CI)	-7,1 (-9,4; -4,8) $p < 0,001$	-	-8,5 (-10,3; -6,6) $p < 0,001$	-
Průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty (%)				
Průměr (SE)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty	-49,7 $p < 0,001$ vs. vehikulum	-35,7	-57,7 $p < 0,001$ vs. vehikulum	-43,9

Tabulka 4 Zlepšení akné na trupu v celkovém hodnocení lékaře a změna počtu lézí ve 12. týdnu (Intent-to-Treat na trupu, vícenásobná imputace)

Sekundární cílové parametry	Studie 18251		Studie 18252	
		AKLIEF krém	vehikulum	AKLIEF krém
	n = 600	n = 585	n = 598	n = 609

PGA míra úspěšnosti (%) (Zlepšení alespoň o 2 stupně a PGA „Bez lézí“ (0) nebo „Téměř bez lézí (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Procentuální rozdíl od vehikula (95% CI)	10,7 (5,4; 16,1) <i>p</i> < 0,001	-	12,7 (7,2; 18,2) <i>p</i> < 0,001	-
Zánětlivé léze Průměrná absolutní změna oproti výchozí hodnotě				
LS průměr (SE)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
LS průměrný rozdíl od vehikula (95% CI)	-2,5 (-4,0; -1,1) <i>p</i> < 0,001	-	-5,7 (-7,2; -4,2) <i>p</i> < 0,001	-
Průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty (%)				
Průměr (SE)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty	-57,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	-50,0	-65,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	-51,1
Nezánětlivé léze Průměrná absolutní změna oproti výchozí hodnotě				
LS průměr (SE)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
LS průměrný rozdíl od vehikula (95% CI)	-4,1 (-6,6; -1,7) <i>p</i> = 0,001	-	-5,0 (-6,8; -3,3) <i>p</i> < 0,001	-
Průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty (%)				
Průměr (SE)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty	-49,1	-40,3	-55,2	-45,1
	<i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum		<i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	

Pediatriká populace

Skupina ve věku 9 až 11 let: Ve studiích fáze III bylo zahrnuto celkem pouze 34 dětí této věkové skupiny – 19 z nich ve studii 18251 a 15 ve studii 18252. V této věkové skupině byl počet pacientů nízký a účinnost nemohla být demonstrována.

Skupina ve věku 12 až 17 let: Ve studiích fáze III bylo zahrnuto celkem 1 128 dětí ve věku 12 až 17 let se středně těžkým *acne vulgaris*: 573 z nich ve studii 18251 a 555 dětí ve studii 18252.

Míra úspěšnosti IGA a PGA, průměrná absolutní a procentuální redukce počtu lézí akné od výchozích hodnot po 12 týdnech léčby jsou uvedeny v následujících tabulkách:

Tabulka 5 Zlepšení akné na obličeji v celkovém hodnocení zkoušejícího a změna počtu lézí ve 12. týdnu ve věku 12 až 17 let (populace Intent-to-Treat; vícenásobná imputace).

Primární cílové parametry účinnosti	Studie 18251		Studie 18252	
	AKLIEF krém	vehikulum	AKLIEF krém	vehikulum
	(n = 304)	(n = 269)	(n = 267)	(n = 288)
Úspěšnost IGA (%) Zlepšení alespoň o 2 stupně a IGA „Bez lézí“ (0) nebo „Téměř bez lézí“ (1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Procentuální rozdíl v úspěšnosti od vehikula (95% CI)	10,9 (4,3; 17,6) <i>p</i> < 0,001	-	15,4 (7,9; 23,0) <i>p</i> < 0,001	-
Zánětlivé léze Průměrná absolutní změna od výchozí hodnoty	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Průměrný rozdíl od vehikula (95% CI)	-3,8 (-6,5; -1,2) <i>p</i> < 0,001	-	-5,3 (-8,1; -2,6) <i>p</i> < 0,001	-
Nezánětlivé léze Průměrná absolutní změna od výchozí hodnoty	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Průměrný rozdíl od vehikula (95% CI)	-9,6 (-13,8, 5,4) <i>p</i> < 0,001	-	-11,0 (-15,2, 6,8) <i>p</i> < 0,001	-

Tabulka 6 Zlepšení akné na trupu v celkovém hodnocení lékaře a změna počtu lézí ve 12. týdnu ve věku 12 až 17 let (populace Intent-to-Treat pro trup, vícenásobná imputace).

Sekundární cílové parametry	Studie 18251	Studie 18252
-----------------------------	--------------	--------------

	AKLIEF krém	vehikulum	AKLIEF krém	vehikulum
	(n = 302)	(n = 269)	(n = 267)	(n = 288)
PGA míra úspěšnosti (%) Zlepšení alespoň o 2 stupně a PGA „Bez lézí“ (0) nebo „Téměř bez lézí“ (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Procentuální rozdíl v úspěšnosti od vehikula (95% CI)	10,8 (3,5; 18,1) <i>p</i> < 0,001	-	12,9 (5,0; 20,8) <i>p</i> < 0,001	-
Zánětlivé léze				
Průměrná absolutní změna od výchozí hodnoty	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Průměrný rozdíl od vehikula (95% CI)	-3,4 (-6,3; -0,5) <i>p</i> < 0,001	-	-6,2 (-9,2; -3,3) <i>p</i> < 0,001	-
Nezánětlivé léze				
Průměrná absolutní změna od výchozí hodnoty	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Průměrný rozdíl od vehikula (95% CI)	-5,0 (-9,1; -0,8) <i>p</i> < 0,001	-	-5,7 (-9,1; -2,2) <i>p</i> < 0,001	-

Dlouhodobá účinnost

Ve **studii III**, jednoleté otevřené studii bezpečnosti se 453 pacienti ve věku 9 let a starší se středně těžkým akné a *acne vulgaris* na trupu, přípravek Akliief prokázal klinicky významné zlepšení se zvyšující se mírou úspěšností IGA a PGA:

- z 26,6 % návštěva v 12. týdnu na 65,1 % návštěva v 52. týdnu pro akné na obličeji a
- z 38,6 % návštěva v 12. týdnu na 66,9 % návštěva v 52. týdnu pro akné na trupu.

Úspěch IGA a PGA u stejného pacienta se zvýšil z 22,0 % ve 12. týdnu na 57,9 % v 52. týdnu.

Studie START

Účinek krému Akliief na jizvy po akné při léčbě *acne vulgaris* byl zkoumán ve studii START. Studie START je multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, vehikulem kontrolovaná studie s intraindividuálním srovnáním (pravá polovina obličeje versus levá polovina obličeje) hodnotící počet atrofických jizev po dobu 24 týdnů léčby.

Studie START zahrnuje převážně subjekty se středně závažným akné na počátku studie (více než 90 % subjektů s IGA skóre 3). U 121 subjektů zařazených do studie se na obou polovinách obličeje vyskytovaly atrofické jizvy po akné převážně mírné a střední závažnosti podle hodnocení jizev zkoušejícím (Investigator Scar Global Assessment).

Průměrný věk všech subjektů byl 22 let (minimum 17 let, maximum 34 let). Většina subjektů (102 [84,3 %]) byli dospělí (≥ 18 let), ženy (88 [72,7 %] subjektů), běloši (97 [80,2 %]) a osoby nehispanšského nebo latinskoamerického původu (95 [78,5 %]).

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla absolutní změna oproti výchozímu stavu v celkovém počtu atrofických jizev po akné na polovině obličeje ve 24. týdnu. Celkový počet atrofických jizev po akné se při použití přípravku Akliief ve srovnání s vehikulem významně snížil (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Změna oproti výchozímu stavu v celkovém počtu atrofických jizev po akné ve 24. týdnu imputací na základě chybějících údajů pomocí vícenásobné imputace za předpokladu náhodně chybějících hodnot (ITT populace).

Akliief (N=121)		vehikulum (N=121)		Rozdíl v léčbě (N=121)		
Průměrný výchozí počet jizev	Průměrná změna proti výchozímu stavu	Průměrný výchozí počet jizev	Průměrná změna proti výchozímu stavu	Průměrný (SE) rozdíl ve změně proti výchozímu stavu	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
11,4	-5,9	11,6	-2,7	-3,2 (0,60)	-4,4, -2,0	<0,0001

Popisná statistika ukázaly, že trifaroten má numericky lepší výsledky u 2-4mm atrofických jizev ve srovnání s >4mm atrofickými jizvami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce trifarotenu z přípravku Akliief byla hodnocena u dospělých a pediatrických (10-17 let) pacientů s *acne vulgaris*. Pacienti byli ošetřováni jednou denně po dobu 30 dnů 2 g/den přípravku Akliief aplikovaného na obličej, ramena, hrudník a horní část zad.

Celkově byly hladiny systémové expozice u dospělých a pediatrických populací nízké a podobné.

Po 4 týdnech léčby mělo sedm z devatenácti (37 %) dospělých pacientů kvantifikovatelné plazmatické hladiny trifarotenu. Rozsah C_{max} se pohyboval pod hranici kvantifikace (LOQ <5 pg/ml) až 10 pg/ml a rozsah AUC_{0-24h} se pohyboval od 75 do 104 pg.hod./ml.

Tři ze sedmnácti (18 %) pediatrických pacientů představovali kvantifikovatelnou systémovou expozici. Rozsah C_{max} se pohyboval pod hranici kvantifikace (LOQ <5 pg/ml) až 9 pg/ml a rozsah AUC_{0-24h} se pohyboval od 89 do 106 pg.hod./ml.

Rovnovážného stavu bylo dosaženo u dospělých i pediatrických pacientů po 2 týdnech lokálního podávání léčiva. Při dlouhodobém používání se neočekává akumulace léčiva.

Distribuce

Trifaroten proniká do kůže exponenciální distribucí od stratum corneum k epidermis a dermis.

Studie *in vitro* prokázala, že trifaroten je z více než 99,9 % vázán na plazmatické proteiny. Nebyla pozorována žádná významná vazba trifarotenu na erythrocyty.

Biotransformace

Studie *in vitro* s použitím lidských hepatálních mikrozomů a rekombinantních enzymů CYP450 ukázaly, že trifaroten je primárně metabolizován CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 a v menší míře CYP2B6.

Potenciál farmakokinetických lékových interakcí

Studie *in vitro* ukazují, že přípravek Akliel v koncentracích dosahovaných systémově po lokálním podání neinhibuje izoenzymy CYP450 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 a neindukuje CYP1A2, 2B6 nebo 3A4.

Studie *in vitro* ukázaly, že přípravek Akliel v koncentracích dosahovaných systémově po lokálním podání neinhibuje ani jeden MATE, OATP, OAT nebo OCT vychytávající transportéry nebo BCRP, PgP, BSEP nebo MPR efluxní transportéry.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Poznámka: Výpočty systémové expozice pro člověka jako násobek zvířecí expozice byly založeny na srovnání plochy pod křivkou (AUC) pro lokální dávku pro člověka 2 g přípravku Akliel, aplikovanou jednou denně.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném perorálním podání, genotoxicity nebo karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích dermální toxicity po opakovaném podávání u miniprasat po dobu až 9 měsíců byla systémová expozice trifarotenu velmi nízká, obecně pod hranici kvantifikace. Neexistovaly žádné systémové účinky a jediným pozoruhodným zjištěním bylo reverzibilní podráždění kůže v místech aplikace.

V reprodukčních studiích na zvířatech bylo perorální podání trifarotenu březím potkanům a králíkům během organogeneze teratogenní a embryotoxické při expozicích (AUC), které byly 1 614 až 1 8245krát, resp. 800 až 4 622krát vyšší než u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD) 2 g.

Trifaroten nebyl teratogenní u potkanů a králíků při systémových expozicích odpovídajících 534násobku, respektive 98násobku systémových expozic pozorovaných u lidí.

Trifaroten neměl žádný vliv na prenatalní a postnatalní vývoj u potkanů, a to až do nejvyšších testovaných perorálních dávek, které odpovídaly systémovým expozicím (AUC) 595krát až 1 877krát vyšším, než jaké byly pozorovány u lidí.

Trifaroten nevykazoval při perorálním podávání žádné nežádoucí účinky na fertilitu potkanů při expozicích přibližně 1 754 (samci) a 1 877 (samice) násobku dávky 2 g u lidí. Po perorálním podání psům však byla *degenerace zárodečných buněk* s pyknotickými/apoptotickými zárodečnými buňkami evidentní z nejnižší testované dávky 0,2 mg/kg/den, což odpovídá systémové expozici 1 170krát vyšší, než jaké byly pozorovány u lidí. Všechna zvířata s tímto nálezem také vykazovala *hypospermatogenezi a zbytky v nadvarletech*. Tyto nálezy po 8 týdnech úplně nevymizely, což naznačuje prodloužený a možná i chronický účinek. Protože tyto účinky byly zaznamenány také při nejnižší testované dávce, není relevance těchto nálezů pro nižší dávky známa.

Perorální studie na potkanech ukázala, že trifaroten a/nebo příbuzné metabolity se vylučují do mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Alantoin

Simulgel 600 PHA (kopolymer akrylamidu a natrium-akryloylmethyltaurinátu, isohexadekan, polysorbát 80, sorbitan-oleát)

Cyklometikon

Ethanol

Fenoxyethanol

Propylenglykol (E1520)

Triacylglyceroly se středním řetězcem

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření spotřebujte do 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh a obsah obalu

[Tuba] [5 g]

Bílé laminované tuby z polyethylenu s nízkou hustotou (LDPE)/hliníku (Al)/polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s bílým vrškem z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) a bílým polypropylenovým (PP) uzávěrem.

[Vícedávková nádobka s bezvzduchovou pumpičkou]

[15 g; 30 g; 75 g]

Bílá bezvzduchová lahvička z polypropylenu (PP)/polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) uzavřená bílou pumpičkou z polypropylenu (PP) a bílým uzávěrem z polypropylenu (PP).

Velikosti balení: 1 tuba po 5 g; 1 lahvička 15, 30 nebo 75 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GALDERMA INTERNATIONAL

Tour Europlaza - La Défense 4, 20 avenue André Prothin,

92 927 La Défense Cedex

Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

46/256/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 2. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 9. 2024