

PRODUKTRESUMÉ

▼ 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 bålarna 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 bålarna 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.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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 dispenseras. Nu är pumpen färdig att användas.

Applicera ett tunt lager Aklief kräm på angripna områden i ansiktet (pannan, näsan, hakan och höger och vänster kind) och alla angripna områden på bålén, 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 bålén (dvs. den övre del 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 Aklief 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 Aklief 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 Aklief 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 Aklief.

Vid en eventuell reaktion som tyder på överkänslighet för något av innehållsämnen i krämen ska användningen av Aklief 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.

Aklief 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.

Aklief 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 Akliet kräm på andra läkemedel

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

Effekter av andra läkemedel på Akliet 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 iaktas 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

Akliet 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 mjolk (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 Akliet 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 Akliet.

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

Akliet 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 Akliel kräm i kliniska studier.

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade i de 12-veckors, vehikelkontrollerade fas 3-studierna på 1 220 patienter behandlade med Akliel kräm (och för vilka frekvensen var högre med Akliel 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 1 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 Läkemedelsverket:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 (retinoidsyrareceptor 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 retinoidmålgener (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 bålén.

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

Tabell 2 Skälorna 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 3 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) $p < 0,001$	-	16,6 (11,3; 22,0) $p < 0,001$	-
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) $p < 0,001$	-	-5,6 (-6,9; -4,3) $p < 0,001$	-
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 $p < 0,001$ vs. vehikel	-44,8	-66,2 $p < 0,001$ 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) $p < 0,001$	-	-8,5 (-10,3; -6,6) $p < 0,001$	-
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 $p < 0,001$ vs. vehikel	-35,7	-57,7 $p < 0,001$ vs. vehikel	-43,9

Tabell 4 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 vs. vehikel	-50,0	-65,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikel	-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 vs. vehikel	-40,3	-55,2 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikel	-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	Vehikelkräm	AKLIEF kräm	Vehikelkräm
	(n=304)	(n=269)	(n=267)	(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	Vehikel-kräm	AKLIEF kräm	Vehikel-kräm
	(n=302)	(n=269)	(n=267)	(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.

Studien START

Effekten av Aklief kräm på akneärr under behandlingen av acne vulgaris undersöktes i studien START. Studien START är en randomiserad, dubbelblind, vehikelkontrollerad multicenterstudie med intraindividuell jämförelse (höger ansiktshalva jämfört med vänster ansiktshalva) för att utvärdera antalet atrofiska ärr under 24-veckors behandling.

Studien START bestod huvudsakligen av försökspersoner med måttlig akne vid baslinjen (över 90 % av försökspersonerna hade en IGA-poäng på 3). De 121 försökspersoner som rekryterades till studien hade atrofiska akneärr på båda ansiktshalvorna vars svårighetsgrad huvudsakligen var mild och måttlig enligt Investigator Scar Global Assessment.

Medianåldern för samtliga försökspersoner var 22 år (lägsta ålder var 17 år och högsta ålder var 34 år). Flertalet av försökspersonerna (102 [84,3 %] försökspersoner) var vuxna (≥18 år), kvinnor (88

[72,7 %] försökspersoner), vita (97 [80,2 %] försökspersoner) och icke-latinamerikaner (95 [78,5 %] försökspersoner).

Det primära effektmåttet var absolut förändring av totalt antal atrofiska akneärr per ansiktshalva från baslinjen till vecka 24. Det totala antalet atrofiska akneärr hade minskat signifikant med Aklied jämfört med vehikel (se tabell 7).

Tabell 7: Förändring från baslinjen av totalt antal atrofiska akneärr vecka 24 genom imputering av saknade data med användning av multipel imputering under antagandet Missing at Random (ITT-population)

Aklied (N=121)		Vehikel (N=121)		Behandlingsskillnad (N=121)		
Genomsnittligt antal ärr vid baslinjen	Genomsnittlig förändring från baslinjen	Genomsnittligt antal ärr vid baslinjen	Genomsnittlig förändring från baslinjen	Genomsnittlig (SE) skillnad i förändring från baslinjen	95 % konfidenstervall	p-värde
11,4	-5,9	11,6	-2,7	-3,2 (0,60)	-4,4; -2,0	<0,0001

Beskrivande statistik visade att trifaroten hade numeriskt bättre effekt på atrofiska ärr som var 2-4 mm än på de som var >4 mm.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av trifaroten från Aklied 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 Aklied 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-enzym har visat att trifaroten främst metaboliseras via CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 och i mindre grad via CYP2B6.

Farmakokinetisk interaktionspotential

In vitro-studier visar att Aklied 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 Aklied kräm, vid de koncentrationer som uppnås systemiskt efter topikal administrering, inte hämmar upptagstransportörerna MATE, OATP, OAT och OCT eller effluxtransportörerna BCRP, P-gp, BSEP och MPR.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Gångse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad oral dos, gentoxicitet 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 biterstiklarna*. 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
Seminariégatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58467

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-01-31
Datum för förnyat godkännande: 2024-12-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-25