ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20220007
Разрешение № 73094 05-10-2026
BG/MA/MP - /
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аклиеф 50 микрограма/g крем
Aklief 50 micrograms/g cream

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам крем съдържа 50 микрограма трифаротен (*trifarotene*)

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Един грам крем съдържа 300 mg пропиленгликол (E1520), 50 mg етанол и 1,5 до 3 mg полисорбат 80 (E433).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем

Бял и хомогенен крем

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Аклиеф е показан за лечение на Acne Vulgaris на лицето и/или тялото при пациенти на възраст 12 и повече години, при наличие на множество комедони, папули и пустули.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Тънък слой крем Аклиеф се нанася върху засегнатите области на лицето и/или тялото веднъж дневно, вечер, върху чиста и суха кожа.

Препоръчва се лекарят да оцени подобрението на състоянието на пациента след тримесечно лечение.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Безопасността и ефикасността на Аклиеф при гериатрични пациенти на възраст над 65 години не са установени.

Пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания

Аклиеф не е проучван при пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания.

Педиатрична популация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Безопасността и ефикасността на Аклиеф при деца на възраст под 12 години не са установени.

Начин на приложение

Само за прилагане върху кожата.

Преди да се използва помпата за първи път е необходимо да се напълни, като се натисне няколко пъти (максимум 10 пъти), докато се излее малко количество лекарство. Помпата вече е готова за употреба.

Нанася се тънък слой от крем Аклиеф върху засегнатите части на лицето (чело, нос, брадичка, дясна и лява буза) и всички засегнати участъци на тялото веднъж дневно, вечер, върху чиста и суха кожа:

- Едно впръскване на помпата трябва да е достатъчно, за да покрие лицето (т.е. челото, бузите, носа и брадичката).
- Две впръсквания на помпата трябва да са достатъчни, за да покрият горната част на тялото (т.е. достижимата горна част на гърба, раменете и гърдите). Едно допълнително впръскване на помпата може да се използва за средната и долната част на гърба, при наличие на акне.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват контакт с очите, клепачите, устните и лигавиците и да мият ръцете си след прилагане на лекарствения продукт.

Препоръчва се употребата на овлажнител от началото на лечението при необходимост, като се оставя достатъчно време преди и след нанасянето на крема Аклиеф, за да може кожата да изсъхне.

4.3 Противопоказания

- Бременност (вж. точка 4.6)
- Жени, планиращи бременност
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При употребата на крем Аклиеф може да се появят еритема, люцене, сухота и щипане/парене (вж. точка 4.8). За да се намали рискът от такива реакции, пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват овлажнител от началото на лечението и ако е целесъобразно, да намалят честотата на прилагане или временно да преустановят употребата на крем Аклиеф. При персистиране на тежки реакции въпреки мерките за понижаване на риска, лечението може да бъде прекратено.

Продуктът не трябва да се прилага върху порязвания, ожулвания, екзематозна или изгоряла от слънцето кожа.

Както при другите ретиноиди, използването на „кола маска“ като метод за депилация трябва да се избягва върху кожа, третирана с Аклиеф.

При възникване на реакция, показваща чувствителност към някой от компонентите на лекарствената форма, употребата на Аклиеф трябва да се преустанови. Необходимо е да се внимава, ако едновременно с лекарствения продукт се използва козметика или лекарства за акне с десквамативен, дразнещ или изсушаващ ефект, тъй като те може да предизвикат допълнителни дразнещи ефекти.

Аклиеф не трябва да влиза в контакт с очите, клепачите, устните или лигавиците. Ако продуктът попадне в очите, трябва да се промият незабавно и обилно с хладка вода.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

По време на лечението трябва да се избягва прекомерното излагане на слънчева светлина, включително соларни лампи или фототерапия. Препоръчва се употребата на широкоспектърен, водоустойчив слънцезащитен крем, със слънцезащитен фактор (Sun Protection Factor, SPF) 30 или по-висок и защитно облекло върху третираните зони, в случай че излагането на такава светлина не може да бъде избегнато.

Помощни вещества
Този продукт съдържа пропиленгликол (E1520), който може да причини дразнене на кожата.
Аклиеф съдържа 50 mg алкохол (етанол) във всеки грам, което е еквивалентно на 5% w/w. Той може да предизвика усещане за парене върху увредена кожа.
Този продукт съдържа също полисорбат 80 (E433), който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на крем Аклиеф върху други лекарствени продукти
Клинично проучване за оценка на взаимодействието с други лекарствени продукти показва, че локалното приложение на трифаротен не повлиява циркулиращите концентрации на хормонални контрацептиви (етинил естрадиол и левоноргестрел), прилагани перорално.

Ефект на други лекарствени продукти върху крем Аклиеф
Не са провеждани клинични проучвания на лекарствени взаимодействия за оценка на ефектите на други лекарства върху системните нива на трифаротен (вж. точка 5.2).
Няма данни за потенциално фармакодинамично взаимодействие на трифаротен. Необходимо е да се подхожда с повишено внимание, ако едновременно с лекарствения продукт се прилага козметика или лекарства за акне с десквамативни, дразнещи или изсушаващи ефекти, тъй като те може да предизвикат допълнителни дразнещи ефекти (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Ретиноидите за перорално приложение се свързват с вродени аномалии. Когато се прилагат в съответствие с продуктовата информация, обикновено се приема, че локално прилаганите ретиноиди водят до ниска системна експозиция поради минимална абсорбция в кожата. Възможно е обаче да има отделни фактори (напр. увредена кожна бариера, прекомерна употреба), които допринасят за повишена системна експозиция.

Бременност
Аклиеф е противопоказен (вж. точка 4.3) по време на бременност или при жени, планиращи бременност.
Проучванията при животни с трифаротен за перорално приложение показват наличие на репродуктивна токсичност при висока системна експозиция (вж. точка 5.3).
Ако продуктът се прилага по време на бременност или ако пациентката забременее докато приема това лекарство, лечението трябва да се прекрати.

Кърмене
Не е известно дали трифаротен или метаболитите му се екскретират в кърмата.
Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на трифаротен/метаболити в млякото (за по-подробна информация вж. 5.3).
Не може да се изключи риск при кърмачета.
Необходимо е да се вземе решение дали пациентката трябва да преустанови кърменето или да прекрати/да се откаже от терапията с Аклиеф, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.
За да се избегне рискът от поглъщане и/или контактна експозиция при новородени, кърмачките не трябва да прилагат крем с трифаротен по гръдния кош или в областта на гърдите.

Фертилитет
Не са провеждани проучвания за оценка на фертилитета при хора, прилагащи Аклиеф.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

В проучвания при плъхове за оценка на репродуктивната функция при перорално приложение на трифаротен не са установени ефекти върху фертилитета. Въпреки това, след перорално приложение при кучета са наблюдавани случаи на дегенерация на зародишни клетки (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Аклиеф не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните за локални кожни реакции като еритема, лющене, сухота и щипане/парене са събирани отделно от други нежелани събития като метод за измерване на локалната поносимост. Тези кожни реакции са много чести и с лека, умерена и тежка интензивност по зоните на лицето съответно при до 39%, 29,7% и 6,2% от пациентите. При до 32,9%, 18,9%, 5,2% от пациентите са наблюдавани съответно леки, умерени и тежки реакции по тялото. Максималната тежест обикновено възниква през 1-та седмица по лицето и през 2-та до 4-та седмица по тялото и намалява при продължителна употреба на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

Най-често съобщаваните нежелани реакции, описани по-долу в Таблица 1, са дразнене на мястото на приложение, сърбеж на мястото на приложение и слънчево изгаряне, които възникват при 1,2% до 6,5% от пациентите, лекувани с крем Аклиеф в клиничните проучвания.

Таблично обобщение на нежеланите реакции:

Нежеланите реакции, съобщавани в 12-седмични, контролирани с вехикулум, проучвания от фаза 3, при 1 220 пациенти, лекувани с крем Аклиеф (при които честотата при лекуваните с крем Аклиеф пациенти е по-голяма от честотата при лекуваните с крема вехикулум пациенти), са посочени в Таблица 1.

Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органни класове и честота, като се използва следната конвенция: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до 1/< 100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Дразнене на мястото на приложение Сърбеж на мястото на приложение
	Нечести	Болка на мястото на приложение Сухота на мястото на приложение Обезцветяване на мястото на приложение Ерозиране на мястото на приложение Обрив на мястото на приложение Подуване на мястото на приложение
	Редки	Еритема на мястото на приложение

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
		Уртикария на мястото на приложение Везикули на мястото на приложение
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Слънчево изгаряне
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Дразнене на кожата Акне Алергичен дерматит Еритема
	Редки	Астеатотична екзема Себореен дерматит Усещане за парене на кожата Кожни фисури Хиперпигментация на кожата
Нарушения на очите	Редки	Ексфолиране на кожата на клепачите Оток на клепачите
Стомашно-чревни нарушения	Редки	Хейлит
Съдови нарушения	Редки	Зачервяване

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
България
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Аклиеф е предназначен само за прилагане върху кожата веднъж дневно.

Прекомерното прилагане на лекарството няма да доведе до по-бързи или по-добри резултати и може да възникне зачервяване, лющене или кожен дискомфорт. В този случай е необходимо да се преустанови употребата и да се изчака възстановяването на кожата.

При случайно поглъщане е необходимо да се вземат подходящи симптоматични мерки. Хроничното поглъщане на лекарството може да доведе до същите странични ефекти като тези, свързани с прекомерен перорален прием на витамин А.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ретиноиди за локално приложение при акне, АТС код: D10AD06

Механизъм на действие

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Крем Аклиеф съдържа 50 микрограма (mcg/g) (w/w) трифаротен, който е химически стабилно производно на терфенилова киселина с активност, подобна на ретиноидите. Той е мощен RARγ агонист (γ агонист на рецептора на ретиноева киселина), характеризиращ се с високата си специфичност към този рецептор в сравнение с RAR_{α} и RAR_{β} (съответно 50 и 8 пъти, без ретиноиден Х рецепторна (RXR) дейност).

Освен това, трифаротен модулира ретиноидните прицелни гени (диференциация и възпалителни процеси) в безсмъртните кератиноцити и реконструиран епидермис.

Фармакодинамични ефекти

При Rhino-mouse model трифаротен демонстрира изразена комедолитична активност с понижаване на броя на комедоните и значително повишена епидермална плътност. В този модел трифаротен води до същия комедолитичен ефект като другите известни ретиноиди, при около 10 пъти по-ниска доза.

Трифаротен показва и противовъзпалително и депигментиращо действие.

Клинична ефикасност и безопасност

Аклиеф крем, прилаган веднъж дневно вечер, е оценяван в продължение на 12 седмици в 2 рандомизирани, многоцентрови, паралелно-групови, двойно-слепи, вехикулно-контролирани проучвания с идентичен дизайн. Те са проведени при общо 2 420 пациенти на възраст над 9 години с акне в умерена форма по лицето и тялото.

Тежестта на акне е оценена по 5-точковата скала от глобалната оценка на изследователя (Investigator's Global Assessment, IGA) за лицето и глобалната оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) за тялото, при умерена форма на акне вулгарис, определена като оценка 3-та степен – умерена (вж. Таблица 2).

Таблица 2 Скали на глобалната оценка на изследователя и глобалната оценка на лекаря

0	Чиста	Чиста кожа без възпалителни или невъзпалителни лезии.
1	Почти чиста	Няколко разпръснати комедони и няколко малки папули.
2	Лека форма	Лесно разпознаваема; засегната е по-малко от половината повърхност. Няколко комедона и няколко папули и пустули.
3	Умерена форма	Засяга над половината повърхност. Множество комедони, папули и пустули. Може да има един възел.
4	Тежка форма	Засяга цялата повърхност. Покрита с комедони, множество папули и пустули. Може да има няколко възела.

Определени са три идентични съпътстващи крайни точки за ефикасност и в двете основни проучвания 1) процентът на успех въз основа на резултатите от IGA и PGA (процент от пациентите с „чиста" и „почти чиста" кожа и с поне 2-степенна промяна от изходното ниво) и абсолютна и процентна промяна от изходното ниво при 2) възпалителни и 3) невъзпалителни лезии на 12-та седмица.

Като цяло 87% от пациентите са били от бялата раса, а 55% са били жени. Тридесет и четири (1,4%) пациенти са били на възраст от 9 до 11 години, 1 128 (47%) пациенти са били на възраст от 12 до 17 години, а 1 258 (52%) пациенти са били на и над 18 години. Всички пациенти са имали акне вулгарис в умерена форма по лицето и 99% по тялото. На изходното ниво, пациентите са имали между 7 и 200 (средно 36) възпалителни лезии по лицето и между 0 и 220 (средно 68) по тялото. Освен това, пациентите са имали 21 до 305 (средно 52) невъзпалителни лезии по лицето и 0 до 260 (средно 46) по тялото.

Процентите на успех въз основа на резултатите от IGA и PGA, средната абсолютна стойност и процентното намаление на броя на лезиите на акне от изходното ниво след 12-седмично лечение са представени в следните таблици:

Таблица 2 Подобряване на акнето по лицето в IGA и промяна в броя на лезиите на 12-та седмица (intent-to-treat популация; множествена импутация)

Първични крайни точки за оценка на ефикасността	**Проучване 18251**		**Проучване 18252**	
	АКЛИЕФ крем	Вехикулум крем	АКЛИЕФ крем	Вехикулум крем
	N=612	N=596	N=602	N=610
Процент на успех според IGA (%) (Поне 2-степенно подобрение и IGA за „чиста“ (0) или „почти чиста“ кожа (1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Процентна разлика от вехикулума (95% CI)	9,8 (4,8; 14,8) *p < 0,001*	-	16,6 (11,3; 22.0) *p < 0,001*	-
Възпалителни лезии **Средна абсолютна промяна от изходното ниво**				
Средна стойност на най-малките квадрати (LS) (Стандартно отклонение [SE])	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
Разлика на средната стойност на LS от вехикулума (95% CI)	-3,6 (-4,9; -2,2) *p < 0,001*	-	-5,6 (-6,9; -4,3) *p < 0,001*	-
Средна процентна промяна от изходното ниво (%)				
Средна (SE)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Средна процентна промяна от изходното ниво	-54,4 *p < 0,001 спрямо вехикулума*	-44,8	-66,2 *p < 0,001 спрямо вехикулума*	-51,2
Невъзпалителни лезии **Средна абсолютна промяна от изходното ниво**				
Средна стойност на най-малките квадрати (LS) (Стандартно отклонение [SE])	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
Разлика на средната стойност на LS от вехикула (95% CI)	-7,1 (-9,4; -4,8) *p < 0,001*	-	-8,5 (-10.3; -6,6) *p < 0,001*	-
Средна процентна промяна от изходното ниво (%)				
Средна (SE)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Средна процентна промяна от изходното ниво	-49,7 *p < 0,001 спрямо вехикулума*	-35.7	-57,7 *p < 0,001 спрямо вехикулума*	-43,9

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 3 Подобрение на акнето по тялото в PGA и промяна в броя на лезиите на 12-та седмица (intent-to-treat популация за акне по тялото; множествена импутация)

Вторични крайни точки	**Проучване 18251**		**Проучване 18252**	
	АКЛИЕФ крем	Вехикулум крем	АКЛИЕФ крем	Вехикулум крем
	N=600	N=585	N=598	N=609
Процент на успех според PGA (%) (Поне 2-степенно подобрение и PGA за „чиста“ (0) или „почти чиста“ кожа (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Процентна разлика от вехикулума (95% CI)	10,7 (5,4; 16,1) *p < 0,001*	-	12.7 (7.2; 18.2) *p < 0,001*	-
Възпалителни лезии **Средна абсолютна промяна от изходното ниво**				
Средна стойност на най-малките квадрати (LS) (Стандартно отклонение [SE])	-21,4 (0,54)	-18.8 (0.55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
Разлика на средната стойност на LS от вехикула (95% CI)	-2,5 (-4,0; -1,1) *p < 0,001*	-	-5,7 (-7,2; -4,2) *p < 0.001*	-
Средна процентна промяна от изходното ниво (%)				
Средна (SE)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Средна процентна промяна от изходното ниво	-57,4 *p < 0,001 спрямо вехикулума*	-50,0	-65,4 *p < 0,001 спрямо вехикулума*	-51,1
Невъзпалителни лезии **Средна абсолютна промяна от изходното ниво**				
Средна стойност на най-малките квадрати (LS) (Стандартно отклонение [SE])	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
Разлика на средната стойност на LS от вехикулума (95% CI)	-4,1 (-6,6; -1,7) *p = 0,001*	-	-5.0 (-6,8, -3,3) *p < 0,001*	-
Средна процентна промяна от изходното ниво (%)				
Средна (SE)	24,5 (1.01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Средна процентна промяна от изходното ниво	-49,1 *p < 0.001 спрямо вехикулума*	-40,3	-55,2 *p < 0.001 спрямо вехикулума*	-45,1

<u>Педиатрична популация</u>

<u>Възрастова група от 9 до 11 години</u>: Във фаза 3 на проучванията са включени само 34 деца от тази възрастова група – 19 от тях в проучване 18251 и 15 деца в проучване 18252. В тази възрастова група броят на пациентите е бил нисък и не е имало възможност да се покаже ефикасност.

<u>Възрастова група от 12 до 17 години</u>: Във фаза 3 на проучванията са включени общо 1 128 на възраст от 12 до 17 години с умерена форма на акне вулгарис: 573 от тях в проучване 18251 и 555 деца в проучване 18252.

Процентите на успех въз основа на резултатите от IGA и PGA, средната абсолютна стойност и процентното намаляване на броя на лезиите на акне от изходното ниво след 12-седмично лечение са представени в следните таблици:

Таблица 5 Подобрение на акнето по лицето в IGA и промяна в броя на лезиите на 12-та седмица при пациенти на възраст от 12 до 17 години (intent-to-treat популация; множествена импутация)

Първични крайни точки за оценка на ефикасността	**Проучване 18251**		**Проучване 18252**	
	АКЛИЕФ крем	Вехикулум крем	АКЛИЕФ крем	Вехикулум крем
	(n=304)	(n=269)	(n=267)	(n=288)
Процент на успех според IGA (%) Поне 2-степенно подобрение и IGA „чиста“ (0) или „почти чиста“ кожа (1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Процентна разлика на честотата на успех от вехикулума (95% CI)	10,9 (4,3; 17,6) *p < 0,001*	-	15,4 (7,9; 23,0) *p < 0,001*	-
Възпалителни лезии Средна абсолютна промяна от изходното ниво	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Средна разлика от вехикулума (95% CI)	-3,8 (-6,5; -1,2) *p < 0,001*	-	-5,3 (-8,1; -2,6) *p < 0,001*	-
Невъзпалителни лезии Средна абсолютна промяна от изходното ниво	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Средна разлика от вехикулума (95% CI)	-9,6 (-13,8; -5,4) *p < 0,001*	-	-11,0 (-15,2; -6,8) *p < 0,001*	-

Таблица 6 Подобрение на акнето по тялото в PGA и промяна в броя на лезиите на 12-та седмица при пациенти на възраст от 12 до 17 години (intent-to-treat популация за акне по тялото; множествена импутация)

Вторични крайни точки	**Проучване 18251**		**Проучване 18252**	
	АКЛИЕФ крем	Вехикулум крем	АКЛИЕФ крем	Вехикулум крем
	(n=302)	(n=269)	(n=267)	(n=288)
Процент на успех според PGA (%) Поне 2-степенно подобрение и PGA „чиста“ (0) или „почти чиста“ кожа (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
(95% CI) Процентна разлика на честотата на успех от вехикулума (95% CI)	10,8 (3,5; 18,1) *p < 0,001*	-	12,9 (5,0; 20,8) *p < 0,001*	-
Възпалителни лезии Средна абсолютна промяна от изходното ниво	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Вторични крайни точки	**Проучване 18251**		**Проучване 18252**	
	АКЛИЕФ крем	Вехикулум крем	АКЛИЕФ крем	Вехикулум крем
	(n=302)	(n=269)	(n=267)	(n=288)
Средна разлика от вехикулума (95% CI)	-3,4 (-6,3; -0,5) *p < 0,001*	-	-6,2 (-9,2; -3,3) *p < 0,001*	-
Невъзпалителни лезии **Средна абсолютна промяна от изходното ниво**	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Средна разлика от вехикулума (95% CI)	-5,0 (-9,1; -0,8) *p < 0,001*	-	-5,7 (-9,1; -2,2) *p < 0,001*	-

Дългосрочна ефикасност

В **Проучване 3**, едногодишно открито проучване за оценка на безопасността при 453 пациенти на възраст над 9 години с умерено акне вулгарис по лицето и тялото, крем Аклиеф демонстрира клинично значимо подобрение с по-висока успеваемост според IGA и PGA, съответно:
- 26,6% на визитата на Седмица 12 до 65,1% на визитата на Седмица 52 за лицето и
- 38,6% при посещение на седмица 12 до 66,9% при посещение на седмица 52 за тялото.

Успеваемостта според IGA и PGA при един и същ пациент, се е повишила от 22,0% на Седмица 12 до 57,9% на Седмица 52.

Проучването START

В проучването START е изследван ефектът върху белезите от акне на Аклиеф крем при лечение на акне вулгарис. Проучването START е мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, вехикулно-контролирано проучване с интра индивидуално сравнение (дясна половина на лицето спрямо лява половина на лицето), оценяващо броя на атрофични белези за 24-седмично лечение. Проучването START се състои основно от пациенти с умерено акне на изходното ниво (над 90 % пациентите с IGA оценка 3). 121 пациенти, включени в проучването имат атрофични белези от акне с предимно лека и умерена тежест, оценени според глобалната оценка за белезите на изследователя (Investigator Scar Global Assessment) на двете половини на лицето.
Средната възраст за всички пациенти е 22 години (минимум 17 години, максимум 34 години). По-голямата част от участниците (102 [84,3%]) са възрастни (≥18 години), жени (88 [72,7%]), бели (97 [80,2%] и неиспаноговорящи или латиноамериканци (95 [78,5%]).
Първичната крайна точка за оценка на ефикасността е абсолютната промяна спрямо изходното ниво в общия брой атрофични белези от акне на половин лице на седмица 24. Общият брой на атрофични белези от акне значително намалява с Аклиеф в сравнение с вехикулума (вижте таблица 7).

Таблица 7: Промяна спрямо изходното ниво в общия брой атрофични белези от акне на седмица 24 чрез импутиране на липсващи данни чрез множествена импутация при допускане на липса на случаен принцип (intent-to-treat популация)

Аклиеф (n=121)		**Вехикулум (n=121)**		**Разлика в лечението (n=121)**		
Среден брой белези на изходното ниво	**Средна промяна от изходното ниво**	**Среден брой белези на изходното ниво**	**Средна промяна от изходното ниво**	**Средно стандартно отклонение на разликата при промяна спрямо изходното ниво**	**95% Доверителен интервал**	**p-стойност**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

11,4	**-5,9**	**11,6**	**-2,7**	**-3,2 (0,60)**	**-4,4, -2, 0**	**<0,0001**

Дескриптивната статистика показва, че трифаротен има по-добри числени резултати при атрофични белези с размер 2-4 mm в сравнение с >4 mm.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на трифаротен от крем Аклиеф е оценена при възрастни и педиатрични пациенти (10-17 години) с акне вулгарис. Пациентите са лекувани веднъж дневно в продължение на 30 дни с крем Аклиеф 2 грама дневно, нанесени върху лицето, раменете, гърдите и горната част на гърба. Като цяло, нивата на системна експозиция са ниски и сходни между възрастните пациенти и педиатричната популация.
След 4-седмично лечение, седем от деветнадесет възрастни пациенти, са имали количествено измерими плазмени нива на трифаротен. C_{max} е варирала от под границата на количествено определяне (LOQ < 5 pg/ml) до 10 pg/ml, а AUC $_{R0-24h}$ е варирала от 75 до 104 pg.hr/ml.
Трима от седемнадесетте педиатрични пациенти (18%), са имали количествено измерима системна експозиция. C_{max} е варирала от под границата на количествено определяне (LOQ < 5 pg/ml) до 9 pg/ml, а AUC R0-24hR е варирала от 89 до 106 pg.hr/ml.
Стационарни състояния са постигнати както при възрастни, така и при педиатрични пациенти след 2-седмично локално приложение. Не се очаква натрупване на лекарство при продължителна употреба.

Разпределение

Трифаротен прониква в кожата с експоненциално разпределение от роговия слой до епидермиса и дермата.
Проучване *in vitro* показва, че трифаротен се свързва с над 99,9% от плазмените протеини. Не се наблюдава значимо свързване на трифаротен с еритроцитите.

Биотрансформация

***In vitro* проучвания, използващи човешки чернодробни микрозоми и рекомбинантни ензими CYP450, показват, че трифаротен се метаболизира предимно от CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 и в по-малка степен от CYP2B6.**

Фармакокинетичен потенциал за лекарствени взаимодействия

***In vitro* проучвания показват, че Аклиеф крем в системно постигнати концентрации след локално приложение не инхибира CYP450 изоензимите CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 и не индуцира CYP1A2, 2B6 или 3A4.**

***In vitro* проучвания показват, че Аклиеф крем в системно постигнати концентрации след локално приложение, не инхибира транспортерите за поглъщане MATE, OATP, OAT или ефлуксните транспортери OCT или BCRP, PgP, BSEP или MPR.**

5.3 Предклинични данни за безопасност

Забележка: многократните изчисления на системната експозиция при животни се основават на сравненията на площта под кривата (Area Under the Curve, AUC) за локална доза на крем Аклиеф от 2 g при хора, прилагана веднъж дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно перорално приложение, генотоксичност или канцерогенен потенциал.

В проучванията за токсичност при повтарящи се дермални дози при мини прасета за период до 9 месеца, системната експозиция на трифаротен е много ниска, обикновено под границата за количествено определяне. Не са наблюдавани системни ефекти и единствената значима констатация се отнася до обратимо кожно дразнене на местата на приложение.

В проучвания за оценка на репродукцията при животни, пероралното приложение на трифаротен при бременни плъхове и зайци по време на органогенезата е тератогенно и ембриотоксично при експозиции (AUC), които са 1 614 до 18 245 пъти и 800 до 4 622 пъти тези, наблюдавани при хора, при максимална препоръчителна доза за хора (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) от 2 g.

Трифаротен не е тератогенен при плъхове и зайци при системни експозиции, съответстващи съответно на 534 и 98 пъти тези, наблюдавани при хора.

Трифаротен няма ефект върху пренаталното и постнаталното развитие при плъхове, до най-високите перорални дози, които съответстват на системните експозиции (AUC) 595 до 1 877 пъти по-високи от тези, наблюдавани при хора.

Трифаротен не показва неблагоприятни ефекти върху фертилитета при плъхове, когато се прилага перорално при експозиция от приблизително 1 754 (мъжки плъхове) и 1 877 (женски плъхове) пъти дозата от 2 g при хора. Въпреки това, след перорално приложение при кучета, *дегенерацията на зародишни клетки* с пикнотични/апоптотични зародишни клетки е очевидна при най-ниската тествана доза от 0,2 mg/kg дневно, съответстваща на системна експозиция 1 170 пъти по-висока от тази, наблюдавана при хора. Всички животни с тази находка показват също и *хипосперматогенеза и отломки в епидидимидите*. Тези резултати не се възстановяват напълно след 8 седмици, което показва продължителен и вероятно хроничен ефект. Тъй като тези ефекти са отбелязани и при най -ниската изпитвана доза, значимостта на констатациите при по-ниски дози не е установена.

Перорални проучвания при плъхове показват, че трифаротен и/или сродни метаболити се екскретират в майчиното мляко.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Алантоин
Симулгел 600 PHA (съполимер на акриламид и натриев акрилоилдиметилтаурат, изохексадекан, полисорбат 80 (E433), сорбитан олеат)
Циклометикон
Етанол
Феноксиетанол
Пропиленгликол (E1520)
Средноверижни триглицериди
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

2 години
След първо отваряне: до 6 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение

6.5 Вид и съдържание на опаковката

[Туба]
[5 g]

Бяла ламинирана туба от LDPE/Al/HDPE с алуминиева мембрана, затворена с бяла капачка от PP.

Видове опаковки: 1 туба от 5 g;

[Многодозова опаковка с херметически затворена помпа]
[15 g; 30 g; 75 g]

Бяла бутилка от PP, херметически затворена с бяла помпа от HDPE и бяла капачка от PP.

Видове опаковки: 1 бутилка от 15 g, 30 g или 75 g.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Galderma International
Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin – La Défense 4
La Défense Cedex 92927
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20220007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04.01.2022
Дата на последно подновяване: 10.10.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •