

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Aklief
50 mikrogramov/g krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram krému obsahuje 50 mikrogramov trifaroténu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jeden gram krému obsahuje 300 mg propylénglykolu (E 1520) a 50 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Krém

Biely a homogénny krém

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aklief je indikovaný na kožnú liečbu *acne vulgaris* na tvári a/alebo trupe pacientov vo veku 12 rokov a starších, keď sú prítomné početné komedóny, papuly a pustuly.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Aplikujte tenkú vrstvu krému Aklief na postihnuté oblasti na tvári a/alebo trupe raz denne, večer, na čistú a suchú kožu.

Odporúča sa, aby lekár po troch mesiacoch liečby zhodnotil, či dochádza u pacienta ku kontinuálnemu zlepšovaniu.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť lieku Aklief u geriatrických pacientov starších ako 65 rokov neboli doteraz stanovené.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Liek Aklief nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Akliet u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené.

Spôsob podávania

Len na dermálne použitie.

Pumpička sa pred prvým použitím musí pripraviť tak, že sa párkrát (maximálne do 10-krát) zatlačí nadol, kým sa nevytlačí malé množstvo lieku. Pumpička je teraz pripravená na použitie.

Aplikujte tenkú vrstvu krému Akliet na postihnuté oblasti tváre (čelo, nos, brada a pravé a ľavé líce) a na postihnuté oblasti trupu raz denne, večer, na čistú a suchú kožu:

- Jedno stlačenie pumpičky má postačovať na celú tvár (tzn. čelo, líca, nos a bradu).
- Dve stlačenia pumpičky majú postačovať na hornú časť trupu (tzn. na dosiahnuteľnú hornú časť chrbta, plecia a hrud'). Jedno ďalšie stlačenie pumpičky sa môže použiť na strednú a dolnú časť chrbta, ak tam je akné prítomné.

Pacienti majú byť poučení, aby zabránili kontaktu s očami, očnými viečkami, perami a sliznicami, a aby si po nanosení lieku umyli ruky.

Od začiatku liečby sa podľa potreby odporúča používať hydratačný prípravok, pričom sa má počkať dostatočný čas pred a po aplikácii krému Akliet, aby koža mohla vyschnúť.

4.3 Kontraindikácie

- Tehotenstvo (pozri časť 4.6).
- Ženy, ktoré plánujú otehotnieť
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri používaní krému Akliet sa môže objaviť erytém, olupovanie, suchosť kože a pocit bodania/pálenia (pozri časť 4.8). Na zníženie rizika takýchto reakcií je potrebné pacientov poučiť, aby od začiatku liečby používali hydratačný prípravok a ak je to vhodné, znížili frekvenciu aplikácie krému Akliet alebo ho dočasne prestali používať. Ak napriek opatreniam na zníženie rizika pretrvávajú závažné reakcie, treba liečbu ukončiť.

Liek sa nemá aplikovať na rezné rany, odreniny, ekzematózu alebo slnkom spálenú kožu.

Rovnako ako pri iných retinoidoch, koža ošetrovaná liekom Akliet sa nemá depilovať voskom.

Ak sa objaví reakcia naznačujúca citlivosť na ktorúkoľvek zložku, má sa liečba liekom Akliet ukončiť. Ak sa súčasne s týmto liekom používajú kozmetické prípravky alebo lieky na akné s deskvamačnými, iritačnými alebo vysušujúcimi účinkami, je potrebné postupovať opatrne, keďže môžu vyvolať aditívny iritačný účinok.

Akliet sa nesmie dostať do kontaktu s očami, očnými viečkami, perami alebo sliznicami. Ak sa liek dostane do oka, okamžite ho vymyte veľkým množstvom vlažnej vody.

Počas liečby je potrebné sa vyhýbať nadmernému pobytu na slnku vrátane horského slnka alebo fototerapie. Keď sa vystaveniu slnku nedá vyhnúť, odporúča sa používať širokospektrálne, vodeodolné prípravky na ochranu pred slnkom s ochranným faktorom SPF 30 alebo vyšším a ošetrované plochy chrániť odevom.

Tento liek obsahuje propylénglykol (E 1520), ktorý môže spôsobiť podráždenie kože.

Akliet obsahuje aj 50 mg alkoholu (etanolu) v každom grame, čo zodpovedá 5 % m/m. Môže vyvolať pocit pálenia na poškodenej koži.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv lieku Akliet na iné lieky

Klinické interakčné štúdie dokázali, že lokálna aplikácia trifaroténu nemení obehovú koncentráciu hormonálnych antikoncepčných liečiv (etinylestradiolu a levonorgestrelu), ktoré sa podávajú perorálne.

Vplyv iných liekov na liek Akliet

Neuskutočnili sa žiadne klinické interakčné štúdie na vyhodnocovanie účinkov iných liekov na systémové hladiny trifaroténu (pozri časť 5.2).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o *farmakodynamickom* interakčnom potenciáli trifaroténu. Ak sa súčasne s týmto liekom používajú kozmetické prípravky alebo lieky na akné s deskvamačnými, iritačnými alebo vysušujúcimi účinkami, musí sa postupovať opatrne, keďže môžu vyvolať aditívny iritačný účinok (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Perorálne podávané retinoidy boli spájané s vrodenými poruchami. Všeobecne sa predpokladá, že ak sa lokálne podávané retinoidy používajú v súlade s informáciami o lieku, majú za následok nízku systémovú expozíciu kvôli minimálnej absorpcii kožou. Môžu však existovať individuálne faktory (napr. poškodená kožná bariéra, nadmerné použitie), ktoré prispievajú k zvýšeniu systémovej expozície.

Gravidita

Akliet je kontraindikovaný (pozri časť 4.3) počas gravidity alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť.

Štúdie na zvieratách preukázali po perorálnom podaní trifaroténu reprodukčnú toxicitu pri vysokej systémovej expozícii (pozri časť 5.3).

Ak sa liek používa počas gravidity alebo ak pacientka v priebehu liečby otehotnie, liečba sa má ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa trifarotén alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie trifaroténu/metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri v časť 5.3).

Nemožno vylúčiť riziko pre dojčatá.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu krémom Akliet sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Dojčiace ženy nemajú aplikovať krém s trifaroténom na hrudník alebo na prsia, aby sa vylúčilo riziko požitia dojčaťom a/alebo kontaktnej expozície dojčaťom.

Fertilita

S liekom Akliet sa nevykonali žiadne štúdie týkajúce sa účinku lieku na fertilitu u ľudí.

V reprodukčných štúdiách sa u potkanov pri perorálnom podaní nezistil žiadny vplyv trifaroténu na fertilitu. Po perorálnom podávaní psom sa však pozorovali nálezy *degenerácie zárodočných buniek*, pozri časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aklief nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Lokálne kožné reakcie, ako erytém, olupovanie, suchosť kože a pocit bodania/pálenia, boli zaznamenané oddelene od iných nežiaducich udalostí ako miera lokálnej znášanlivosti. Tieto kožné reakcie sú veľmi časté a na tvári sa s miernou intenzitou vyskytovali až u 39 % pacientov, so stredne závažnou intenzitou u 29,7 % pacientov a so závažnou intenzitou u 6,2 % pacientov. Na trupe malo až 32,9 % pacientov mierne, 18,9 % pacientov stredne závažné a 5,2 % pacientov závažné reakcie. K maximálnej závažnosti typicky dochádzalo v 1. týždni na tvári a v 2. až 4. týždni na trupe a závažnosť sa počas pokračovania liečby znižovala (pozri časť 4.4).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami uvedenými nižšie v tabuľke 1, sú podráždenie v mieste aplikácie, pruritus v mieste aplikácie a spálenie od slnka, ku ktorým došlo u 1,2 % až 6,5 % pacientov liečených krémom Aklief v klinických štúdiách.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v 12-týždňových vehikulom kontrolovaných štúdiách fázy III u 1 220 pacientov liečených krémom Aklief (a pri ktorých miera výskytu pre krém Aklief presiahla mieru výskytu pre vehikulum) sú uvedené v tabuľke 1.

Nežiaduce reakcie sú roztriedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie použitím nasledujúcej konvencie: (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	podráždenie v mieste aplikácie pruritus v mieste aplikácie
	Menej časté	bolesť v mieste aplikácie suchosť v mieste aplikácie zmena farby v mieste aplikácie erózia v mieste aplikácie vyrážka v mieste aplikácie opuch v mieste aplikácie
	Zriedkavé	erytém v mieste aplikácie žihľavka v mieste aplikácie pľuzgieriky v mieste aplikácie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	spálenie na slnku
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	podráždenie kože akné alergická dermatitída erytém
	Zriedkavé	asteatotický ekzém seboroická dermatitída pocit pálenia na koži kožné fisúry hyperpigmentácia kože
Poruchy oka	Zriedkavé	exfoliácia očného viečka opuch očného viečka
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zriedkavé	cheilitída
Poruchy ciev	Zriedkavé	začervenanie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Liek Aklief je určený len na dermálne použitie raz denne.

Ak sa liek aplikuje v nadmernom množstve, nedosiahnu sa rýchlejšie alebo lepšie výsledky a môže dôjsť k značnému začervneniu, olupovaniu kože alebo nepríjemnému pocitu na koži. V takom prípade prerušte používanie lieku a počkajte, kým sa koža nezotaví.

V prípade neúmyselného požitia lieku sa musia prijať príslušné symptomatické opatrenia. Chronické používanie lieku môže viesť k rovnakým vedľajším účinkom ako pri nadmernom perorálnom príjme vitamínu A.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Retinoidy na lokálne použitie na akné, ATC kód: D10AD06

Mechanizmus účinku

Krém Aklief obsahuje 50 mikrogramov ($\mu\text{g/g}$) (m/m) trifaroténu, ktorý je chemicky stabilným derivátom kyseliny terfenylovej s aktivitou podobnou retinoidu. Je silným $\text{RAR}\gamma$ agonistom (agonistom receptora γ kyseliny retinovej), ktorý sa vyznačuje vysokou špecificitou pre tento receptor, vyššou ako pre $\text{RAR}\alpha$ a $\text{RAR}\beta$ (50-násobne, respektívne 8-násobne bez aktivity na retinoid X receptor (RXR)).

Okrem toho trifarotén moduluje retinoidové cieľové gény (procesy diferenciácie a zápalu) v imortalizovaných keratinocytoch a v rekonštruovanej epiderme.

Farmakodynamické účinky

Trifarotén na modeli Rhino-myši demonštroval značnú komedolytickú aktivitu, pričom redukoval počet komedónov a značne zväčšoval hrúbku epidermy. Na tomto modeli trifarotén produkoval rovnaký komedolytický účinok ako iné známe retinoidy pri približne 10-násobne nižšej dávke.

Trifarotén tiež vykazoval protizápalové a depigmentačné aktivity.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Aplikovanie krému Aklief raz denne večer sa vyhodnocovalo 12 týždňov v 2 randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených, vehikulom kontrolovaných štúdiách s paralelnými skupinami a identickým dizajnom. Hodnotenie sa uskutočnilo celkovo u 2 420 pacientov vo veku od 9 rokov so stredne závažným *acne vulgaris* na tvári a trupe.

Závažnosť akné sa vyhodnocovala použitím 5-bodovej stupnice na základe celkového hodnotenia skúšajúcim (Investigator's Global Assessment, IGA) pre tvár a celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment, PGA) pre trup, pričom stredne závažné *acne vulgaris* bolo definované ako skóre stupňa 3 - stredne závažné (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2 Stupnice pre celkové hodnotenie skúšajúcim (IGA) a celkové hodnotenie lekárom (PGA)

0	Bez lézií	Koža bez zápalových alebo nezápalových lézií.
1	Takmer bez lézií	Zopár roztrúsených komedónov a zopár malých papúl.
2	Mierne	Lahko rozlíšiteľné lézie; postihnutá je menej ako polovica povrchu. Niekoľko komedónov a niekoľko papúl a pustúl.
3	Stredne závažné	Postihnutá je viac ako polovica povrchu. Veľa komedónov, papúl a pustúl. Môže byť prítomná jedna nodula.
4	Ťažké	Postihnutý je celý povrch. Pokrytie komedónmi, početnými papulami a pustulami. Môže byť prítomných niekoľko nodúl.

Obe pivotné štúdie mali tri identické koprímárne koncové ukazovatele účinnosti: 1) miera úspešnosti na základe IGA a PGA výsledkov (percento jedincov s kožou „bez lézií“ a „takmer bez lézií“ a so zlepšením o najmenej 2 stupne oproti východiskovému stavu) a absolútna a percentuálna zmena oproti východiskovému stavu v 2) počte zápalových lézií a 3) počte nezápalových lézií v 12. týždni.

Celkovo bolo 87 % jedincov belochov a 55 % bolo žien. Tridsaťštyri (1,4 %) jedincov bolo vo veku 9 až 11 rokov, 1 128 (47 %) jedincov bolo vo veku 12 až 17 rokov a 1 258 (52 %) jedincov bolo vo veku 18 rokov a starších. Všetci pacienti mali stredne závažné *acne vulgaris* na tvári a 99 % na trupe. Vo východiskovom stave mali jedinci 7 až 200 (priemerne 36) zápalových lézií na tvári a 0 až 220 (priemerne 38) na trupe. Okrem toho jedinci mali 21 až 305 (priemerne 52) nezápalových lézií na tvári a 0 až 260 (priemerne 46) na trupe.

V nasledujúcich tabuľkách sú uvedené IGA a PGA miery úspešnosti, priemerná absolútna redukcia a percentuálna redukcia počtu lézií akné oproti východiskovému stavu po 12 týždňoch liečby:

Tabuľka 3 Zlepšenie akné na tvári podľa celkového hodnotenia skúšajúcim (IGA); a zmena počtu lézií v 12. týždni (populácia všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat); viacnásobná imputácia)

Primárne koncové ukazovatele účinnosti	Štúdia 18251		Štúdia 18252	
	Krém AKLIEF	Vehikulum	Krém AKLIEF	Vehikulum
	N = 612	N = 596	N = 602	N = 610
IGA miera úspešnosti (%) (Zlepšenie o najmenej 2 stupne a IGA hodnotenie „Bez lézií“ (0) alebo „Takmer bez lézií“ (1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Percentuálny rozdiel vs. vehikulum (95% IS)	9,8 (4,8; 14,8) <i>p</i> < 0,001	-	16,6 (11,3; 22,0) <i>p</i> < 0,001	-
Zápalové lézie				
Priemerná absolútna zmena oproti východiskovému stavu				
LS priemer (SE)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
LS priemerný rozdiel vs. vehikulum (95% IS)	-3,6 (-4,9; -2,2) <i>p</i> < 0,001	-	-5,6 (-6,9; -4,3) <i>p</i> < 0,001	-
Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovému stavu (%)				
Priemer (SE)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovému stavu	-54,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	-44,8	-66,2 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	-51,2
Nezápalové lézie				
Priemerná absolútna zmena oproti východiskovému stavu				
LS priemer (SE)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
LS priemerný rozdiel vs. vehikulum (95% IS)	-7,1 (-9,4; -4,8) <i>p</i> < 0,001	-	-8,5 (-10,3; -6,6) <i>p</i> < 0,001	-
Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovému stavu (%)				
Priemer (SE)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovému stavu	-49,7 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	-35,7	-57,7 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	-43,9

Tabuľka 4 Zlepšenie akné na trupe podľa celkového hodnotenia lekárom (PGA) a zmena počtu lézií v 12. týždni (populácia všetkých randomizovaných pacientov s akné na trupe (intent-to-treat on the trunk), viacnásobná imputácia)

Sekundárne koncové ukazovatele	Štúdia 18251		Štúdia 18252	
	AKLIEF krém	Vehikulum	Krém AKLIEF	Vehikulum
	N = 600	N = 585	N = 598	N = 609
PGA miera úspešnosti (%) (Zlepšenie o najmenej 2 stupne a PGA hodnotenie „Bez lézií“ (0) alebo „Takmer bez lézií“ (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Percentuálny rozdiel vs. vehikulum (95% IS)	10,7 (5,4; 16,1) <i>p</i> < 0,001	-	12,7 (7,2; 18,2) <i>p</i> < 0,001	-
Zápalové lézie				
Priemerná absolútna zmena oproti východiskovému stavu				
LS priemer (SE)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
LS priemerný rozdiel vs. vehikulum (95% IS)	-2,5 (-4,0; -1,1) <i>p</i> < 0,001	-	-5,7 (-7,2; -4,2) <i>p</i> < 0,001	-
Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovému stavu (%)				
Priemer (SE)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovému stavu	-57,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	-50,0	-65,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	-51,1
Nezápalové lézie				
Priemerná absolútna zmena oproti východiskovému stavu				
LS priemer (SE)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
LS priemerný rozdiel vs. vehikulum (95% IS)	-4,1 (-6,6; -1,7) <i>p</i> = 0,001	-	-5,0 (-6,8; -3,3) <i>p</i> < 0,001	-
Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovému stavu (%)				
Priemer (SE)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovému stavu	-49,1 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	-40,3	-55,2 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikulum	-45,1

Pediatrická populácia

Veková skupina 9 až 11 rokov: Do štúdií fázy III bolo zaradených celkovo len 34 detí v tejto vekovej skupine – 19 z nich v štúdiu 18251 a 15 v štúdiu 18252. V tejto vekovej skupine bol počet pacientov nízky a účinnosť sa nedala preukázať.

Veková skupina 12 až 17 rokov: Do štúdií fázy III bolo zaradených celkovo 1 128 detí vo veku 12 až 17 rokov so stredne závažným *acne vulgaris*: 573 z nich v štúdiu 18251 a 555 detí v štúdiu 18252.

V nasledujúcich tabuľkách sú uvedené IGA a PGA miery úspešnosti, priemerná absolútna redukcia a percentuálna redukcia počtu lézií akné oproti východiskovému stavu po 12 týždňoch liečby:

Tabuľka 5 Zlepšenie akné na tvári podľa celkového hodnotenia skúšajúcim (IGA) a zmena počtu lézií v 12. týždni u osôb vo veku 12 až 17 rokov (populácia všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat); viacnásobná imputácia).

Primárne koncové ukazovatele účinnosti	Štúdia 18251		Štúdia 18252	
	AKLIEF krém (n = 304)	Vehikulum (n = 269)	AKLIEF krém (n = 267)	Vehikulum (n = 288)
IGA miera úspešnosti (%) Zlepšenie o najmenej 2 stupne a IGA hodnotenie „Bez lézií“ (0) alebo „Takmer bez lézií“ (1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Percentuálny rozdiel v miere úspešnosti vs. vehikulum (95% IS)	10,9 (4,3; 17,6) <i>p</i> < 0,001	-	15,4 (7,9; 23,0) <i>p</i> < 0,001	-
Zápalové lézie Priemerná absolútna zmena oproti východiskovému stavu	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Priemerný rozdiel vs. vehikulum (95% IS)	-3,8 (-6,5; -1,2) <i>p</i> < 0,001	-	-5,3 (-8,1; -2,6) <i>p</i> < 0,001	-
Nezápalové lézie Priemerná absolútna zmena oproti východiskovému stavu	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Priemerný rozdiel vs. vehikulum (95% IS)	-9,6 (-13,8; -5,4) <i>p</i> < 0,001	-	-11,0 (-15,2; -6,8) <i>p</i> < 0,001	-

Tabuľka 6 Zlepšenie akné na trupe podľa celkového hodnotenia lekárom (PGA) a zmena počtu lézií v 12. týždni u osôb vo veku 12 až 17 rokov (populácia všetkých randomizovaných pacientov s akné na trupe (intent-to-treat on the trunk); viacnásobná imputácia).

Sekundárne koncové ukazovatele	Štúdia 18251		Štúdia 18252	
	AKLIEF krém (n = 302)	Vehikulum (n = 269)	AKLIEF krém (n = 267)	Vehikulum (n = 288)
PGA miera úspešnosti (%) Zlepšenie o najmenej 2 stupne a PGA hodnotenie „Bez lézií“ (0) alebo „Takmer bez lézií“ (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Percentuálny rozdiel v miere úspešnosti vs. vehikulum (95% IS)	10,8 (3,5; 18,1) <i>p</i> < 0,001	-	12,9 (5,0; 20,8) <i>p</i> < 0,001	-
Zápalové lézie Priemerná absolútna zmena oproti východiskovému stavu	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Priemerný rozdiel vs. vehikulum (95% IS)	-3,4 (-6,3; -0,5) <i>p</i> < 0,001	-	-6,2 (-9,2; -3,3) <i>p</i> < 0,001	-
Nezápalové lézie Priemerná absolútna zmena oproti východiskovému stavu	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Priemerný rozdiel vs. vehikulum (95% IS)	-5,0 (-9,1; -0,8) <i>p</i> < 0,001	-	-5,7 (-9,1; -2,2) <i>p</i> < 0,001	-

Dlhodobá účinnosť

V **Štúdiu 3**, jednoročnej otvorenej štúdiu bezpečnosti u 453 pacientov vo veku 9 a viac rokov so stredne závažnými *acne vulgaris* na tvári a trupe preukázal krém Akliet klinicky významné zlepšenie IGA a PGA mier úspešnosti, ktoré sa zvýšili:

- z 26,6 % pri návšteve v 12. týždni na 65,1 % pri návšteve v 52. týždni pre tvár a
- z 38,6% pri návšteve v 12. týždni na 66,9% pri návšteve v 52. týždni pre trup.

IGA a PGA úspešnosť u rovnakého jedinca sa zvýšila z 22,0 % v 12. týždni na 57,9 % v 52. týždni.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia trifaroténu z krému Akliet sa vyhodnocovala u dospelých a pediatrických (10 až 17 rokov) jedincov s *acne vulgaris*. Jedinca sa ošetrovali raz denne počas 30 dní s 2 g/denne krému Akliet, ktorý sa nanášal na tvár, plecia, hrud' a hornú časť chrbta.

Celkovo boli úrovne systémovej expozície nízke a podobné v dospelaj a pediatrickej populácii.

Po 4 týždňoch liečby malo sedem z devätnástich (37 %) dospelých jedincov kvantifikovateľné plazmatické hladiny trifaroténu. Rozsah C_{max} bol od hladiny pod hranicou kvantifikácie (LOQ < 5 pg/ml) do 10 pg/ml a rozsah AUC_{0-24h} bol od 75 do 104 pg.hod./ml.

Traja zo sedemnástich (18 %) pediatrických jedincov vykazovali kvantifikovateľnú systémovú expozíciu. Rozsah C_{max} bol od hladiny pod hranicou kvantifikácie (LOQ < 5 pg/ml) do 9 pg/ml a rozsah AUC_{0-24h} bol od 89 do 106 pg.hod./ml.

Podmienky rovnovážneho stavu sa dosiahli aj u dospelých, aj u pediatrických jedincov po 2 týždňoch lokálneho podávania. Pri dlhodobom používaní sa neočakáva žiadna akumulácia lieku.

Distribúcia

Trifarotén penetruje do kože s exponenciálnou distribúciou zo *stratum corneum* do epidermy a dermy.

In vitro štúdia preukázala, že viac ako 99,9 % trifaroténu je naviazaných na plazmatické proteíny. Nepozorovalo sa žiadne signifikantné viazanie sa trifaroténu na erytrocyty.

Biotransformácia

In vitro štúdie využívajúce ľudské hepatálne mikrozómy a rekombinantné enzýmy CYP450 dokázali, že trifarotén je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 a v menšom rozsahu prostredníctvom CYP2B6.

Potenciál farmakokinetických liekových interakcií

In vitro štúdie dokazujú, že krém Akliet, v koncentráciách dosahovaných systémovo po lokálnom podaní neinhiboval CYP450 izoenzýmy CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 a neindukoval CYP1A2, 2B6 alebo 3A4.

In vitro štúdie dokázali, že krém Akliet v koncentráciách, ktoré sa dosahujú systémovo po lokálnom podaní, neinhibuje vychytávanie transportérmi MATE, OATP, OAT, ani OCT, ani eflux transportérmi BCRP, Pgp, BSEP alebo MPR.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Poznámka: výpočty ľudskej systémovej expozície ako násobkov zvieracej expozície boli založené na porovnaní plochy pod krivkou (AUC) pre dávku 2 g krému Akliet aplikovanú lokálne raz denne u ľudí.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách dermálnej toxicity po opakovanom podávaní u miniprasiatok až do 9 mesiacov bola systémová expozícia trifaroténu veľmi nízka, vo všeobecnosti nižšia ako limit kvantifikácie. Nevyskytli sa žiadne systémové účinky a jediným pozoruhodným nálezom bolo reverzibilné podráždenie kože v miestach aplikácie.

Vo zvieracích reprodukčných štúdiách bolo perorálne podávanie trifaroténu gravidným potkanom a králikom počas organogenézy teratogénne a embryotoxické pri expozíciách (AUC), ktoré predstavovali 1 614 až 18 245-násobok, respektíve 800 až 4 622-násobok expozícií pozorovaných u ľudí pri maximálnej odporúčanej ľudskej dávke (maximum recommended human dose, MRHD) 2 g.

Trifarotén nebol teratogénny u potkanov a králikov pri systémových expozíciách zodpovedajúcich 534-násobku, respektíve 98-násobku systémových expozícií pozorovaných u ľudí.

Trifarotén nemal žiadne účinky na prenatálny a postnatálny vývoj u potkanov až do najvyšších testovaných perorálnych dávok, ktoré zodpovedali systémovým expozíciám (AUC), ktoré boli 595-násobne až 1 877-násobne vyššie ako systémové expozície pozorované u ľudí.

Trifarotén nevykazoval žiadne nežiaduce účinky na fertilitu potkanov, keď sa podával perorálne pri expozíciách predstavujúcich približne 1 754-násobok (samčeka) a 1 877-násobok (samička) dávky 2 g u ľudí. Avšak po perorálnom podávaní psom došlo k zjavnej *degenerácii zárodočných buniek* s pyknotickými/apoptickými zárodočnými bunkami od najnižšej testovanej dávky 0,2 mg/kg/deň zodpovedajúcej systémovej expozícii, ktorá je 1 170-krát vyššia ako expozícia pozorovaná u ľudí.

Všetky zvieratá s týmto nálezom tiež vykazovali *hypospermatogézu a zvyšky v nadsemenníkoch*. Tieto nálezy úplne nevymizli po 8 týždňoch, z čoho vyplýva predĺžený a potenciálne chronický účinok. Keďže tieto účinky boli zaznamenané aj pri najnižšej testovanej dávke, relevantnosť týchto nálezov pre nižšie dávky nie je známa.

Perorálna štúdia na potkanov preukázala, že trifarotén a/alebo príbuzné metabolity sa vylučujú do materského mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Alantoín
Simulgel 600 PHA (kopolymér akrylamidu a akryloyldimetyltaurátu sodného, izohexadekán, polysorbát 80, sorbitan-oleát)
Cyklometikón
Etanol
Fenoxyetanol
Propylénglykol (E 1520)
Triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Po prvom otvorení použite do 6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

[Tuba]

[5 g]

Biela laminovaná tuba z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE)/hliníka (Al)/polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s bielou vnútornou vrstvou tuby z HDPE a uzáverom z polypropylénu (PP).

[Viacdávkový obal s odvodušenou pumpičkou]

[15 g; 30 g; 75 g]

Biela odvodušená fľaška z polypropylénu (PP)/polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) uzavretá bielou pumpičkou z polypropylénu (PP) a bielym uzáverom z polypropylénu (PP).

Veľkosti balení: 1 tuba s 5 g; 1 fľaška s 15, 30 alebo 75 g.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Galderma International
Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin, La Défense 4
92927 La Défense Cedex, Paríž
Francúzsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

46/0152/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022