

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aklief 50 mikrogram/g krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram krem inneholder 50 mikrogram trifaroten.

Hjelpestoff med kjent effekt

Ett gram krem inneholder 300 milligram propylenglykol (E 1520) og 50 milligram etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem

Hvit og homogen krem

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aklief er indisert til lokal behandling av *acne vulgaris* i ansiktet og/eller på overkroppen hos pasienter fra 12 års alder og oppover med mange komedoner, papler og pustler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Påfør et tynt lag med Aklief krem på de berørte områdene i ansiktet og/eller på overkroppen én gang daglig, om kvelden, på ren og tørr hud.

Det anbefales at legen vurderer fortsatt bedring hos pasienten etter tre måneder med behandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av Aklief hos eldre pasienter fra 65 års alder og oppover har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Aklief har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Aklief hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Kun til bruk på hud.

Før pumpen brukes for første gang, må den klargjøres ved å trykke på den flere ganger til en liten mengde legemiddel dispensereres (opptil maksimalt 10 ganger). Pumpen er nå klar til bruk.

Påfør et tynt lag med Aklief krem på berørte områder i ansiktet (panne, nese, hake og høyre og venstre kinn) og alle berørte områder på overkroppen én gang daglig, om kvelden, på ren og tørr hud:

- Ett trykk på pumpen skal være nok til å dekke ansiktet (dvs. pannen, kinnene, nesen og haken).
- To trykk på pumpen skal være nok til å dekke øvre del av overkroppen (dvs. øvre del av ryggen der pasienten kan komme til, skuldrene og brystet). Ytterligere ett trykk på pumpen kan anvendes hvis det er akne i midtre og nedre del av ryggen.

Pasientene skal instrueres om å unngå kontakt med øyne, øyelokk, lepper og slimhinner og om å vaske hendene etter påføring av legemidlet.

Bruk av fuktighetskrem anbefales etter behov fra behandlingsstart. Det må imidlertid gå tilstrekkelig med tid før og etter påføring av Aklief krem, slik at huden rekker å tørke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Kvinner som planlegger graviditet
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Erytem, avskalling, tørrhet og en stikkende/sviende følelse kan forekomme ved bruk av Aklief krem (se pkt. 4.8). For å redusere risikoen for slike reaksjoner skal pasienten instrueres om å bruke en fuktighetskrem fra behandlingsstart, og eventuelt påføre Aklief krem sjeldnere eller avbryte bruken midlertidig. Behandlingen kan seponeres hvis alvorlige reaksjoner vedvarer til tross for at det iverksettes avhjelpende tiltak.

Legemidlet skal ikke påføres hud med kutt eller skrubbsår eller eksematøs eller solbrent hud.

Som med andre retinoider bør “voksing” som hårfjerningsmetode unngås på hud som er behandlet med Aklief.

Hvis det oppstår en reaksjon som tyder på overfølsomhet overfor en av innholdsstoffene i legemidlet, skal bruken av Aklief seponeres. Forsiktighet bør utvises når kosmetikk med peelende, irriterende eller uttørkende effekt brukes samtidig med legemidlet, da de kan medføre en irriterende tilleggseffekt.

Legemidlet skal ikke komme i kontakt med øyne, øyelokk, lepper eller slimhinner. Skyll umiddelbart med rikelige mengder lunkent vann hvis legemidlet kommer i øynene.

Overdreven eksponering for sollys, inkludert solariumslamper eller lysbehandling, skal unngås under behandlingen. Bruk av en bredspektret, vannavstøtende solkrem med solfaktor (SPF) 30 eller høyere og beskyttende klær på behandlede områder anbefales når eksponering ikke kan unngås.

Dette legemidlet inneholder propylenglykol (E1520) som kan medføre hudirritasjon.

Aklief inneholder også 50 mg alkohol (etanol) i hver gram. Dette tilsvarer 5% w/w. Legemidlet kan gi en brennende følelse på skadet hud.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av Aklief krem på andre legemidler

En klinisk studie av legemiddelinteraksjon har vist at topikal påføring av trifaroten ikke påvirker blodkonsentrasjonen av orale hormonelle prevensjonsmidler (etinylostradiol og levonorgestrel).

Effekten av andre legemidler på Aklief krem

Ingen kliniske studier av legemiddelinteraksjon er utført for å vurdere virkningene av andre legemidler på systemiske nivåer av trifaroten (se pkt. 5.2).

Det foreligger ingen data om det *farmakodynamiske* interaksjonspotensialet til trifaroten. Forsiktighet bør utvises når kosmetikk eller medikamenter mot akne med peelende, irriterende eller uttørkende effekt brukes samtidig med legemidlet, da de kan medføre en irriterende tilleggseffekt (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Oralt administrerte retinoider har vært forbundet med medfødte misdannelser. Ved bruk i henhold til forskrivningsinformasjonen antas det generelt sett at topikalt administrerte retinoider medfører lav systemisk eksponering på grunn av minimal hudabsorpsjon. Det kan imidlertid være individuelle faktorer (f.eks. skadet hudbarriere, overdreven bruk) som bidrar til økt systemisk eksponering.

Graviditet

Aklief er kontraindisert (se pkt. 4.3) under graviditet eller hos kvinner som planlegger å bli gravide. Dyrestudier der trifaroten ble gitt oralt, har vist reproduksjonstoksisitet ved høy systemisk eksponering (se pkt. 5.3).

Hvis legemidlet brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under bruk av dette legemidlet, skal behandlingen seponeres.

Amming

Det er ukjent om trifaroten/metabolitter blir skilt ut i morsmelk.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at trifaroten/metabolittene utskilles i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Aklief skal avsluttes/avstås fra.

For å unngå risikoen for at et spedbarn svelger og/eller eksponeres for legemidlet via kontakt, skal ammende kvinner ikke påføre trifaroten-krem på brystet eller i brystområdet.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført noen fertilitetsstudier med Aklief hos mennesker.

Det ble ikke funnet noen effekter av trifaroten på fertilitet i reproduksjonsstudier med oral administrering hos rotter. Etter oral administrering hos hunder ble det imidlertid observert *degenerasjon av kjønnseller*, se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aklief har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Lokale hudreaksjoner (som erytem, avskalling, tørrhet og stikkende/sviende følelse) ble registrert uavhengig av andre bivirkninger, som et mål på lokal toleranse. Disse hudreaksjonene er svært vanlige i ansiktet og av mild, moderat og alvorlig intensitet hos opptil henholdsvis 39 %, 29,7 % and 6,2 % av pasientene. På overkroppen hadde henholdsvis 32,9 %, 18,9 %, 5,2 % milde, moderate og alvorlige bivirkninger. Maksimal alvorlighetsgrad oppstod vanligvis i uke 1 for ansiktet og i uke 2 til 4 for overkroppen og avtok ved fortsatt bruk av legemidlet (se pkt. 4.4).

De hyppigst rapporterte bivirkningene, som beskrevet nedenfor i tabell 1, er irritasjon, pruritus og solbrenthet på påføringsstedet, som oppstod hos 1,2 % til 6,5 % av pasientene behandlet med Aklief krem i kliniske studier.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 1 inneholder en oversikt over bivirkningene som ble rapportert i vehikkel-kontrollerte fase 3-studier over 12 uker blant 1220 pasienter behandlet med Akliel krem (der frekvensen for Akliel krem overskrider frekvensen for vehikkel-krem).

Bivirkningene er angitt etter organklasser og frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke fastslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Irritasjon på påføringsstedet Pruritus på påføringsstedet
	Mindre vanlige	Smerte på påføringsstedet Tørrehet på påføringsstedet Misfarging på påføringsstedet Erosjon på påføringsstedet Utslett på påføringsstedet Hevelse på påføringsstedet
	Sjeldne	Erytem på påføringsstedet Urtikaria på påføringsstedet Vesikler på påføringsstedet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Solbrenthet
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hudirritasjon Akne Allergisk dermatitt Erytem
	Sjeldne	Asteatotisk eksem Seboréisk eksem Brennende følelse i huden Sprekkdannelse i huden Hyperpigmentering i huden
Øyesykdommer	Sjeldne	Øyelokkseksfoliasjon Øyelokksødem
Gastrointestinale sykdommer	Sjeldne	Keilit
Karsykdommer	Sjeldne	Rødming

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Akliel er kun til bruk på huden én gang daglig.

Hvis legemidlet påføres i for store mengder, oppnås det ikke raskere eller bedre resultater, og det kan oppstå markert rødhet, avskalling eller ubehag i huden. Dersom dette skjer, skal bruken avsluttes og man skal vente til huden er leget.

Dersom inntak skjer ved et uhell, skal det iverksettes hensiktsmessige symptomatiske tiltak. Kronisk inntak av legemidlet kan gi de samme bivirkningene som de som er forbundet med overdrevet oralt inntak av vitamin A.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Retinoider til topikal behandling av akne, ATC-kode: D10AD06

Virkningsmekanisme

Aklief krem inneholder 50 mikrogram (mikrogram/g) (w/w) trifaroten, som er et kjemisk stabilt derivat av terfenylsyre med retinoid-lignende aktivitet. Det er en potent RAR γ -agonist (retinoidsyrereseptor γ -agonist) som kjennetegnes ved høy spesifisitet for denne reseptoren fremfor RAR α og RAR β (henholdsvis 50 og 8 ganger, uten retinoid X-reseptor (RXR)-aktivitet). I tillegg modulerer trifaroten retinoidmålgener (differensierings- og inflammasjonsprosesser) i uøddeliggjorte keratinocytter og rekonstruert epidermis.

Farmakodynamiske effekter

Trifaroten har vist markert komedolytisk aktivitet i Rhino-musemodellen, med reduksjon i antallet komedoner og markert økning i epidermis-tykkelse. I denne modellen produserte trifaroten den samme komedolytiske effekten som andre kjente retinoider, ved omtrent 10 ganger lavere dose.

Trifaroten har også vist antiinflammatorisk og depigmenterende aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Aklief krem påført én gang daglig om kvelden ble evaluert i 12 uker i 2 randomiserte, dobbeltblinde, vehikkel-kontrollerte multisenterstudier med parallelle grupper og identisk design. Disse studiene ble utført blant totalt 2420 pasienter fra 9 års alder og oppover, med moderat acne vulgaris i ansiktet og på overkroppen.

Alvorlighetsgraden av akne ble evaluert ut fra 5-poengsskalaene Investigator's Global Assessment (IGA) for ansiktet og Physician's Global Assessment (PGA) for overkroppen, der moderat acne vulgaris defineres som en skår på grad 3 – moderat (se tabell 2).

Tabell 2 Skalaene Investigator's Global Assessment og Physician's Global Assessment

0	Ren	Ren hud uten inflammatoriske eller ikke-inflammatoriske lesjoner
1	Nesten ren	Noen få spredte komedoner og noen få små papler
2	Mild	Lett gjenkjennelig, mindre enn halve ansiktet er involvert. Noen komedoner og noen papler og pustler.
3	Moderat	Lett gjenkjennelig, mer enn halve ansiktet er involvert. Mange komedoner, papler og pustler. Én nodul kan forekomme.
4	Alvorlig	Hele ansiktet er involvert. Dekket med komedoner, svært mange papler og pustler. Noen få noder kan forekomme.

Det var tre identiske koprimære effektendepunkter i begge de pivotale studiene: 1) fremgangsrate basert på IGA- og PGA-resultat (prosentandel av personene som var "rene" og "nesten rene", og som hadde en endring på to poeng fra baseline) og absolutt og prosentvis endring fra baseline i antall 2) inflammatoriske og 3) ikke-inflammatoriske lesjoner i uke 12.

Totalt var 87 % av personene kaukasiske og 55 % var kvinner. 34 (1,4 %) personer var 9 til 11 år, 1128 (47 %) personer var 12 til 17 år, og 1258 (52 %) personer var 18 år eller eldre. Alle pasientene hadde moderat acne vulgaris i ansiktet, og 99 % hadde akne på overkroppen. Ved baseline hadde personene mellom 7 og 200 (gjennomsnittlig 36) inflammatoriske lesjoner i ansiktet og mellom 0 og

220 (gjennomsnittlig 38) på overkroppen. I tillegg hadde personene 21 til 305 (gjennomsnittlig 52) ikke-inflammatoriske lesjoner i ansiktet og 0 til 260 (gjennomsnittlig 46) på overkroppen.

De følgende tabellene gir en oversikt over IGA- og PGA-fremgangsratene og gjennomsnittlig absolutt og prosentvis reduksjon i antall aknelesjoner fra baseline etter 12 uker med behandling:

Tabell 3 Forbedring i ansiktsakne i henhold til Investigator's Global Assessment og endring i antall lesjoner ved uke 12 ("Intent-to-Treat", multipl imputasjon)

Primære effektendepunkter	Studie 18251		Studie 18252	
	AKLIEF krem	Vehikkel-krem	AKLIEF krem	Vehikkel-krem
	N = 612	N = 596	N = 602	N = 610
IGA-fremgangsrate (%) (Minst to poengs forbedring og IGA "Ren" (0) eller "Nesten ren" (1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Prosentvis forskjell ift. vehikkel (95 % KI)	9,8 (4,8; 14,8) <i>p</i> < 0,00	–	16,6 (11,3; 22,0) <i>p</i> < 0,001	–
Inflammatoriske lesjoner Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline				
LS-gjennomsnitt (SE)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
LS-gjennomsnittlig forskjell ift. vehikkel (95 % KI)	-3,6 (-4,9; -2,2) <i>p</i> < 0,001	–	-5,6 (-6,9; -4,3) <i>p</i> < 0,001	–
Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline (%)				
Gjennomsnitt (SE)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline	-54,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikkel	-44,8	-66,2 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikkel	-51,2
Ikke-inflammatoriske lesjoner Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline				
LS-gjennomsnitt (SE)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
LS-gjennomsnittlig forskjell ift. vehikkel (95 % KI)	-7,1 (-9,4; -4,8) <i>p</i> < 0,001	–	-8,5 (-10,3; -6,6) <i>p</i> < 0,001	–
Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline (%)				
Gjennomsnitt (SE)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline	-49,7 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikkel	-35,7	-57,7 <i>p</i> < 0,001 vs. vehikkel	-43,9

Tabell 4 Forbedring i ansiktsakne i henhold til Physician's Global Assessment og endring i antall lesjoner ved uke 12 ("Intent-to-Treat" på overkroppen, multipl imputasjon)

Sekundære endepunkter	Studie 18251		Studie 18252	
	AKLIEF krem	Vehikkel-krem	AKLIEF krem	Vehikkel-krem
	N = 600	N = 585	N = 598	N = 609
PGA-fremgangsrate (%) (Minst to poengs forbedring og PGA "Ren" (0) eller "Nesten ren" (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Prosentvis forskjell ift. vehikkel (95 % KI)	10,7 (5,4; 16,1) $p < 0,001$	–	12,7 (7,2; 18,2) $p < 0,001$	–
Inflammatoriske lesjoner				
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline				
LS-gjennomsnitt (SE)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
LS-gjennomsnittlig forskjell ift. vehikkel (95% KI)	-2,5 (-4,0; -1,1) $p < 0,001$	–	-5,7 (-7,2; -4,2) $p < 0,001$	–
Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline (%)				
Gjennomsnitt (SE)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline	-57,4 $p < 0,001$ vs. vehikkel	-50,0	-65,4 $p < 0,001$ vs. vehikkel	-51,1
Ikke-inflammatoriske lesjoner				
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline				
LS-gjennomsnitt (SE)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
LS-gjennomsnittlig forskjell ift. vehikkel (95 % KI)	-4,1 (-6,6; -1,7) $p = 0,001$	–	-5,0 (-6,8; -3,3) $p < 0,001$	–
Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline (%)				
Gjennomsnitt (SE)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline	-49,1 $p < 0,001$ vs. vehikkel	-40,3	-55,2 $p < 0,001$ vs. vehikkel	-45,1

Pediatrisk populasjon

Aldersgruppen 9 til 11 år: I fase 3-studiene var kun totalt 34 barn i denne aldersgruppen inkludert – 19 av dem i studie 18251 og 15 i studie 18252. I denne aldersgruppen var antallet pasienter lavt og effekten kunne ikke påvises.

Aldersgruppen 12 til 17 år: I fase 3-studiene var totalt 1128 barn i alderen 12 til 17 år med moderat acne vulgaris inkludert: 573 av dem i studie 18251 og 555 barn i studie 18252.

IGA- og PGA-fremgangsrater, gjennomsnittlig absolutt endring og prosentvis endring i antall aknelesjoner i forhold til baseline etter 12 ukers behandling presenteres i de følgende tabellene:

Tabell 5 Forbedring av akne i ansiktet i Investigator's Global Assessments og endring i antall lesjoner ved uke 12 i aldersgruppen 12 til 17 år ("Intent-to-Treat"-populasjon, multipl imputasjon)

Primære effektendepunkter	Studie 18251		Studie 18252	
	AKLIEF krem (n = 304)	Vehikkelkrem (n = 269)	AKLIEF krem (n = 267)	Vehikkelkrem (n = 288)
IGA-fremgangsrate (%) Minst 2-poengs forbedring og IGA "Ren" (0) eller "Nesten ren" (1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Prosentvis endring i fremgangsrate i forhold til vehikkel (95 % KI)	10,9 (4,3; 17,6) p < 0,001	-	15,4 (7,9; 23,0) p < 0,001	-
Inflammatoriske lesjoner Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Gjennomsnittlig forskjell fra vehikkel (95 % KI)	-3,8 (-6,5; -1,2) p < 0,001	-	-5,3 (-8,1; -2,6) p < 0,001	-
Ikke-inflammatoriske lesjoner Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Gjennomsnittlig forskjell fra vehikkel (95 % KI)	-9,6 (-13,8; -5,4) p < 0,001	-	-11,0 (-15,2; -6,8) p < 0,001	-

Tabell 6 Forbedring av akne på overkroppen i Physician's Global Assessments og endring i antall lesjoner ved uke 12 i aldersgruppen 12 til 17 år ("Intent-to-Treat"-populasjon overkropp, multipl imputasjon)

Sekundære endepunkter	Studie 18251		Studie 18252	
	AKLIEF krem (n = 302)	Vehikkelkrem (n = 269)	AKLIEF krem (n = 267)	Vehikkelkrem (n = 288)
PGA-fremgangsrate (%) Minst 2-poengs forbedring og PGA "Ren" (0) eller "Nesten ren" (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Prosentvis endring i fremgangsrate i forhold til vehikkel (95 % KI)	10,8 (3,5; 18,1) p < 0,001	-	12,9 (5,0; 20,8) p < 0,001	-
Inflammatoriske lesjoner Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Gjennomsnittlig forskjell fra vehikkel (95 % KI)	-3,4 (-6,3; -0,5) p < 0,01	-	-6,2 (-9,2; -3,3) p < 0,001	-
Ikke-inflammatoriske lesjoner Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Gjennomsnittlig forskjell fra vehikkel (95 % KI)	-5,0 (-9,1; -0,8) p < 0,001	-	-5,7 (-9,1; -2,2) p < 0,001	-

Langtidseffekt

I studie 3, en ettårig åpen sikkerhetsstudie av 453 pasienter, fra 9 års alder og oppover, med moderat acne vulgaris i ansiktet og på overkroppen, viste Akliet krem klinisk betydningsfull forbedring med en økning i IGA- og PGA-fremgangsratene:

- fra 26,6 % ved kontrollen i uke 12 til 65,1 % ved kontrollen i uke 52 for ansiktet, og
- fra 38,6 % ved kontrollen i uke 12 til 66,9 % ved kontrollen i uke 52 for overkroppen.

IGA- og PGA-fremgang for en og samme person økte fra 22,0 % i uke 12 til 57,9 % i uke 52.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av trifaroten fra Akliet krem ble evaluert hos voksne og pediatriske (10–17 år) personer med acne vulgaris. Personene ble behandlet én gang daglig i 30 dager med 2 gram/dag Akliet påført i ansiktet, på skuldrene, brystet og øvre del av ryggen.

Samlet sett var de systemiske eksponeringsnivåene lave og tilsvarende mellom voksne og pediatriske populasjoner.

Etter 4 uker med behandling hadde sju av nitten (37 %) voksne personer kvantifiserbare plasmanivåer av trifaroten. C_{max} varierte fra under kvantifiseringsgrensen ($LOQ < 5$ pg/ml) til 10 pg/ml, og AUC_{0-24t} varierte fra 75 til 104 pg.t/ml.

Tre av de sytten (18 %) pediatriske personene hadde kvantifiserbar systemisk eksponering. C_{max} varierte fra under kvantifiseringsgrensen ($LOQ < 5$ pg) til 9 pg/ml, og AUC_{0-24t} varierte fra 89 til 106 pg.t/ml.

Steady state ble oppnådd hos både voksne og pediatriske personer etter 2 uker med topikal administrering. Ingen akkumulering av legemiddel forventes ved langtidsbruk.

Distribusjon

Trifaroten trenger inn i huden med en eksponentiell distribusjon fra stratum corneum til epidermis og dermis.

En *in vitro*-studie viste at trifaroten er mer enn 99,9 % bundet til plasmaproteiner. Ingen signifikant binding av trifaroten til erytrocytter ble observert.

Biotransformasjon

In vitro-studier med bruk av humane hepatiske mikrosomer og rekombinante CYP450-enzymene har vist at trifaroten hovedsakelig metaboliseres via CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 og i mindre grad via CYP2B6.

Farmakokinetisk interaksjonspotensial

In vitro-studier viser at Aklied krem, ved de konsentrasjonene som oppnås systemisk etter topikal administrering, ikke hemmer CYP450-isoenzymene CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4, og ikke induserer CYP1A2, 2B6 eller 3A4.

In vitro-studier har vist at Aklied krem, ved de konsentrasjonene som oppnås systemisk etter topikal administrering, ikke hemmer opptakstransportørene MATE, OATP, OAT eller OCT eller efflukstransportørene BCRP, PgP, BSEP eller MPR.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Merk! Beregningen av dyremultiplene for systemisk eksponering hos mennesker var basert på sammenligninger av areal under kurven (AUC) for en topikal human dose på 2 g Aklied krem påført én gang daglig.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt oral dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

I toksisitetsstudier med gjentatte dermale doser på minigriser i opptil 9 måneder var den systemiske eksponeringen for trifaroten svært lav, generelt under kvantifiseringsgrensen. Det var ingen systemiske effekter, og det eneste bemerkelsesverdige funnet var reversibel hudirritasjon på applikasjonsstedene.

I reproduksjonsstudier på dyr var oralt administrert trifaroten teratogent og embryotoksisk hos drektige rotter og kaniner ved eksponeringer (AUC) som var 1614 til 18 245 ganger og 800 til 4622 ganger høyere enn det som ble observert hos mennesker ved den maksimale anbefalte humane dosen (MRHD) på 2 g.

Trifaroten var ikke teratogent hos rotter og kaniner ved systemiske eksponeringer tilsvarende henholdsvis 534 og 98 ganger det som ble observert hos mennesker.

Trifaroten hadde ingen effekter på pre- og postnatal utvikling hos rotter opp til de høyeste testede orale dosene, noe som tilsvarte systemiske eksponeringer (AUC) som var 595 til 1877 ganger høyere enn det som ble observert hos mennesker.

Oralt administrert trifaroten hadde ingen negativ innvirkning på fertiliteten hos rotter ved eksponeringer på ca. 1754 (hanner) og 1877 (hunner) ganger 2 g-dosen hos mennesker. Etter oral administrering til hunder var imidlertid *degenerering av kjønnsceller* med pyknotiske/apoptotiske kjønnsceller tydelig ved den laveste testede dosen på 0,2 mg/kg/dag, noe som tilsvarer en systemisk eksponering som er 1170 ganger høyere enn det som ble observert hos mennesker. Alle dyrene med dette funnet viste også *hypospermatogenese og debris i btestiklene*. Funnene gikk ikke helt tilbake etter 8 uker, noe som tyder på en langvarig og muligens kronisk effekt. Ettersom disse effektene også ble registrert ved den laveste testede dosen, er relevansen av disse funnene ved lavere doser ukjent. Orale studier på rotter har vist at trifaroten og/eller metabolittene skilles ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Allantoin

Simulgel 600 PHA (kopolymer av akrylamid og natriumakryloyldimetyltaurat, isoheksadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat)

Syklometikon

Etanol

Fenoksyetanol

Propylenglykol (E 1520)

Triglyserider av middels kjedelengde

Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Brukes innen 6 måneder etter første åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tube [5 g]

Laminerte tuber av hvit lavtetthetspolyetylen (LDPE) / aluminium (Al) / høytetthetspolyetylen (HDPE) med en ende av hvit høytetthetspolyetylen (HDPE) og lukking av hvit polypropylen (PP).

Flerdosebeholdere med uventilert pumpe [15 g, 30 g, 75 g]

Hvit uventilert flaske av polypropylen (PP) / høytetthetspolyetylen (HDPE) lukket med en pumpe av hvit polypropylen (PP) og et lokk av hvit polypropylen (PP).

Pakningsstørrelser: 1 tube på 5 g, 1 flaske på 15, 30 eller 75 g

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Galderma Nordic AB

Seminariegatan 21

752 28 Uppsala

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12574

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

18.12.2020