

■ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aklief 50 mikrogrammaa/g emulsiovoide

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 50 mikrogrammaa trifaroteenia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 300 milligrammaa propyleeniglykolia (E1520) ja 50 milligrammaa etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Valkoinen ja homogeeninen emulsiovoide

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aklief on tarkoitettu kasvojen ja/tai vartalon iholla esiintyvän acne vulgariksen hoitoon silloin, kun siihen liittyy runsaasti komedoja, papuloita ja pustuloita. Aklief on tarkoitettu 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Levitä Aklief-emulsiovoidetta ohut kerros kasvojen ja/tai vartalon puhtaalle ja kuivalle hoidettavalle ihoalueelle kerran vuorokaudessa iltaisin.

Suosituksena on, että lääkäri arvioi hoidon tehon kolmen kuukauden hoidon jälkeen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Aklief-emulsiovoiteen turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Aklief-emulsiovoidetta ei ole tutkittu potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Aklief-emulsiovoiteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Vain iholle.

Pumppu on valmisteltava ennen ensimmäistä käyttökertaa painamalla sitä useita kertoja (korkeintaan 10 kertaa), kunnes pieni määrä lääkettä tulee ulos. Pumppu on nyt käyttövalmis.

Levitä Aklief-emulsiovoidetta kasvojen (otsa, nenä, leuka ja oikea ja vasen poski) ja/tai vartalon puhtaalle ja kuivalle hoidettavalle ihoalueelle kerran vuorokaudessa iltaisin:

- Yhdellä painalluksella saatavan määrän pitäisi riittää kasvoille (eli otsa, posket, nenä ja leuka).
- Kahdella painalluksella saatavan määrän pitäisi riittää ylävartalolle (eli ulotuttavissa oleva yläselkä, olkapäät ja rintakehä). Yhdellä lisäpainalluksella saatava määrä voidaan käyttää keski- ja alaselkään, jos niissä on aknea.

Potilaita pitää neuvoa välttämään kosketusta silmien, silmäluomien, huulien ja limakalvojen kanssa sekä pesemään kätensä tämän lääkevalmisteen levittämisen jälkeen.

Kosteusvoiteen käyttöä suositellaan tarpeen mukaan hoidon aloituksesta lähtien, siten että ihon annetaan kuivua riittävän pitkään ennen Aklief-emulsiovoiteen levittämistä ja sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Naiset, jotka suunnittelevat raskautta
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ihon punoitusta, kuoriutumista, kuivumista ja kirvelyä/polttelua voi esiintyä Aklief-emulsiovoiteen käytön aikana (ks. kohta 4.8). Tällaisten reaktioiden riskin pienentämiseksi potilaita on neuvottava käyttämään kosteusvoidetta hoidon aloituksesta lähtien ja, jos mahdollista, levittämään Aklief-emulsiovoidetta harvemmin tai keskeyttämään sen käyttö väliaikaisesti. Jos näistä varotoimista huolimatta vaikea reaktio jatkuu, hoito voidaan lopettaa.

Valmistetta ei pidä levittää haavoihin, hiertymiin, ihottumakohtiin eikä auringossa palaneelle iholle.

Kuten muidenkin retinoidien käytön yhteydessä, Aklief-emulsiovoiteella hoidetun ihon karvanpoistoa vahaamalla on syytä välttää.

Jos potilaalle kehittyy reaktio, joka viittaa yliherkkyyteen jollekin emulsiovoiteen ainesosalle, Aklief-hoito pitää keskeyttää. Tämän lääkevalmisteen ja kuorivien, ärsyttävien tai kuivaavien kosmetiikkatuotteiden tai aknelääkkeiden samanaikaisessa käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä se saattaa voimistaa ärsytystä aiheuttavia vaikutuksia.

Aklief ei saa joutua kosketuksiin silmien, silmäluomien, huulien tai limakalvojen kanssa. Jos valmistetta joutuu silmään, pese välittömästi runsaalla, haalealla vedellä.

Liiallista altistumista auringonvalolle (myös solarium ja valohoito) pitää välttää hoidon aikana. Eri aallonpituuksilta suojaavan, vedenkestävän aurinkosuojavoiteen (SPF-kerroin 30 tai enemmän) ja suojaavan vaatekäsittelyn käyttö hoidetulla alueella on suositeltavaa silloin, kun altistusta ei voida välttää.

Tämä lääkevalmiste sisältää propyleeniglykolia (E1520), joka saattaa aiheuttaa ihoärsytystä. Aklief sisältää myös 50 mg alkoholia (etanolia) per gramma, mikä vastaa 5 % w/w. Saattaa aiheuttaa polttelua vahingoittuneilla ihoalueilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aklief-emulsiovoiteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti, että trifaroteenin käyttö iholla ei vaikuttanut suun kautta otettujen hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) pitoisuuksiin verenkierrossa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Aklief-emulsiovoiteeseen

Kliinistä yhteisvaikutustutkimusta, joka arvioisi muiden lääkeaineiden vaikutusta trifaroteenin systeemiin pitoisuuksiin, ei ole tehty (ks. kohta 5.2).

Trifaroteenin *farmakodynaamisesta* yhteisvaikutuspotentiaalista ei ole tietoa. Tämän lääkevalmisteen ja kuorivien, ärsyttävien tai kuivaavien kosmetiikkatuotteiden tai aknelääkkeiden samanaikaisessa käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä se saattaa voimistaa ärsytystä aiheuttavia vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Suun kautta otettavat retinoidit on yhdistetty synnynnäisiin epämuodostumiin. Kun paikallisesti annosteltavia retinoideja käytetään valmistetietojen mukaisesti, niiden systeemisen altistuksen oletetaan olevan vähäinen, sillä imeytyminen ihon kautta on minimaalista. Yksilölliset tekijät (kuten vaurioitunut iho tai valmisteen liikkakäyttö) voivat kuitenkin suurentaa systeemistä altistusta.

Raskaus

Aklief on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kappale 4.3) ja naisille, jotka suunnittelevat raskautta. Eläinkokeet ovat osoittaneet trifaroteenin lisääntymistoksisuutta suurilla systeemisillä altistuksilla suun kautta annon jälkeen (ks. kappale 5.3).

Jos valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hoito on keskeytettävä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö trifaroteeni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet trifaroteenin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kappale 5.3).

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Aklief-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Jotta lapsi ei nielisi valmistetta ja/tai joutuisi kosketuksiin sen kanssa, imettävän naisen ei pidä levittää trifaroteenia sisältävää emulsiovoidetta rintakehän tai rintojen alueelle.

Hedelmällisyys

Aklief-emulsiovoiteella ei ole tehty ihmisen hedelmällisyystutkimuksia.

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu suun kautta annetun trifaroteenin vaikuttaneen hedelmällisyyteen. Koirilla suun kautta annettu trifaroteeni aiheutti kuitenkin itusolujen heikkenemistä, ks kappale 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Aklief-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Paikalliset ihoreaktiot (kuten ihottuma, ihon kuoriutuminen, kuivuminen ja kirvely/polttelu) on kerätty muista haittavaikutuksista erikseen paikallisen siedettävyyden mittaamiseksi. Tällaiset ihoreaktiot

ovat hyvin yleisiä, ja kasvojen alueella 39 %:lla potilaista lieviä, 29,7 %:lla potilaista keskivaikeita ja 6,2 %:lla potilaista vaikeita. Vartalon alueella 32,9 %:lla potilaista esiintyi lieviä reaktioita, 18,9 %:lla keskivaikeita ja 5,2 %:lla vaikeita reaktioita. Vaikea-asteisimmat reaktiot ilmenivät tyypillisesti viikolla 1 kasvoissa, viikoilla 2–4 vartalolla, ja lievittyivät lääkkeen käytön jatkuessa (ks. kohta 4.4).

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset eli hoitoalueen ärsytys, kutina ja auringonpolttamat on kuvattu seuraavassa taulukossa 1. Kliinisissä tutkimuksissa näitä esiintyy 1,2–6,5 %:lla potilaista, joita oli hoidettu Akliief-emulsiovoiteella.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista:

Faasin 3 vehikkelikontrolloiduissa 12 viikon mittaisissa tutkimuksissa 1220 potilasta hoidettiin Akliief-emulsiovoiteella (ja jossa Akliief-emulsiovoidetta saaneiden määrä oli suurempi kuin vehikkeliemulsiovoidetta saaneiden määrä). Tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1.

Esiintymistiheydet on määritelty elinjärjestelmäluokittain seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Hoitoalueen ärsytys Hoitoalueen kutina
	Melko harvinainen	Hoitoalueen kipu Hoitoalueen kuivuus Hoitoalueen värimuutokset Hoitoalueen eroosio Hoitoalueen ihottuma Hoitoalueen turvotus
	Harvinainen	Hoitoalueen eryteema Hoitoalueen urtikaria Hoitoalueen rakkulat
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Auringonpolttama
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Ihon ärsytys Akne Allerginen ihotulehdus Punoitus
	Harvinainen	Asteatoottinen ekseema Seborrooinen ekseema Polttava tunne ihosta Ihon halkeilu Ihon hyperpigmentaatio
Silmät	Harvinainen	Silmäluomien kesiminen Silmäluomien turpoaminen
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	Huulitulehdus
Verisuonisto	Harvinainen	Kasvojen ja kaulan punoitus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Aklief on tarkoitettu käytettäväksi vain iholle kerran päivässä.

Valmisteen liiallinen käyttö ei nopeuta tai paranna hoitotuloksia, mutta voi aiheuttaa huomattavaa punoitusta, ihon kuoriutumista ja epämukavuutta. Tällaisessa tapauksessa valmisteen käyttö on keskeytettävä, kunnes iho on parantunut.

Jos valmistetta niellään vahingossa, asiaankuuluvia oireenmukaisia toimenpiteitä on käytettävä tarpeen mukaan. Valmisteen pitkään jatkuva nieleminen voi aiheuttaa samoja haittavaikutuksia kuin A-vitamiinin liiallinen saanti suun kautta.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Retinoidit, ATC-koodi: D10AD06

Vaikutusmekanismi

Aklief-emulsiovoide sisältää 50 mikrogrammaa (mikrog/g) (w/w) trifaroteenia, joka on kemiallisesti stabiili terfenyylihapon johdannainen, jolla on retinoidien kaltainen aktiivisuus. Trifaroteeni on voimakas RAR γ :n agonisti (retinoidihapon γ -reseptorien agonisti), jolle on ominaista suuri spesifisyys tälle reseptorille. Spesifisyys on 50-kertainen verrattuna RAR α -reseptoreihin ja 8-kertainen verrattuna RAR β -reseptoreihin eikä trifaroteenilla ole aktiivisuutta suhteessa retinoidi X:n reseptoreihin (RXR). Lisäksi trifaroteeni muuntaa retinoidien kohdegeenejä (erilaistuminen ja tulehdusprosessit) jatkuvassa sarveissolulinjassa ja uusiutuneessa orvaskedessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Trifaroteenilla on hiirimallissa (rhino-mouse model) osoitettu olevan komedolyyttistä aktiivisuutta (komedojen määrän väheneminen ja merkittävä orvaskeden paksuuntuminen). Tässä mallissa trifaroteeni aikaansai saman komedolyyttisen vaikutuksen kuin muut tunnetut retinoidit, mutta noin 10 kertaa pienemmällä annoksella.

Trifaroteenilla on osoitettu olevan myös anti-inflammatorista ja depigmentoivaa aktiivisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran vuorokaudessa iltaisin levitettyä Aklief-emulsiovoidetta arvioitiin 12 viikon ajan kahdessa tutkimusasetelmaltaan identtisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa rinnakkaisryhmillä toteutetussa, vehikkelikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Yhteensä tutkimuksiin osallistui 2420 potilasta, jotka olivat iältään 9-vuotiaita ja sitä vanhempia ja joilla oli keskivaikea kasvojen vartalon acne vulgaris.

Aknen vaikeusastetta arvioitiin kasvojen osalta viisiportaisella IGA-asteikolla (Investigator's Global Assessment) ja vartalon osalta viisiportaisella PGA-asteikolla (Physician's Global Assessment). Keskivaikea acne vulgaris määriteltiin asteikon portaaksi 3 – keskivaikea (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 IGA- ja PGA-asteikot

0	Oireettomuus	Puhdas iho, jossa ei ole tulehduksellisia eikä ei-tulehduksellisia leesioita.
1	Lähes oireettomuus	Joitakin hajanaisia komedoita ja harvoja pieniä papuloita.
2	Lievä	Helppo tunnistaa: aknea on alle puolet pinta-alasta. Joitakin komedoita, papuloita ja pustuloita.
3	Keskivaikea	Aknea on yli puolet pinta-alasta. Monia komedoita, papuloita ja pustuloita. Iholla voi olla yksi aknekyhmy.
4	Vaikea	Akne peittää koko pinta-alan. Iholla on komedoja, lukuisia papuloita ja pustuloita. Iholla voi olla useita aknekyhmyjä.

Tehon ensisijaiset päätetapahtumat olivat molemmissa keskeisissä tutkimuksissa samat, ja niitä oli kolme: 1) saavutettu parantuminen IGA- ja PGA-asteikoilla (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat oireettomuuden tai lähes oireettomuuden sekä vähintään kahden asteikkoportaan muutoksen lähtötilanteesta) sekä absoluuttinen että prosentuaalinen muutos viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna 2) tulehduksellisten ja 3) ei-tulehduksellisten leesioiden määrässä.

Kaiken kaikkiaan 87 % potilaista oli valkoihoisia ja 55 % naisia. 34 potilasta (1,4 %) oli 9–11-vuotiaita, 1128 (47 %) oli 12–17-vuotiaita, 1258 (52 %) oli 18-vuotiaita ja sitä vanhempia. Kaikilla potilailla oli keskivaikea acne vulgaris kasvoissa ja 99 %:lla vartalolla. Lähtötilanteessa potilailla oli 7–200 (keskimäärin 36) tulehduksellista leesiota kasvoissa ja 0–220 (keskimäärin 38) vartalolla. Lisäksi potilailla oli 21–305 (keskimäärin 52) ei-tulehduksellista leesiota kasvoissa ja 0–260 (keskimäärin 46) vartalolla.

IGA- ja PGA-arvojen kohentuminen, akneleesioiden absoluuttinen ja prosentuaalinen vähentyminen 12 hoitoviikon jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna on esitetty seuraavissa taulukoissa:

Taulukko 3 Kasvojen aknen parantuminen IGA-asteikolla mitattuna sekä leesioiden määrän muutos viikolla 12 (hoitoaikkeen mukaan; moni-imputoitu)

Tehon ensisijaiset päätetapahtumat	Tutkimus 18251		Tutkimus 18252	
	AKLIEF-emulsiovoide n = 612	Vehikkeli-emulsiovoide n = 596	AKLIEF-emulsiovoide n = 602	Vehikkeli-emulsiovoide n = 610
IGA-asteikolla mitattu paraneminen (%) (Vähintään 2 asteen paraneminen sekä oireettomuus (IGA 0) tai lähes oireettomuus (IGA 1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Prosentuaalinen ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	9,8 (4,8; 14,8) <i>p</i> < 0,001	-	16,6 (11,3; 22,0) <i>p</i> < 0,001	-
Tulehdukselliset leesiot				
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta				
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
Pienimmän neliösumman keskiarvon ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	-3,6 (-4,9; -2,2) <i>p</i> < 0,001	-	-5,6 (-6,9; -4,3) <i>p</i> < 0,001	-
Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (%)				
Keskiarvo (keskivirhe)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta	-54,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikkeli	-44,8	-66,2 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikkeli	-51,2
Ei-tulehdukselliset leesiot				
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta				
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
Pienimmän neliösumman keskiarvon ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	-7,1 (-9,4; -4,8) <i>p</i> < 0,001	-	-8,5 (-10,3; -6,6) <i>p</i> < 0,001	-
Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (%)				
Keskiarvo (keskivirhe)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta	-49,7 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikkeli	-35,7	-57,7 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikkeli	-43,9

Taulukko 4 Vartalon aknen parantuminen PGA-asteikolla mitattuna sekä leesioden määrän muutos viikolla 12 (hoitoaikkeen mukaan [vartalon akne]; moni-impuitoitu)

Toissijaiset päätetapahtumat	Tutkimus 18251		Tutkimus 18252	
	AKLIEF-emulsiovoide	Vehikkeli-emulsiovoide	AKLIEF-emulsiovoide	Vehikkeli-emulsiovoide
	n = 600	n = 585	n = 598	n = 609
PGA-asteikolla mitattu paraneminen (%) (Vähintään 2 asteen paraneminen sekä oireettomuus (PGA 0) tai lähes oireettomuus (PGA 1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Prosentuaalinen ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	10,7 (5,4; 16,1) <i>p</i> < 0,001	-	12,7 (7,2; 18,2) <i>p</i> < 0,001	-
Tulehdukselliset leesiot				
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta				
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
Pienimmän neliösumman keskiarvon ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	-2,5 (-4,0; -1,1) <i>p</i> < 0,001	-	-5,7 (-7,2; -4,2) <i>p</i> < 0,001	-
Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (%)				
Keskiarvo (keskivirhe)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta	-57,4 <i>p</i> < 0,001 vs. <i>vehikkeli</i>	-50,0	-65,4 <i>p</i> < 0,001 vs. <i>vehikkeli</i>	-51,1
Ei-tulehdukselliset leesiot				
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta				
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
Pienimmän neliösumman keskiarvon ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	-4,1 (-6,6; -1,7) <i>p</i> < 0,001	-	-5,0 (-6,8; -3,3) <i>p</i> < 0,001	-
Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (%)				
Keskiarvo (keskivirhe)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta	-49,1 <i>p</i> < 0,001 vs. <i>vehikkeli</i>	-40,3	-55,2 <i>p</i> < 0,001 vs. <i>vehikkeli</i>	-45,1

Pediatriset potilaat

9–11-vuotiaat: Faasin 3 tutkimukseen osallistui vain 34 tähän ikäryhmään kuuluvaa lasta. Näistä 19 osallistui tutkimukseen 18251 ja 15 osallistui tutkimukseen 18252. Tässä ikäryhmässä potilaiden määrä oli pieni, eikä tehoa voitu osoittaa.

12–17-vuotiaat: Faasin 3 tutkimukseen osallistui yhteensä 1128 iältään 12–17-vuotiasta lasta, jolla oli keskivaikea acne vulgaris. Näistä 573 osallistui tutkimukseen 18251 ja 555 osallistui tutkimukseen 18252.

IGA- ja PGA-arvojen kohentuminen, akneleesioiden absoluuttinen ja prosentuaalinen vähentyminen 12 hoitoviikon jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna on esitetty seuraavissa taulukoissa:

Taulukko 5 Kasvojen aknen parantuminen IGA-asteikolla sekä leesioiden määrän muutos viikolla 12 iältään 12–17-vuotiailla potilailla (hoitoaikeen mukaisessa potilasjoukossa; moni-imputoitu)

Tehon ensisijaiset päätetapahtumat	Tutkimus 18251		Tutkimus 18252	
	AKLIEF-emulsiovoide (n = 304)	Vehikkeli-emulsiovoide (n = 269)	AKLIEF-emulsiovoide (n = 267)	Vehikkeli-emulsiovoide (n = 288)
IGA-asteikolla mitattu paraneminen (%) Vähintään 2 asteen paraneminen sekä oireettomuus (IGA 0) tai lähes oireettomuus (IGA 1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Parantumisen prosentuaalinen ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	10,9 (4,3; 17,6) p < 0,001	-	15,4 (7,9; 23,0) p < 0,001	-
Tulehdukselliset leesiot Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Keskimääräinen ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	-3,8 (-6,5; -1,2) p < 0,001	-	-5,3 (-8,1; -2,6) p < 0,001	-
Ei-tulehdukselliset leesiot Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Keskimääräinen ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	-9,6 (-13,8; -5,4) p < 0,001	-	-11,0 (-15,2; -6,8) p < 0,001	-

Taulukko 6 Vartalon aknen parantuminen PGA-asteikolla sekä leesioiden määrän muutos viikolla 12 iältään 12–17-vuotiailla potilailla (hoitoaikeen mukaisessa potilasjoukossa [vartalon akne]; moni-imputoitu)

Toissijaiset päätetapahtumat	Tutkimus 18251		Tutkimus 18252	
	AKLIEF-emulsiovoide (n = 302)	Vehikkeli-emulsiovoide (n = 269)	AKLIEF-emulsiovoide (n = 267)	Vehikkeli-emulsiovoide (n = 288)
PGA-asteikolla mitattu paraneminen (%) Vähintään 2 asteen paraneminen sekä oireettomuus (PGA 0) tai lähes oireettomuus (PGA 1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Parantumisen prosentuaalinen ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	10,8 (3,5; 18,1) p < 0,001	-	12,9 (5,0; 20,8) p < 0,001	-
Tulehdukselliset leesiot Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Keskimääräinen ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	-3,4 (-6,3; -0,5) p < 0,01	-	-6,2 (-9,2; -3,3) p < 0,001	-
Ei-tulehdukselliset leesiot Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Keskimääräinen ero vehikkeliin verrattuna (luottamusväli: 95 %)	-5,0 (-9,1; -0,8) p < 0,001	-	-5,7 (-9,1; -2,2) p < 0,001	-

Pitkäaikainen teho

Kolmas tutkimus oli yhden vuoden mittainen avoin turvallisuustutkimus, johon osallistui 453 iältään 9-vuotiaasta ja sitä vanhempaa potilasta, joilla oli keskivaikea kasvojen ja vartalon acne vulgaris. Akliief-emulsiovoiteella osoitettiin kliinisesti merkittävää IGA- ja PGA-asteikoilla mitattavaa paranemista:

- kasvot: 26,6 % (käynti viikolla 12) – 65,1 % (käynti viikolla 52)
- vartalo: 38,6% (käynti viikolla 12) – 66,9% (käynti viikolla 52).

Potilaskohtainen IGA- ja PGA-arvojen paraneminen: 22,0 % (viikolla 12) – 57,9 % (viikolla 52).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Akliief-emulsiovoiteesta peräisin olevan trifaroteenin imeytymistä arvioitiin aikuisilla ja pediatriisilla potilailla (10–17-vuotiaat), joilla oli acne vulgaris. Potilaita hoidettiin 30 vuorokauden ajan levittämällä Akliief-emulsiovoidetta kerran vuorokaudessa 2 grammaa/vuorokausi kasvoille, hartioille, rintakehälle ja yläselkään.

Kaiken kaikkiaan systeeminen altistustaso oli matala ja samanlainen sekä aikuisilla että pediatriisessa potilasryhmässä.

4 hoitoviikon jälkeen 7 aikuisella 19:stä (37 %) oli mitattavissa olevia trifaroteenipitoisuuksia plasmassa. C_{max} -arvot vaihtelivat toteamisrajan alittavista ($LOQ < 5 \text{ pg/ml}$) – 10 pg/ml :aan ja $AUC_{0-24 \text{ h}}$ oli 75–104 $\text{pg}\cdot\text{hr/ml}$.

3 pediatriisella potilaalla 17:stä (18 %) ilmeni mitattavissa olevaa systeemistä altistusta. C_{max} -arvot vaihtelivat toteamisrajan alittavista ($LOQ < 5 \text{ pg/ml}$) – 9 pg/ml :aan ja $AUC_{0-24 \text{ h}}$ oli 89–106 $\text{pg}\cdot\text{hr/ml}$. Vakaa tila saavutettiin sekä aikuisten että pediatristen potilaiden potilasjoukossa 2 viikon paikallisen annostelun jälkeen. Lääkkeen kertymistä ei ole odotettavissa pitkäaikaiskäytössä.

Jakautuminen

Trifaroteeni läpäisee ihon, jossa se jakautuu eksponentiaalisesti marraskedestä orvasketeen ja verinahkaan.

In vitro -tutkimuksessa trifaroteenin osoitettiin sitoutuvan plasman proteiineihin yli 99,9%:sti. Trifaroteenin ei havaittu sitoutuvan merkitsevässä määrin punasoluihin.

Biotransformaatio

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja rekombinanteilla CYP450-entsyymeillä on *in vitro* -tutkimuksissa osoitettu, että trifaroteeni metaboloituu pääasiassa CYP2C9-, CYP3A4-, CYP2C8- ja vähäisemmässä määrin CYP2B6-entsyymien välityksellä.

Potentiaaliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset osoittavat, että Akliem-emulsiovoide ei paikallisen annostelun jälkeen systeemisesti saavutetuilla pitoisuuksilla estä CYP450-, CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eikä CYP3A4-isoentsyymejä eikä induoi CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-isoentsyymejä.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että Akliem-emulsiovoide ei paikallisen annostelun jälkeen systeemisesti saavutetuilla pitoisuuksilla estä soluunoton MATE-, OATP-, OAT- tai OCT-kuljettajaproteiineja eikä uloskuljetuksen BCRP-, Pgp-, BSEP- tai MPR-kuljettajaproteiineja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Huom.: Eläinten systeemisen altistuksen laskelmat on tehty vertaamalla ihmisten systeemistä altistusta koskevien laskelmien pitoisuus-pinta-alakäyriä (AUC), kun ihmiselle annettuna annoksena on ollut 2 g Akliem-emulsiovoidetta kerran vuorokaudessa.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen (suun kautta) aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Minisioilla tehdyssä 9 kuukauden mittaisessa toistuvan altistuksen (iholle) aiheuttamaa toksisuutta koskevassa tutkimuksessa trifaroteenin systeeminen altistus oli hyvin pieni, yleensä alle toteamisrajan. Systeemisiä vaikutuksia ei ollut ja ainoa huomionarvoinen löydös oli antokohdan palautuva ihoärsytys.

Elämillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa tiineille rotille ja kaniineille organogeneesin aikana suun kautta annetulla trifaroteenilla oli teratogeenisia ja alkiotoksisia vaikutuksia, kun altistukset (AUC) olivat 1614–18245-kertaiset (rotilla) ja 800–4622-kertaisia (kaniineilla) verrattuna ihmisten suositeltuun enimmäisannokseen (2 g).

Trifaroteenilla ei ollut teratogeenisiä vaikutuksia rotilla ja kaniineilla, kun systeeminen altistus oli 534-kertainen (rotilla) ja 98-kertainen (kaniineilla) ihmisillä havaittuun altistukseen verrattuna. Trifaroteenilla ei ollut vaikutuksia rottien kehitykseen ennen tai jälkeen syntymän, kun niille annettiin suun kautta annoksia, jotka vastasivat 595–1877-kertaisesti ihmisellä havaittua systeemistä altistusta (AUC).

Trifaroteeni ei aiheuttanut hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia rotille, kun sitä annettiin suun kautta määriä, jotka olivat noin 1754-kertaiset (koirilla) ja 1877-kertaiset (naarilla) verrattuna ihmisillä käytettyyn 2 g:n annokseen. Koirilla suun kautta annettu trifaroteeni aiheutti kuitenkin

itusolujen heikkenemistä pytoknoottisissa/apoptoottisissa itusoluissa pienimmästä tutkitusta annoksesta (0,2 mg/kg/vrk) alkaen, mikä vastasi 1170-kertaista ihmisillä havaittua systeemistä altistusta. Kaikilla eläimillä, joilla tätä havaittiin, esiintyi myös *hypospermatogeneesiä ja debristä lisäkiveksissä*. Nämä löydökset eivät kokonaan hävinneet 8 viikon jälkeen, mikä viittaa laajaan ja mahdollisesti krooniseen vaikutukseen. Koska nämä vaikutukset havaittiin myös pienimmällä tutkitulla annoksella, niiden merkitys pienemmille annoksille on tuntematon. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa trifaroteenia annettiin suun kautta, trifaroteenia tai sen metaboliitteja erittyi emon rintamaitoon.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Allantoiini

Simulgel 600 PHA (akryyliamidin ja natriumakryloylidimetyylitauraatin kopolymeeri, isoheksadekaani, polysorbaatti 80, sorbitaani-oleaatti)

Syklometikoni

Etanoli

Fenoksietanoli

Propyleeniglykoli (E 1520)

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Avattu pakkaus: käytä 6 kuukauden kuluessa.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[putkilo]

[5 g]

Valkoinen LPDE/alumiini/HDPE-laminoitu putkilo, jossa valkoinen HDPE-kärki ja valkoinen polypropeenikorkki.

[moniannospakkaus, ilmattomalla pumpulla varustettu]

[15 g; 30 g; 75 g]

Valkoinen, ilmaton polypropeeni/HDPE-pullo, joka on suljettu valkoisella polypropeenipumpulla ja valkoisella polypropeenikannella.

Pakkauskoot: yksi 5 g:n putkilo; yksi 15, 30 tai 75 g:n pumppupullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Galderma Nordic AB
Seminarieгатan 21
SE-752 28 Uppsala
Ruotsi

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36540

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.03.2020

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.11.2020

■ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aklief 50 mikrogram/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram kräm innehåller 50 mikrogram trifaroten.

Hjälpämne med känd effekt

Ett gram kräm innehåller 300 milligram propylenglykol (E1520) och 50 milligram etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kräm

Vit och homogen kräm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aklief är avsett för kutan behandling av *acne vulgaris* i ansiktet och/eller på bålen hos patienter från 12 års ålder med många komedoner, papler och pustler.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Ett tunt lager Aklief kräm appliceras en gång dagligen, på kvällen, på angripna områden i ansiktet och/eller på bålen på ren och torr hud.

Det rekommenderas att läkaren gör en bedömning av patientens fortsatta förbättring efter tre månaders behandling.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Säkerhet och effekt för Aklief för geriatriska patienter från 65 års ålder har inte fastställts.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Aklief har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Aklief för barn under 12 års ålder har inte fastställts.

Administreringsätt

Endast för kutan användning.

Innan pumpen används första gången, förbered den genom att trycka ner den flera gånger (upp till 10 gånger) tills en liten klick läkemedel dispenserar. Nu är pumpen färdig att användas.

Applicera ett tunt lager Akliet kräm på angripna områden i ansiktet (pannan, näsan, hakan och höger och vänster kind) och alla angripna områden på bålen, en gång dagligen, på kvällen, på ren och torr hud.

- En pumptryckning bör räcka för applicering i ansiktet (dvs. pannan, kinderna, näsan och hakan).
- Två pumptryckningar bör räcka för applicering på den övre delen av bålen (dvs. den övre delen av ryggen som kan nås, axlarna och bröstet). Vid akne på mellersta och nedre delen av ryggen kan ytterligare en pumptryckning användas.

Patienterna ska instrueras att undvika kontakt med ögonen, ögonlocken, läpparna och slemhinnor och att tvätta händerna efter att ha applicerat läkemedlet.

Användning av fuktkräm efter behov rekommenderas från behandlingsstart. Se dock till att huden hinner torka innan eller efter appliceringen av Akliet kräm.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Kvinnor som planerar att bli gravida.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av Akliet kräm kan orsaka erytem, fjällning, torr hud och en brännande/svidande känsla (se avsnitt 4.8). För att minska risken för sådana reaktioner ska patienterna instrueras att använda fuktkräm från behandlingsstart och att vid behov förlänga intervallet mellan appliceringarna av Akliet kräm eller göra ett uppehåll i användningen. Behandlingen kan sättas ut om allvarliga reaktioner kvarstår trots ovan nämnda åtgärder.

Produkten ska inte appliceras på skärsår, skrubbsår, eksematös eller solsvedd hud.

Liksom vid användning av andra retinoider ska hårborttagning genom vaxning undvikas på hud som behandlas med Akliet.

Vid en eventuell reaktion som tyder på överkänslighet för något av innehållsämnen i krämen ska användningen av Akliet avbrytas. Försiktighet ska iakttas vid användning av kosmetika eller akneläkemedel med peelande, irriterande eller uttorkande verkan, eftersom de tillsammans med läkemedlet kan förstärka de irriterande effekterna.

Akliet ska inte komma i kontakt med ögonen, ögonlocken, läpparna eller slemhinnor. Skölj omedelbart med rikliga mängder ljummet vatten om produkten kommer in i ögat.

Överdriven exponering för solljus, inklusive sollampor och ljusterapi, ska undvikas under behandlingen. När exponering inte kan undvikas rekommenderas användning av ett vattenresistent solskyddsmedel med brett spektrum och solskyddsfaktor (SPF) 30 eller högre samt skyddande kläder på behandlade områden.

Detta läkemedel innehåller propylenglykol (E1520) som kan orsaka hudirritation.

Akliet innehåller också 50 mg alkohol (etanol) per gram vilket motsvarar 5% w/w. Det kan orsaka en brännande känsla på skadad hud.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av Aklied kräm på andra läkemedel

En klinisk studie av läkemedelsinteraktioner har visat att topikal applicering av trifaroten inte påverkar blodkoncentrationen av oralt administrerade hormonella preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel).

Effekter av andra läkemedel på Aklied kräm

Inga kliniska studier av läkemedelsinteraktioner har utförts för att bedöma effekter av andra läkemedel på den systemiska nivån av trifaroten (se avsnitt 5.2).

Det finns inga data som visar trifarotens *farmakodynamiska* interaktionspotential. Försiktighet ska iakttagas vid användning av kosmetika eller akneläkemedel med peelande, irriterande eller uttorkande verkan, eftersom de tillsammans med läkemedlet kan förstärka de irriterande effekterna (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Oralt administrerade retinoider har förknippats med medfödda missbildningar. Topikalt administrerade retinoider som används i enlighet med förskrivningsinformationen antas generellt leda till låg systemisk exponering eftersom absorptionen genom huden är minimal. Det kan dock finnas individuella faktorer (t.ex. skadad hudbarriär, överdriven användning) som bidrar till en ökad systemisk exponering.

Graviditet

Aklied är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) hos gravida kvinnor och hos kvinnor som planerar att bli gravida.

Djurstudier av oralt administrerat trifaroten har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid hög systemisk exponering (se avsnitt 5.3).

Om produkten används under graviditet, eller om patienten blir gravid under användning av detta läkemedel, ska behandlingen avslutas.

Amning

Det är okänt om trifaroten eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att trifaroten/metaboliter utsöndras i mjölk (mer information finns i avsnitt 5.3).

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Aklied efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

För att undvika risken för att ett spädbarn sväljer ned och/eller exponeras för läkemedlet via kontakt, ska ammande kvinnor inte applicera trifarotenkräm på bröstet eller bröstområdet.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på människa har utförts med Aklied.

Inga effekter av trifaroten observerades i reproduktionsstudier med oral administrering till råttor. Efter oral administrering till hund observerades dock *degenerering av könsceller*, se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aklied har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Lokala kutana reaktioner (som erytem, fjällning, torr hud och brännande/svidande känsla) samlades in separat från andra oönskade effekter som ett mått på lokal tolerans. Dessa kutana reaktioner är mycket

vanliga och är av mild, måttlig eller svår intensitet i ansiktet hos upp till 39 %, 29,7 % respektive 6,2 % av patienterna. På bålen hade 32,9 %, 18,9 % och 5,2 % av patienterna lindriga, måttliga respektive svåra reaktioner. Reaktionerna var vanligen som svårast i vecka 1 i ansiktet och i vecka 2 till 4 på bålen, och minskade med fortsatt användning av läkemedlet (se avsnitt 4.4).

De oftast rapporterade biverkningarna, som beskrivs nedan i tabell 1, är irritation, klåda och solsveda på administreringsstället, vilka uppstod hos 1,2 till 6,5 % av patienterna som behandlades med Akliief kräm i kliniska studier.

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade i de 12-veckors, vehikelkontrollerade fas 3-studierna på 1 220 patienter behandlade med Akliief kräm (och för vilka frekvensen var högre med Akliief kräm än med vehikelkrämen) redovisas i tabell 1.

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 5 Biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Vanliga	Irritation på appliceringsstället Klåda på appliceringsstället
	Mindre vanliga	Smärta på appliceringsstället Torr hud på appliceringsstället Missfärgning av huden på appliceringsstället Erosion på appliceringsstället Hudutslag på appliceringsstället Svullnad på appliceringsstället
	Sällsynta	Erytem på appliceringsstället Urtikaria på appliceringsstället Vesikler på appliceringsstället
Skada, förgiftning och behandlingskomplikationer	Vanliga	Solsveda
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudirritation Akne Allergisk dermatit Erytem
	Sällsynta	Asteotiskt eksem Seborroisk dermatit Brännande känsla i huden Hudsprickor Hyperpigmenterad hud
Ögon	Sällsynta	Fjällande ögonlock Ögonlocksödem
Magtarmkanalen	Sällsynta	Keilit
Blodkärl	Sällsynta	Ansiktsrodnad

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning direkt till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Aklief är endast avsett att användas kutant en gång dagligen.

Vid överdriven applicering av läkemedlet erhålls inte snabbare eller bättre resultat, och påtaglig rodnad, fjällning eller hudbesvär kan uppstå. Vid sådana reaktioner ska användningen avbrytas till dess att huden har återhämtat sig.

Vid oavsiktlig förtäring ska lämpliga symtomatiska åtgärder vidtas. Kronisk förtäring av läkemedlet kan leda till samma biverkningar som ses vid överdrivet oralt intag av vitamin A.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Retinoider för utvärtes behandling mot akne, ATC-kod: D10AD06

Verkningsmekanism

Aklief kräm innehåller 50 mikrogram ($\mu\text{g/g}$) (v/v) trifaroten, som är ett kemiskt stabilt terfenylsyra derivat med retinoidliknande aktivitet. Det är en potent $\text{RAR}\gamma$ -agonist (retinoidsyra receptor γ -agonist) som karakteriseras av hög specificitet för denna receptor framför $\text{RAR}\alpha$ och $\text{RAR}\beta$ (50- respektive 8-faldig, utan någon retinoid X-receptor (RXR)-aktivitet).

Trifaroten modulerar dessutom retonidmålgener (differentiering och inflammatoriska processer) i immortaliserade keratinocyter och rekonstruerat epidermis.

Farmakodynamiska egenskaper

Trifaroten har i Rhino-musmodeller visat påtaglig komedolytisk aktivitet med minskat antal komedoner och påtagligt ökad epidermistjocklek. I denna modell producerade trifaroten samma komedolytiska effekt som andra kända retinoider vid cirka 10 gånger lägre dos.

Trifaroten har också visats ha en antiinflammatorisk och avpigmenterande effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Aklief kräm applicerad en gång dagligen på kvällen utvärderades i 12 veckor i 2 randomiserade, dubbelblindade, vehikelkontrollerade multicenterstudier med parallella grupper och identisk design. De utfördes på totalt 2 420 patienter från 9 års ålder med måttlig acne vulgaris i ansiktet och på bålen.

Aknens svårighet utvärderades med 5-poängsskalorna Investigator's Global Assessment (IGA) för ansiktet och Physician's Global Assessment (PGA) för bålen, i vilka måttlig acne vulgaris definieras som poängen för grad 3-Måttlig (se tabell 2).

Tabell 6 Skolorna Investigator's Global Assessment och Physician's Global Assessment

0	Symptomfri	Symptomfri hud utan inflammatoriska eller icke-inflammatoriska lesioner.
1	Nästan symptomfri	Några få spridda komedoner och några få små papler.
2	Lindrig	Lätt igenkännlig; med påverkan av mindre än halva ytan. Några komedoner, papler och pustler.
3	Måttlig	Påverkan av mer än halva ytan. Många komedoner, papler och pustler. En noduli kan förekomma.
4	Svår	Påverkan av hela ytan. Täckt med komedoner, många papler och pustler. Några få noduli kan förekomma.

Tre identiska samprimära effektmått användes i de båda pivotala studierna: 1) frekvensen av framgångsrik behandling baserat på IGA- och PGA-resultat (procentandel försökspersoner med bedömningen "symptomfri" eller "nästan symptomfri" och med minst 2 stegs förändring från baslinjen) samt absolut och procentuell förändring från baslinjen av antalet 2) inflammatoriska och 3) icke-inflammatoriska lesioner i vecka 12.

Totalt sett var 87 % av försökspersonerna vita och 55 % var kvinnor. Trettiofyra (1,4 %) försökspersoner var 9 till 11 år, 1 128 (47 %) försökspersoner var 12 till 17 år och 1 258 (52 %) försökspersoner var 18 år eller äldre. Alla patienter hade måttlig acne vulgaris i ansiktet och 99 % hade akne på bålen. Vid baslinjen hade försökspersonerna mellan 7 och 200 (genomsnitt 36) inflammatoriska lesioner i ansiktet och mellan 0 och 220 (genomsnitt 38) på bålen. Dessutom hade försökspersonerna mellan 21 och 305 (genomsnitt 52) icke-inflammatoriska lesioner i ansiktet och mellan 0 och 260 (genomsnitt 46) på bålen.

IGA- och PGA-resultaten samt genomsnittlig absolut och procentuell minskning av antalet aknelesioner från baslinjen efter 12 veckors behandling redovisas i följande tabeller:

Tabell 7 Förbättring av akne i ansiktet enligt Investigator's Global Assessment och förändring av antalet lesioner vecka 12 (Intent-to-Treat; multipel imputation)

Primära effektmått	Studie 18251		Studie 18252	
	AKLIEF kräm	Vehikelkräm	AKLIEF kräm	Vehikelkräm
	N=612	N=596	N=602	N=610
Andel (%) för vilka behandlingen bedömdes som framgångsrik enligt IGA (Minst 2 stegs förbättring och IGA "Symptomfri" (0) eller "Nästan symptomfri" (1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Procentuell skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	9,8 (4,8; 14,8) <i>p</i> < 0,001	-	16,6 (11,3; 22,0) <i>p</i> < 0,001	-
Inflammatoriska lesioner				
Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen				
LS Genomsnitt (SE)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
LS Genomsnittlig skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	-3,6 (-4,9; -2,2) <i>p</i> < 0,001	-	-5,6 (-6,9; -4,3) <i>p</i> < 0,001	-
Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen (%)				
Genomsnitt (SE)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen	-54,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikel	-44,8	-66,2 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikel	-51,2
Icke-inflammatoriska lesioner				
Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen				
LS Genomsnitt (SE)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
LS Genomsnittlig skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	-7,1 (-9,4; -4,8) <i>p</i> < 0,001	-	-8,5 (-10,3; -6,6) <i>p</i> < 0,001	-
Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen (%)				
Genomsnitt (SE)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen	-49,7 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikel	-35,7	-57,7 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikel	-43,9

Tabell 8 Förbättring av akne på bålen enligt Physician's Global Assessment och förändring av antalet lesioner vecka 12 (Intent-to-Treat på bålen, multipel imputation)

Sekundära effektmått	Studie 18251		Studie 18252	
	AKLIEF kräm	Vehikelkräm	AKLIEF kräm	Vehikelkräm
	N=600	N=585	N=598	N=609
Andel (%) för vilka behandlingen bedömdes som framgångsrik enligt PGA (Minst 2 stegs förbättring och PGA "Symptomfri" (0) eller "Nästan symptomfri" (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Procentuell skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	10,7 (5,4; 16,1) <i>p</i> < 0,001	-	12,7 (7,2; 18,2) <i>p</i> < 0,001	-
Inflammatoriska lesioner				
Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen				
LS Genomsnitt (SE)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
LS Genomsnittlig skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	-2,5 (-4,0; -1,1) <i>p</i> < 0,001	-	-5,7 (-7,2; -4,2) <i>p</i> < 0,001	-
Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen (%)				
Genomsnitt (SE)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen	-57,4 <i>p</i> < 0,001 <i>vs. vehikel</i>	-50,0	-65,4 <i>p</i> < 0,001 <i>vs. vehikel</i>	-51,1
Icke-inflammatoriska lesioner				
Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen				
LS Genomsnitt (SE)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
LS Genomsnittlig skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	-4,1 (-6,6; -1,7) <i>p</i> = 0,001	-	-5,0 (-6,8; -3,3) <i>p</i> < 0,001	-
Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen (%)				
Genomsnitt (SE)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen	-49,1 <i>p</i> < 0,001 <i>vs. vehikel</i>	-40,3	-55,2 <i>p</i> < 0,001 <i>vs. vehikel</i>	-45,1

Pediatrisk population

Åldersgrupp 9 till 11 år: I fas 3-studierna inkluderades endast totalt 34 barn i denna åldersgrupp – 19 av dem i studie 18251 och 15 i studie 18252. I denna åldersgrupp var patientantalet lågt och någon effekt kunde inte påvisas.

Åldersgrupp 12 till 17 år: I fas 3-studierna inkluderades totalt 1128 barn från 12 till 17 år med måttlig acne vulgaris: 573 av dem i studie 18251 och 555 barn i studie 18252.

Andelen för vilka behandlingen bedömdes som framgångsrik enligt IGA och PGA, genomsnittlig absolut och procentuell minskning av antalet aknelesioner från baslinjen efter 12 veckors behandling visas i följande tabeller:

Tabell 5 Förbättring av akne i ansiktet enligt Investigator's Global Assessment och förändring av antalet lesioner vecka 12 hos patienter mellan 12 och 17 år (Intent-to-Treat; multipel imputation)

Primära effektmått	Studie 18251		Studie 18252	
	AKLIEF kräm (n=304)	Vehikelkräm (n=269)	AKLIEF kräm (n=267)	Vehikelkräm (n=288)
Andel (%) för vilka behandlingen bedömdes som framgångsrik enligt IGA Minst 2 stegs förbättring och IGA "Symptomfri" (0) eller "Nästan symptomfri" (1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Procentuell skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	10,9 (4,3; 17,6) p < 0,001	-	15,4 (7,9; 23,0) p < 0,001	-
Inflammatoriska lesioner Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Genomsnittlig skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	-3,8 (-6,5; -1,2) p < 0,001	-	-5,3 (-8,1; -2,6) p < 0,001	-
Icke-inflammatoriska lesioner Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Genomsnittlig skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	-9,6 (-13,8; -5,4) p < 0,001	-	-11,0 (-15,2; -6,8) p < 0,001	-

Tabell 6 Förbättring av akne på bålen enligt Physician's Global Assessment och förändring av antalet lesioner vecka 12 hos patienter mellan 12 och 17 år (Intent-to-Treat på bålen, multipel imputation)

Sekundära effektmått	Studie 18251		Studie 18252	
	AKLIEF kräm (n=302)	Vehikel-kräm (n=269)	AKLIEF kräm (n=267)	Vehikel-kräm (n=288)
Andel (%) för vilka behandlingen bedömdes som framgångsrik enligt PGA Minst 2 stegs förbättring och PGA "Symptomfri" (0) eller "Nästan symptomfri" (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Procentuell skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	10,8 (3,5; 18,1) p < 0,001	-	12,9 (5,0; 20,8) p < 0,001	-
Inflammatoriska lesioner Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Genomsnittlig skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	-3,4 (-6,3; -0,5) p < 0,001	-	-6,2 (-9,2; -3,3) p < 0,001	-
Icke-inflammatoriska lesioner Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Genomsnittlig skillnad jämfört med vehikel (95 % CI)	-5,0 (-9,1; -0,8) p < 0,001	-	-5,7 (-9,1; -2,2) p < 0,001	-

Långsiktig effekt

I studie 3, en ettårig, öppen säkerhetsstudie på 453 patienter från 9 års ålder med måttlig acne vulgaris i ansiktet och på bålen gav Aklief kräm en kliniskt meningsfull förbättring med frekvenser av framgångsrik behandling enligt IGA och PGA som ökade:

- från 26,6 % vid besöket vecka 12 till 65,1 % vid besöket vecka 52 för ansiktet och
- från 38,6 % vid besöket vecka 12 till 66,9 % vid besöket vecka 52 för bålen.

Framgångsrik behandling enligt IGA och PGA hos en och samma försöksperson ökade från 22,0 % i vecka 12 till 57,9 % i vecka 52.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av trifaroten från Aklief kräm utvärderades hos vuxna och pediatrika (10-17 år) försökspersoner med acne vulgaris. Försökspersonerna behandlades en gång dagligen i 30 dagar med 2 gram/dag Aklief applicerad i ansiktet, på axlarna, bröstet och övre delen av ryggen.

De systemiska exponeringsnivåerna var generellt låga och likartade mellan vuxna och pediatrika populationer.

Efter 4 veckors behandling hade sju av nitton (37 %) vuxna försökspersoner kvantifierbara plasmanivåer av trifaroten. C_{max} varierade från under kvantifieringsgränsen (LOQ <5 pg/ml) till 10 pg/ml och AUC_{0-24h} varierade från 75 till 104 pg.h/ml.

Tre av de sjutton (18 %) pediatrika försökspersonerna hade kvantifierbar systemisk exponering. C_{max} varierade från under kvantifieringsgränsen (LOQ <5 pg/ml) till 9 pg/ml och AUC_{0-24h} varierade från 89 till 106 pg.h/ml.

Steady state uppnåddes hos både vuxna och pediatrika försökspersoner efter 2 veckors topikal administrering. Ingen ackumulering av läkemedel förväntas vid långtidsanvändning.

Distribution

Trifaroten penetrerar in i huden med exponentiell distribution från stratum corneum till epidermis och dermis.

En in vitro-studie visade att trifaroten är till mer än 99,9 % bundet till plasmaproteiner. Ingen signifikant bindning av trifaroten till erythrocyter observerades.

Metabolism

In vitro-studier med humana levermikrosomer och rekombinanta CYP450-zymer har visat att trifaroten främst metaboliseras via CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 och i mindre grad via CYP2B6.

Farmakokinetisk interaktionspotential

In vitro-studier visar att Aklief kräm, vid de koncentrationer som uppnås systemiskt efter topikal administrering, inte hämmar CYP450-isoenzymerna CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4, och inte inducerar CYP1A2, 2B6 eller 3A4.

In vitro-studier har visat att Aklief kräm, vid de koncentrationer som uppnås systemiskt efter topikal administrering, inte hämmar upptagstransportörerna MATE, OATP, OAT och OCT eller effluxtransportörerna BCRP, Pgp, BSEP och MPR.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Anmärkning: Beräkningen av djurmultiplarna för systemisk exponering hos människa baserades på jämförelser av arean under kurvan (AUC) för en topikal human dos på 2 g Aklief kräm applicerad en gång dagligen.

Gängse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad oral dos, genotoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I toxicitetsstudier av upprepad dermal dos på minigrisar i upp till 9 månader var den systemiska exponeringen av trifaroten mycket låg, generellt under kvantifieringsgränsen. Det fanns inga systemiska effekter och det enda anmärkningsvärda fyndet var reversibel hudirritation på appliceringsstället.

I reproduktionsstudier på djur var oralt administrerat trifaroten teratogent och embryotoxiskt hos dräktiga råttor och kaniner vid exponeringar (AUC) som var 1 614 till 18 245 gånger högre och 800 till 4 622 gånger högre än de som observeras hos människa vid den högsta rekommenderade dosen till människa (MRHD) på 2 g.

Trifaroten var inte teratogent hos råttor och kanin vid systemiska exponeringar som motsvarade 534 respektive 98 gånger de som ses hos människa.

Trifaroten hade inga effekter på pre- och postnatal utveckling hos råttor upp till de högsta testade orala doserna, vilka motsvarade systemiska exponeringar (AUC) som var 595 till 1 877 gånger högre än de som ses hos människa.

Oralt administrerat trifaroten påverkade inte fertiliteten hos råttor vid exponeringar på cirka 1 754 (hanar) och 1 877 (honor) gånger 2 g-dosen hos människa. Efter oral administrering till hund var emellertid *degenerering av könsceller* med pyknotiska/apoptotiska könsceller tydlig vid de lägsta testade doserna på 0,2 mg/kg/dag vilket motsvarar en 1 170 gånger högre systemisk exponering än den som ses hos människa. Alla djur med detta fynd visade även *hypospermatogenes och debris i*

bitesticklarna. Fynden gick inte helt tillbaka efter 8 veckor, vilket tyder på en långvarig och möjligen kronisk effekt. Eftersom dessa effekter märktes även vid den lägsta testade dosen, är relevansen av dessa fynd vid lägre doser okänd.

En studie med oralt trifaroten till råttor visar att trifaroten och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Allantoin

Simulgel 600 PHA (sampolymer av akrylamid och natriumakryloyldimetyltaurat, isohexadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat)

Cyklometikon

Etanol

Fenoxietanol

Propylenglykol (E1520)

Medellångkedjiga triglycerider

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter första öppnandet: använd inom 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tub [5 g]

Tuber av laminat av vitt lågdensitetspolyeten (LDPE)/aluminium (alu)/högdensitetspolyeten (HDPE) med en överdel av vit högdensitetspolyeten (HDPE) och en kork av vit polypropen (PP).

Flerdosbehållare med luftfri pump [15 g; 30 g; 75 g]

Vit, luftfri flaska av polypropen (PP)/högdensitetspolyeten (HDPE) försluten med en pump av vit polypropen (PP) och ett lock av vit polypropen (PP).

Förpackningsstorlekar: 1 tub om 5 g; 1 pumpflaska om 15 g, 30 g eller 75 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB

Seminariegatan 21

SE-752 28 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36540

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.03.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.11.2020