

 12. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Aklief, creme**

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

**0. D.SP.NR.**

31385

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aklief

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et gram creme indeholder 50 mikrogram trifaroten.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Et gram creme indeholder 300 milligram propylenglycol (E1520) og 50 milligram ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Creme

Hvid og homogen creme.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Aklief er indiceret til kutan behandling af *acne vulgaris* i ansigt og/eller på truncus hos patienter i alderen 12 år og ældre ved forekomst af mange komedoner, papler og pustler.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Et tyndt lag Aklief creme påføres de ramte områder på ansigt og/eller truncus en gang daglig om aftenen på ren og tør hud.

Det anbefales, at lægen vurderer patientens fortsatte bedring efter tre måneders behandling.

Specielle populationer

*Ældre patienter*

Akliefs sikkerhed og virkning hos geriatriske patienter på 65 år og derover er ikke klarlagt.

*Svækket nyre- og leverfunktion*

Aklief er ikke blevet undersøgt hos patienter med svækket nyre- eller leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Akliefs sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er ikke klarlagt.

**Administration**

Kun til kutan anvendelse.

Inden pumpen anvendes første gang, skal den primes ved at trykke flere gange, indtil en lille mængde af lægemidlet dispenseres (maksimalt 10 gange). Herefter er pumpen klar til brug.

Et tyndt lag Aklief creme påføres de ramte områder på ansigt (pande, næse, hage samt højre og venstre kind) og alle ramte områder på truncus en gang daglig om aftenen på ren og tør hud:

* Et pumpetryk bør være tilstrækkeligt til at dække ansigtet (dvs. pande, kinder, næse og hage).
* To pumpetryk bør være tilstrækkeligt til at dække øvre truncus (dvs. den øverste del af ryggen, der kan nås, samt skuldre og bryst). Endnu et pumpetryk kan bruges til at dække den midterste og nederste del af ryggen, hvis der er akne på de steder.

Patienterne skal informeres om, at de skal undgå at berøre øjne, øjenlåg, læber og slimhinder, og at de skal vaske hænder efter påføring af lægemidlet.

Det anbefales at bruge fugtighedscreme efter behov fra behandlingens start. Der skal dog gå tilstrækkelig tid inden og efter påføring af Aklief creme, så huden kan nå at tørre.

**4.3 Kontraindikationer**

* Graviditet (se pkt. 4.6)
* Planlagt graviditet
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der kan opstå erythem, afskalning, tørhed og en stikkende/sviende fornemmelse efter anvendelse af Aklief creme (se pkt. 4.8). For at forebygge risikoen for sådanne reaktioner skal patienterne instrueres i at bruge fugtighedscreme fra behandlingens start og om nødvendigt påføre Aklief creme mindre hyppigt eller afbryde anvendelsen midlertidigt. Behandlingen kan afbrydes, hvis alvorlige reaktioner varer ved på trods af forebyggende foranstaltninger.

Produktet må ikke påføres på hud, der har rifter, hudafskrabninger eller eksem, eller som er solskoldet.

Som det er tilfældet med andre retinoider, skal brug af voks som hårfjerningsmetode undgås på hud, der er behandlet med Aklief.

Anvendelse af Aklief skal afbrydes, hvis der opstår en reaktion, som kan tyde på overfølsomhed over for et eller flere af indholdsstofferne i lægemidlet. Forsigtighed tilrådes, hvis der bruges kosmetik eller aknemidler med afskallende, irriterende eller udtørrende virkninger samtidig med lægemidlet, da de kan forårsage additive irriterende virkninger.

Aklief må ikke komme i kontakt med øjne, øjenlåg, læber eller slimhinder. Hvis produktet kommer i øjnene, skylles straks med rigelige mængder lunkent vand.

Overdreven eksponering for sollys, herunder solarier eller lysbehandling, skal undgås under behandlingen. Hvis eksponering ikke kan undgås, anbefales det at bruge bredspektret, vandfast solbeskyttelse med en solbeskyttelsesfaktor (SPF) på mindst 30 samt beskyttende tøj på de behandlede områder.

Dette lægemiddel indeholder propylenglycol (E1520), som kan forårsage hudirritation.

Aklief indeholder også 50 mg alkohol (ethanol) pr. gram svarende til 5% w/w. Det kan forårsage en brændende fornemmelse på skadet hud.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Virkningen af Aklief creme på andre lægemidler

Et klinisk interaktionsstudie har vist, at topikal anvendelse af trifaroten ikke påvirkede de cirkulerende koncentrationer af hormonelle kontraceptiva (ethinyløstradiol og levonorgestrel), som blev administreret oralt.

Andre lægemidlers virkning på Aklief creme

Der blev ikke udført nogen kliniske interaktionsstudier til undersøgelse af andre lægemidlers virkning på de systemiske niveauer af trifaroten (se pkt. 5.2).

Der findes ingen data vedrørende trifarotens potentiale for *farmakodynamisk* interaktion. Forsigtighed tilrådes, hvis der bruges kosmetik eller aknemidler med afskallende, irriterende eller udtørrende virkninger samtidig med lægemidlet, da de kan forårsage additive irriterende virkninger (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Oralt administrerede retinoider har været forbundet med kongenitte anomalier. Når topisk administrerede retinoider anvendes i overensstemmelse med ordinationsoplysningerne, antages de generelt at medføre lav systemisk eksponering på grund af den minimale absorption gennem huden. Der kan dog være individuelle faktorer (fx beskadiget hudbarriere, overdreven brug), som bidrager til øget systemisk eksponering.

Graviditet

Aklief er kontraindiceret (se pkt. 4.3) under graviditet eller hos kvinder, der planlægger at blive gravide.

Dyreforsøg med oralt administreret trifaroten har påvist reproduktionstoksicitet ved høj systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

Behandlingen skal afbrydes, hvis lægemidlet anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager dette lægemiddel.

Amning

Det er ukendt, om trifaroten eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at trifaroten/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for det diende barn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller behandling med Aklief skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

For at undgå risikoen for, at spædbarnet indtager lægemidlet og/eller kommer i kontakt med det, må ammende kvinder ikke påføre trifaroten på brystet eller brystområdet.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser af Aklief på mennesker.

Der blev ikke observeret nogen virkninger af trifaroten på fertiliteten i reproduktionsstudier af rotter. Efter oral administration til hunde blev der dog observeret *degeneration af germinalceller* (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Aklief påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Der blev indsamlet information om lokale kutane reaktioner (såsom erythem, afskalning, tørhed og stikkende/sviende fornemmelse) separat fra andre bivirkninger som et mål for den lokale tolerance. Disse kutane reaktioner er meget almindelige og af let, moderat og svær styrke i ansigtet hos op til henholdsvis 39 %, 29,7 % og 6,2 % af patienterne. På truncus havde op til henholdsvis 32,9 %, 18,9 % og 5,2 % af patienterne lette, moderate og svære reaktioner. Den maksimale sværhedsgrad forekom typisk i uge 1 for ansigtet og i uge 2-4 for truncus og faldt i takt med den fortsatte anvendelse af lægemidlet (se pkt. 4.4).

De hyppigst indberettede bivirkninger, som beskrevet nedenfor i tabel 1, er irritation og pruritus på påføringsstedet samt solskoldning, der forekom hos 1,2 % til 6,5 % af de patienter, som blev behandlet med Aklief creme i kliniske studier.

Bivirkningstabel

Bivirkninger, der blev indberettet i de 12-ugers vehikelkontrollerede fase 3-studier med patienter, som blev behandlet med Aklief creme (og for hvilke Aklief cremes bivirkningshyppighed oversteg vehikelcremens bivirkningshyppighed) vises i tabel 1.

Bivirkningerne er inddelt efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1 Bivirkninger**

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Irritation på påføringsstedetPruritus på påføringsstedet |
| Ikke almindelig | Smerter på påføringsstedetTørhed på påføringsstedetMisfarvning på påføringsstedetErosion på påføringsstedetUdslæt på påføringsstedetHævelse på påføringsstedet |
| Sjælden | Erythem på påføringsstedetUrticaria på påføringsstedetVesikler på påføringsstedet |
| Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer | Almindelig | Solskoldning |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | HudirritationAkneAllergisk dermatitisErythem |
| Sjælden | Asteatotisk eksemSeboroisk dermatitisBrændende følelse i hudenHudsprækkerHyperpigmentering af huden |
| Øjne | Sjælden | Eksfoliering af øjenlågØjenlågsødem |
| Mave-tarm-kanalen | Sjælden | Cheilitis |
| Vaskulære sygdomme | Sjælden | Rødme |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Aklief er kun beregnet til kutan anvendelse en gang daglig.

Der opnås ikke hurtigere eller bedre resultater, selvom lægemidlet påføres i for store mængder, og der kan opstå udtalt rødme, afskalning eller ubehag i huden. I det tilfælde skal behandlingen afbrydes og først genoptages, når huden er bedret.

Relevante symptomatiske foranstaltninger skal iværksættes i tilfælde af utilsigtet indtagelse. Kronisk indtagelse af lægemidlet kan føre til de samme bivirkninger som dem, der er forbundet med for stor oral indtagelse af vitamin A.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Retinoider til udvortes brug mod akne., ATC-kode: D10AD06

Virkningsmekanisme

Aklief creme indeholder 50 mikrogram (mikrog/g) (w/w) trifaroten, som er et kemisk stabilt terphenylsyrederivat med retinoid‑lignende aktivitet. Det er en potent RARγ-agonist (retinoidsyrereceptor-γ agonist), som er kendetegnet ved dets høje specificitet for denne receptor i forhold til RARαog RARβ (henholdsvis 50 og 8 gange uden nogen retinoid X-receptor (RXR)-aktivitet).

Desuden modulerer trifaroten retinoide målgener (differentieringsprocesser og inflammatoriske processer) i immortaliserede keratinocytter og rekonstrueret epidermis.

Farmakodynamisk virkning

I en model af rhino-mus har trifaroten udvist udtalt komedolytisk aktivitet med fald i komedontal og markant øget tykkelse af epidermis. I denne model gav trifaroten den samme komedolytiske virkning som andre kendte retinoider ved en dosis, som var cirka 10 gange lavere.

Trifaroten har desuden udvist antiinflammatoriske og afpigmenterende aktiviteter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Aklief creme påført en gang daglig om aftenen blev evalueret i 12 uger i to randomiserede, dobbeltblinde, vehikelkontrollerede multicenterstudier i parallelgrupper med samme design. De blev gennemført med i alt 2.420 patienter i alderen 9 år og ældre med moderat acne vulgaris i ansigtet og på truncus.

Sværhedsgraden af akne blev evalueret ved hjælp af 5-point-skalaen Investigator’s Global Assessment (IGA) for ansigtet og skalaen Physician’s Global Assessment (PGA) for truncus, hvor moderat acne vulgaris er defineret som en score på trin 3-moderat (se tabel 2).

Tabel 2 Investigator’s Global Assessment og Physician’s Global Assessment

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 0 | Ophelet | Ren hud uden inflammatoriske eller noninflammatoriske læsioner. |
| 1 | Næsten ophelet | Få spredte komedoner og få små papler. |
| 2 | Mild | Let genkendelig; mindre end halvdelen af overfladen er ramt. Nogle komedoner og nogle papler og pustler. |
| 3 | Moderat | Mere end halvdelen af overfladen er ramt. Mange komedoner, papler og pustler. Der kan være en enkelt knude. |
| 4 | Svær | Hele overfladen er ramt. Dækket med komedoner, adskillige papler og pustler. Der kan være nogle få knuder. |

Der var tre ens co-primære endemål for effekt i begge pivotale studier: 1) succesraten baseret på IGA- og PGA-resultat (procentdelen af patienter med “ophelet” og “næsten ophelet” og med en ændring på mindst 2 trin i forhold til baseline) og absolutte og procentvise ændringer i forhold til baseline i 2) antal inflammatoriske og 3) noninflammatoriske læsioner ved uge 12.

Samlet set var 87 % af patienterne europide, og 55 % var kvinder. Fireogtredive (1,4 %) patienter var 9-11 år, 1.128 (47 %) patienter var 12-17 år, og 1.258 (52 %) patienter var 18 år og ældre. Alle patienter havde moderat acne vulgaris i ansigtet og 99 % på truncus. Ved baseline havde patienterne mellem 7 og 200 (gennemsnitligt 36) inflammatoriske læsioner i ansigtet og mellem 0 og 220 (gennemsnitligt 38) på truncus. Ved baseline havde patienterne yderligere 21-305 (gennemsnitligt 52) noninflammatoriske læsioner i ansigtet og 0-260 (gennemsnitligt 46) på truncus.

Succesraterne ifølge IGA og PGA, gennemsnitlige absolutte og procentvise reduktioner i antal aknelæsioner i forhold til baseline efter 12 ugers behandling vises i følgende tabeller:

Tabel 3 Forbedring af akne i ansigtet på Investigator’s Global Assessment og ændring i antal læsioner ved uge 12 (intent-to-treat; multipel imputation)

| **Primære endemål for effekt** | **Studie 18251** | **Studie 18252** |
| --- | --- | --- |
|  | AKLIEF creme | Vehikel- creme | AKLIEF creme | Vehikel- creme |
| N=612 | N=596 | N=602 | N=610 |
| **Succesrate iflg. IGA ( %)****(En forbedring på mindst 2 trin og IGA-scoren “Ophelet” (0) eller “Næsten ophelet” (1))** | 29,4 | 19,5 | 42,3 | 25,7 |
| Gennemsnitlig ændring i forhold til vehikel (95 % CI) | 9,8 (4,8; 14,8) *p ˂ 0,001* | - | 16,6 (11,3; 22,0)*p ˂ 0,001*  | - |
| **Inflammatoriske læsioner****Gennemsnitlig absolut ændring i forhold til baseline** |
| LS-gennemsnit (SE) | -19,0 (0,50) | -15,4 (0,51) | -24,2 (0,51) | -18,7 (0,51) |
| Forskel i LS-gennemsnit i forhold til vehikel (95 % CI) | -3,6 (-4,9; -2,2) *p ˂ 0,001* | - | -5,6 (-6,9; -4,3)*p ˂ 0,001* | - |
| **Gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline ( %)** |
| Gennemsnit (SE) | 15,7 (0,52) | 19,3 (0,64) | 12,0 (0,51) | 17,6 (0,58 ) |
| Gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline  | -54,4*p ˂ 0,001 vs. vehikel* | -44,8 | -66,2*p ˂ 0,001 vs. vehikel* | -51,2 |
| **Noninflammatoriske læsioner****Gennemsnitlig absolut ændring i forhold til baseline** |
| LS-gennemsnit (SE) | -25,0 (0,87) | -17,9 (0,87) | -30,1 (0,71) | -21,6 (0,71) |
| Forskel i LS-gennemsnit i forhold til vehikel (95 % CI)  | -7,1 (-9,4; -4,8) *p ˂ 0,001* | - | -8,5 (-10,3; -6,6)*p ˂ 0,001* | - |
| **Gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline ( %)** |
| Gennemsnit | 28,0 (1,08) | 34,5 (1,22) | 20,6 (0,71) | 28,9 (0,97) |
| Gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline | -49,7*p ˂ 0,001 vs. vehikel* | -35,7 | -57,7*p ˂ 0,001 vs. vehikel* | -43,9 |

Tabel 4 Forbedring af akne på truncus på Physician’s Global Assessment og ændring i antal læsioner ved uge 12 (intent-to-treat på truncus; multipel imputation)

| **Sekundære endemål**  | **Studie 18251** | **Studie 18252** |
| --- | --- | --- |
|  | AKLIEFcreme | Vehikel-creme | AKLIEF creme | Vehikel-creme |
| N=600 | N=585 | N=598 | N=609 |
| **Succesrate iflg. PGA ( %)****(En forbedring på mindst 2 trin og PGA-scoren “Ophelet” (0) eller “Næsten ophelet” (1))** | 35,7 | 25,0 | 42,6 | 29,9 |
| Procentvis ændring i forhold til vehikel (95 % CI) | 10,7 (5,4; 16,1)*p ˂ 0,001*  | - | 12,7 (7,2; 18,2)*p ˂ 0,001* | - |
| **Inflammatoriske læsioner****Gennemsnitlig absolut ændring i forhold til baseline** |
| LS-gennemsnit (SE) | -21,4 (0,54) | -18,8 (0,55) | -25,5 (0,59) | -19,8 (0,58) |
| Forskel i LS-gennemsnit i forhold til vehikel (95 % CI) | -2,5 (-4,0; -1,1) *p ˂ 0,001* | - | -5,7 (-7,2; -4,2)*p ˂ 0,001* | - |
| **Gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline ( %)** |
| Gennemsnit (SE) | 15,9 (0,60) | 17,9 (0,64) | 13,5 (0,57) | 18,8 (0,71) |
| Gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline | -57,4*p ˂ 0.001 vs. vehikel* | -50,0 | -65,4*p ˂ 0,001 vs. vehikel* | -51,1 |
| **Noninflammatoriske læsioner****Gennemsnitlig absolut ændring i forhold til baseline** |
| LS-gennemsnit (SE) | -21,9 (0,93) | -17,8 (0,94) | -25,9 (0,67) | -20,8 (0,66) |
| Forskel i LS-gennemsnit i forhold til vehikel (95 % CI) | -4,1 (-6,6; -1,7) *p = 0,001*  | - | -5,0 (-6,8; -3,3)*p ˂ 0,001* | - |
| **Gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline ( %)** |
| Gennemsnit (SE) | 24,5 (1,01) | 29,4 (1,17) | 20,5 (0,78) |  24,5 (0,77) |
| Gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline | -49,1 *p ˂ 0,001 vs. vehikel* | -40,3 | -55,2*p ˂ 0,001 vs. vehikel* | -45,1 |

Pædiatrisk population

*Aldersgruppen 9-11 år*

I fase 3-studierne blev der kun inkluderet i alt 34 børn i denne aldersgruppe; 19 af disse i studie 18251 og 15 i studie 18252. Antal patienter i denne aldersgruppe var lavt, og effekten kunne ikke påvises.

*Aldersgruppen 12-17 år*

I fase 3-studierne blev der inkluderet i alt 1.128 børn i alderen 12-17 år med moderat acne vulgaris: 573 af disse i studie 18251 og 555 børn i studie 18252.

Succesraterne ifølge IGA og PGA, gennemsnitlige absolutte og procenvise reduktion i antal læsioner fra baseline og indtil efter 12 ugers behandling vises i nedenstående tabeller:

**Tabel 5 Forbedring af akne i ansigtet på Investigator’s Global Assessment og ændring i antal læsioner ved uge 12 hos 12-17-årige (intent-to-treat-population; multipel imputation)**

| **Primære endemål for effekt** | **Studie 18251** | **Studie 18252** |
| --- | --- | --- |
|  | AKLIEF creme | Vehikel-creme | AKLIEF creme | Vehikel-creme |
| (n=304) | (n=269) | (n=267) | (n=288) |
| **Succesrate iflg. IGA ( %)****En forbedring på mindst 2 trin og IGA-scoren “Ophelet” (0) eller “Næsten ophelet” (1)** | 25,6 | 14,7 | 35,8 | 20,4 |
| Procentvis forskel i succesrate i forhold til vehikel (95 % CI) | 10,9 (4,3; 17,6)p < 0,001 | - | 15,4 (7,9; 23,0)p < 0,001 | - |
|  |
| **Inflammatoriske læsioner****Gennemsnitlig absolut ændring i forhold til baseline** | -18,7 | -14,8 | -24,0 | -18,7 |
| Gennemsnitlig ændring i forhold til vehikel (95 % CI) | -3,8 (-6,5; -1,2)p < 0,001 | - | -5,3 (-8,1; -2,6)p < 0,001 | - |
|  |
| **Noninflammatoriske læsioner****Gennemsnitlig absolut ændring i forhold til baseline** | -26,5 | -16,8 | -33,8 | -22,8 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til vehikel (95 % CI) | -9,6 (-13,8; -5,4)p < 0,001 | - | -11,0 (-15,2; -6,8)p < 0,001 | - |

**Tabel 6 Forbedring af akne på truncus på Physician’s Global Assessment og ændring i antal læsioner ved uge 12 hos 12-17-årige (intent-to-treat- population, truncus; multipel imputation)**

| **Sekundære endemål**  | **Studie 18251** | **Studie 18252** |
| --- | --- | --- |
|  | AKLIEF creme | Vehikel- creme | AKLIEF creme | Vehikel- creme |
| (n= 302) | (n=269) | (n= 267) | (n=288) |
| **Succesrate iflg. PGA ( %)****En forbedring på mindst 2 trin og PGA-scoren “Ophelet” (0) eller “Næsten ophelet” (1)** | 31,8 | 21,0 | 38,7 | 25,8 |
| Procentvis forskel i succesrate i forhold til vehikel (95 % CI) | 10,8 (3,5; 18,1)p < 0,001 | - | 12,9 (5,0; 20,8)p < 0,001 | - |
|  |
| **Inflammatoriske læsioner****Gennemsnitlig absolut ændring i forhold til baseline** | -21,4 | -18,0 | -25,4 | -19,2 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til vehikel (95 % CI) | -3,4 (-6,3; -0,5)p < 0,01 | - | -6,2 (-9,2; -3,3)p < 0,001 | - |
|  |
| **Noninflammatoriske læsioner****Gennemsnitlig absolut ændring i forhold til baseline** | -22,2 | -17,2 | -25,7 | -20,1 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til vehikel (95 % CI) | -5,0 (-9,1; -0,8)p < 0,001 | - | -5,7 (-9,1; -2,2)p < 0,001 | - |

**Langsigtet virkning**

I *studie 3*, et 1-årigt åbent sikkerhedsstudie med 453 patienter på 9 år og ældre med moderat acne vulgaris i ansigtet og på truncus, viste Aklief creme en klinisk relevant forbedring med stigninger i succesraterne ifølge IGA og PGA:

* fra 26,6 % ved besøget i uge 12 til 65,1 % ved besøget i uge 52 for ansigtet og
* fra 38,6 % ved besøget i uge 12 til 66,9 % ved besøget i uge 52 for truncus.

Succes ifølge IGA og PGA, som samme patient opnåede, steg fra 22,0 % ved uge 12 til 57,9 % ved uge 52.

**START-studiet**

Virkningen af Aklief creme mod dannelse af aknear under behandlingen af acne vulgaris blev undersøgt i START-studiet. START-studiet var et randomiseret, dobbeltblindt, vehikelkontrolleret multicenterstudie med intra-individuel sammenligning (højre ansigtshalvdel vs. venstre ansigtshalvdel) med undersøgelse af antal atrofiske ar under 24 ugers behandling.

START-studiet bestod fortrinsvis af deltagere med moderat akne ved baseline (over 90 % deltagere med en IGA-score på 3). De 121 deltagere i studiet havde atrofiske aknear af fortrinsvis let og moderat sværhedsgrad ifølge Investigator Scar Global Assessment i begge ansigtshalvdele.

Medianalderen for alle deltagere var 22 år (med en minimumsalder på 17 år og en maksimumalder på 34 år). Størstedelen af deltagerne (102 [84,3 %]) var voksne ( ≥18 år), kvindelige (88 [72,7 %] deltagere), hvide (97 [80,2 %] og ikke- latinamerikanske(95 [78,5 %]).

Det primære endemål for effekt var den absolutte ændring fra baseline i samlet antal atrofiske aknear pr. ansigtshalvdel ved uge 24. Det samlede antal atrofiske aknear faldt betydeligt med Aklief sammenlignet med vehiklet (se tabel 7).

**Tabel 7: Ændring fra baseline i samlet antal atrofiske aknear ved uge 24 gennem imputation af manglende data med anvendelse af multipel imputation under antagelsen vilkårligt manglende (ITT-population)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Aklief (N=121) | Vehikel (N=121) | Behandlingsforskel (N=121) |
| **Gennemsnitligt antal ar ved baseline** | **Gennemsnitlig ændring fra baseline** | **Gennemsnitligt antal ar ved baseline** | **Gennemsnitlig ændring fra baseline** | **Gennemsnitlig (SE) forskel i ændring fra baseline** | **95 %konfidens-interval** | **p-værdi** |
| 11,4 | -5,9 | 11,6 | -2,7 | -3,2 (0,60) | -4,4; -2,0 | <0,0001 |

Deskriptiv statistik viste, at trifaroten klarede sig numerisk bedre på atrofiske ar på 2-4 mm end på atrofiske ar på >4 mm.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen af trifaroten fra Aklief creme blev undersøgt hos voksne og pædiatriske (10-17 år) patienter med acne vulgaris. Patienterne blev behandlet en gang daglig i 30 dage med Aklief 2 gram/dag påført på ansigt, skuldre, bryst og det øverste af ryggen.

Generelt var de systemiske eksponeringsniveauer lave og ens hos den voksne og pædiatriske population.

Efter 4 ugers behandling havde 7 ud af 19 (37 %) voksne patienter kvantificerbare niveauer af trifaroten i plasma. Cmax lå fra under kvantificeringsgrænsen (LOQ < 5 pg/ml) til 10 pg/ml, og AUC0‑24t var fra 75 til 104 pg.t/ml.

Tre ud af de 17 (18 %) pædiatriske patienter havde kvantificerbar systemisk eksponering. Cmax lå fra under kvantificeringsgrænsen (LOQ < 5 pg/ml) til 9 pg/ml, og AUC0-24t var fra 89 til 106 pg.t/ml.

Tilstande med steady state blev opnået hos voksne og pædiatriske patienter efter 2 ugers topisk administration. Der forventes ingen akkumulering af lægemidlet efter langtidsbehandling.

Fordeling

Trifaroten trænger ind i huden med en eksponentiel fordeling fra stratum corneum til epidermis og dermis.

Et *in vitro* studie viste, at trifaroten er mere end 99,9 % bundet til plasmaproteiner. Der blev ikke observeret nogen signifikant binding af trifaroten til erythrocytter.

Biotransformation

*In vitro* studier, hvor der blev brugt humane levermikrosomer og rekombinante CYP450-enzymer, har vist, at trifaroten fortrinsvis metaboliseres af CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 og i mindre udstrækning af CYP2B6.

Potentiale for farmakokinetisk lægemiddelinteraktion

*In vitro* studier viser, at Aklief creme i de koncentrationer, som opnås systemisk efter topikal administration, ikke hæmmede CYP450-isoenzymerne CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4 og ikke inducerede CYP1A2, 2B6 eller 3A4.

*In vitro* studier har vist, at Aklief creme i de koncentrationer, som opnås systemisk efter topikal administration, ikke hæmmede optagelsestransportørerne MATE, OATP, OAT eller OCT eller effluxtransportørerne BCRP, PgP, BSEP eller MPR.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Bemærk: Beregningerne af sikkerhedsmargin til den humane systemiske eksponering er baseret på sammenligninger af area under the curve (AUC) for en topikal human dosis på 2 g Aklief creme påført en gang daglig.

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne orale doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

I dermatologiske studier af toksiciteten efter gentagne orale doser til minigrise i op til 9 måneder var den systemiske eksponering for trifaroten meget lav og generelt under kvantificeringsgrænsen. Der var ingen systemiske virkninger, og det eneste bemærkelsesværdige fund var reversibel hudirritation på påføringsstederne.

I reproduktionsstudier på dyr medførte oral administration af trifaroten til drægtige rotter og kaniner under organogenesen teratogen og embryotoksisk virkning ved eksponeringer (AUC), som var 1.614 til 18.245 gange og 800 til 4.622 gange højere end dem, der er observeret hos mennesker ved den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) på 2 g.

Trifaroten var ikke teratogent hos rotter og kaniner ved systemiske eksponeringer, der svarede til henholdsvis 534 og 98 gange dem, som er observeret hos mennesker.

Trifaroten havde ingen virkning på den præ- og postnatale udvikling hos rotter op til de højeste orale doser, der blev undersøgt, hvilket svarede til systemiske eksponeringer (AUC), som var 595 til 1.877 gange højere end dem, der er observeret hos mennesker.

Trifaroten viste ingen uønskede virkninger på rotters fertilitet, da det blev administreret oralt i doser, som var cirka 1.754 (hanner) og 1.877 (hunner) gange den humane dosis på 2 g. Efter oral administration til hunde var *degenerationen af germinalceller* med pyknotiske/apoptotiske germinalceller imidlertid evident fra den laveste undersøgte dosis på 0,2 mg/kg/dag, svarende til en systemisk eksponering, som var 1.170 gange højere end den, der er observeret hos mennesker. Alle dyr med dette fund udviste desuden *hypospermatogenese og debris i epididymis*. Fundene var ikke helt svundet efter 8 uger, hvilket tyder på en langvarig og muligvis kronisk effekt. Da disse virkninger også blev konstateret ved den laveste undersøgte dosis, er fundenes relevans for lavere doser ukendt.

Et oralt studie på rotter har vist, at trifaroten og/eller relaterede metabolitter udskilles i modermælk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Allantoin

Simulgel 600 PHA (copolymer af acrylamid og natriumacrylodimethyltaurat, isohexadecan, polysorbat 80, sorbitanoleat)

Cyclomethicon

Ethanol

Phenoxyethanol

Propylenglycol (E1520)

Triglycerider, middelkædelængde

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tube

Hvid low density polyethylen (LDPE)/aluminium (Al)/high density polyethylen (HDPE) lamineret tube, med en hvid top af high density polyethylen (HDPE) og en hvid hætte af polypropylen (PP).

Flerdosisbeholder med luftfri pumpe

Hvid, luftfri flaske af polypropylen (PP)/high density polyethylen (HDPE) lukket med en hvid pumpe af polypropylen (PP) og en hvid hætte af polypropylen (PP).

Pakningsstørrelser

Tube: 5 g.

Flaske: 15, 30 og 75 g.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Galderma Nordic AB

Seminariegatan 21

752 28 Uppsala

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

61878

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. januar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. februar 2025