

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aklief 50 mikrogrammi/g kreem

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g kreemi sisaldab 50 mikrogrammi trifaroteeni.

INN. *Trifarotenum*

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): 1 g kreemi sisaldab 300 mg propüleenglükooli (E1520) ja 50 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kreem.

Valge ja homogeenne kreem.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Acne vulgaris'e paikne ravi näol ja kehatüvel komedoonide, paapulite ja pustulite korral 12-aastastel ja vanematel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Õhuke kiht Aklief kreemi manustada puhtale ja kuivale aknest kahjustatud pindadele näol ja kehatüvel 1 kord ööpäevas õhtuti.

On soovitatav, et arst hindab patsiendi paranemist 3 kuud pärast ravi alustamist.

Erirühmad

Eakad

Aklief'i ohutust ja efektiivsust eakatel, üle 65-aastastel patsientidel, ei ole tõestatud.

Neeru- ja maksakahjustus

Aklief'i kasutamist ei ole neeru- ja maksakahjustusega patsientidel uuritud.

Lapsed

Aklief'i ohutust ja efektiivsust alla 12-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Kutaaneks kasutamiseks.

Enne pumba esmakordset kasutamist aktiveerida see vajutades alla mitu korda (maksimaalselt kuni 10 korda) kuni väljub väike kogus ravimit. Pump on nüüd valmis kasutamiseks.

Õhuke kiht Akliief kreemi manustada puhtale ja kuivale kahjustatud pindadele näol (otsmik, nina, lõug ning parem ja vasak põsk) ja kehatüvel 1 kord ööpäevas õhtuti:

- 1 pumbapihustusest piisab näo katmiseks (nt otsmik, põsed, nina ja lõug).
- 2 pumbapihustusest piisab ülakeha katmiseks (käeulatuses asuv ülaselg, õlad ja rind). 1 täiendava pumbapihustusega vabaneva ravimi võib kasutada selja keskosa ja alaselja katmiseks juhul, kui seal esineb akne.

Patsiente tuleb juhendada vältima kokkupuudet silmade, silmalaugude, huulte ja limaskestadega ning pesema käsi pärast ravimi manustamist.

Alates ravi alustamisest on soovitatav kasutada niisutavat kreemi vastavalt vajadusele, kasutamisel enne ja pärast Akliief'i manustamist peab laskma nahal piisavalt kuivada.

4.3 Vastunäidustused

- Rasedus (vt lõik 4.6)
- Rasedust planeerivad naised
- Ülitundlikkus toimeaine või lõiguga 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Akliief'i kreemi kasutamisel võib tekkida erüteem, nahaketendus ja torkimis-/põletustunne (vt lõik 4.8). Nende tekkeriski vähendamiseks, tuleb patsiente juhendada kasutama ravi algusest peale niisutajat ning vajadusel vähendada Akliief kreemi kasutamise sagedust või kasutamise ajutiselt katkestama. Kui rasked reaktsioonid püsivad nendest meetmetest hoolimata, võib olla vajalik ravi katkestamine.

Ravimit ei tohi manustada haavadele, marrastustele, eksematoossele või päikesepõletusega nahale.

Nagu teistegi retinoidide puhul, tuleb Akliief'iga ravi korral vältida naha depilatsiooni „vahatamisega“.

Kui ilmneb mõni reaktsioon, mis viitab ülitundlikkusele ravimi koostisainete suhtes, tuleb Akliief'i kasutamine katkestada. Ettevaatus on vajalik kui samaaegselt kasutatakse kooriva, ärritava või kuivatava toimega kosmeetikume või akne ravimeid, kuna tekkida võivad täiendavad ärritavad toimed.

Akliief ei tohi kokku puutuda silmade, silmalaugude, huulte või limaskestadega. Ravimi sattumisel silma, pesta otsekohe rohke leige veega.

Ravi ajal tuleb vältida päevitamist, sealhulgas solaariumit või fototeraapiat. Kui päikesekiirgust ei ole võimalik vältida, on soovitatav ravitavas piirkonnas kasutada laiaspektrilist ja veekindlat 30 või suurema päikesekaitsefaktoriga kaitsekreemi ning kaitsvat riietust.

Ravim sisaldab propüleenglükooli (E1520), mis võib põhjustada nahaärritust.

Akliief sisaldab 5 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 50 mg ühes grammis. See võib põhjustada kahjustatud nahal põletustunnet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Akliief kreemi toime teistele ravimitele

Kliiniline ravimite koostoime uuring näitas, et trifaroteeni paikne kasutamine ei mõjutanud suukaudselt manustatavate hormonaalsete kontratseptiivide (etüüülöstradiol ja levonorgestrel) kontsentratsiooni veres.

Teiste ravimite toime Akliief kreemile

Kliinilisi ravimite koostoime uuringuid teiste ravimite toime hindamiseks trifaroteeni süsteemsetele tasemetele ei ole teostatud (vt lõik 5.2).

Puuduvad andmed farmakodünaamiliste koostoimete kohta trifaroteeniga. Ettevaatus on vajalik kui samaaegselt kasutatakse kooriva, ärritava või kuivatava toimega kosmeetikume või akne ravimeid, kuna tekkida võivad täiendavad ärritavad toimed (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Suukaudselt manustatavaid retinoide on seostatud kaasasündinud väärarengute tekkega. Kasutamisel vastavalt ravimi väljakirjutamise juhistele, on paikselts manustatavate retinoidide süsteemne imendumine eeldatavasti madal, kuna selle imendumine läbi naha on minimaalne. Siiski võivad esineda individuaalsed tegurid (nt kahjustatud nahabarjäär, liigne kasutamine), mis võivad suurendada süsteemset imendumist.

Rasedus

Akliief'i kasutamine on raseduse ajal või raseduse planeerimise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Suukaudselt manustatava trifaroteeniga läbiviidud loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust kõrgete süsteemsete kontsentratsioonide korral (vt lõik 5.3).

Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb ravi katkestada.

Imetamine

Ei ole teada, kas trifaroteen või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Saadaolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadelt, on näidanud trifaroteeni/metaboliitide eritumist piima (vt teavet lõik 5.3).

Riski imetatavale lapsele ei saa välistada.

Võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravimist saadavat kasu naisele, tuleb teha otsus, kas katkestada imetamine või katkestada ravi Akliief'iga.

Et vältida imikul ravimi suukaudset kasutamist ja/või imiku kokkupuudet ravimiga, ei tohi imetav ema manustada trifaroteeni sisaldavat kreemi rindadele või rinnapiirkonda.

Fertiilsus

Inimestel ei ole teostatud fertiilsusuuringuid Akliief'iga.

Rottidel teostatud reproduktiivsusuuringutes, milles ravimit manustati suukaudselt, ei täheldatud trifaroteeni toimet fertiilsusele. Siiski täheldati pärast ravimi suukaudset manustamist koertele viiteid sugurakkude degenerereerumisele, vt lõik 5.3.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Akliief ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Paikse taluvuse meetmena koguti teavet paiksete nahareaktsioonide kohta nagu erüteem, nahaketendus, kuivus ja torkimis-/põletustunne teiste kõrvaltoimete põhjal. Need nahareaktsioonid esinesid näol väga sageli ning olid kerge, mõõduka või raske intensiivsusega ning esinesid vastavalt 39%-l, 29,7%-l ja 6,2% patsientidest. Kehal esines kerge, mõõduka või raske intensiivsusega kõrvaltoimeid vastavalt 32,9%-l, 18,9%-l ja 5,2%-l patsientidest. Kõrvaltoime maksimaalne raskus näol ilmnes tavaliselt 1. nädalal ning kehal tavaliselt 2 kuni 4. nädalal ning vähenes ravimi edasisel kasutamisel (vt lõik 4.4).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime Aklief[®] iga läbi viidud kliiniliste uuringute käigus, nagu on kirjeldatud ka allolevas tabelis 1, on manustamiskoha ärritus, manustamiskoha sügelus ja päikesepõletus, mis ilmnis 1,2% kuni 6,5%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina:

Kõrvaltoimed, millest teatati 12- nädalases vehiikuliga kontrollitud 3. faasi kliinilises uuringus, milles raviti 1220 patsienti Aklief kreemiga (mille puhul Aklief kreemi imendumise määr on suurem kui vehiikulil), on esitatud tabelis 1.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ja sageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Manustamiskoha ärritus Manustamiskoha sügelus
	Aeg-ajalt	Manustamiskoha valu Manustamiskoha kuivus Manustamiskoha värvuse muutus Manustamiskoha erosioon Manustamiskoha lõõve Manustamiskoha turse
	Harv	Manustamiskoha erüteem Manustamiskoha urtikaaria Villid manustamiskohal
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Päikesepõletus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Nahaärritus Akne Allergiline dermatiit Erüteem
	Harv	Asteatootiline ekseem Seborroiline dermatiit Põletustunne nahal Nahalõhed Naha hüperpigmentatsioon
Silma kahjustused	Harv	Silmalau ketendus Silmalau turse
Seedetrakti häired	Harv	Keiliit
Vaskulaarsed häired	Harv	Nahaõhetus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Aklief on mõeldud kutaaneks kasutamiseks üks kord ööpäevas.

Ravimi liigsel manustamisel ei saavutata kiiremaid ega paremaid tulemusi, kuid ilmned võivad märkimisväärt punetus, nahaketendus või ebamugavustunne nahal. Sellisel juhul katkestada kasutamine kuni naha seisukord on taastunud.

Ravimi kogemata allaneelamisel tuleb rakendada vastavaid sümptomaatilisi meetmeid. Ravimi pidev suukaudne manustamine võib põhjustada samade kõrvaltoimete teket, mida seostatakse liigse suukaudse A-vitamiini manustamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Retinoidid akne paikseks raviks, ATC-kood: D10AD06

Toimemehhanism

Aklief 1 gramm kreemi sisaldab 50 mikrogrammi (mcg/g) (w/w) trifaroteeni, mis on keemiliselt stabiilne retinoidide laadse aktiivsusega terfenüülhappe derivaat. See on tugev RAR γ agonist (retinoidhappe γ - retseptori agonist), mida iseloomustab kõrge afiinsus võrreldes RAR α & RAR β -retseptoritega (vastavalt 50- ja 8-kordne, puudub aktiivsus retinoid X retseptori (RXR) suhtes). Lisaks moduleerib trifaroteen retinoidide sihtmärkgeene (diferentsieerumise ja põletiku protsessis) keratinotsüütides ja taastatud epidermises.

Farmakodünaamilised toimed

Rhino-hiire mudelis on trifaroteen näidanud märkimisväärset komedolüütilist aktiivsust, vähendades komedoonide hulka ning märkimisväärset epidermise paksenemist. Selles mudelis saavutati trifaroteeniga sama komedolüütiline toime nagu teiste teadaolevate retinoididega, kuid 10 korda väiksema annusega.

Trifaroteenil on leitud ka põletikuvastane ja depigmenteeriv toime.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Aklief'i manustamist üks korda ööpäevas õhtuti, hinnati 12 nädala jooksul kahes randomiseeritud, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega, topeltpimedas, vehiikuliga kontrollitud sarnase disainiga kliinilises uuringus. Uuringud teostati 2420-l üle 9-aastasel patsiendil, kellel esines mõõduka raskusega akne näol ja kehal.

Akne raskust hinnati kasutades 5-punktilist IGA (*Investigator Global Assessment*, uurija globaalne hinnang) skaalat näo puhul ning PGA (*Physician's Global Assessment*, arsti globaalne hinnang) skaalat keha puhul, kusjuures mõõduka akne puhul oli IGA skoor 3- mõõdukas (vt tabel 2).

Tabel 1 Uurija ja arsti globaalse hinnangu skaalad (IGA ja PGA)

0	Puhas	Puhas nahk, puuduvad põletikulised või mitte-põletikulised kolded
1	Peaaegu puhas	Mõned hajutatud komedoonid ja väiksed paapulid
2	Kerge	Kergesti äratuntav; hõlmatud on alla poole nahapinnast. Mõned komedoonid ja mõned paapulid ja pustulid
3	Mõõdukas	Hõlmatud on rohkem kui pool nahapinnast. Palju komedoone, paapuleid ja pustuleid. Võib esineda ka 1 sõlm.
4	Raske	Hõlmatud on terve nägu. Kaetud komedoonidega, esineb palju paapuleid ja pustuleid. Võivad esineda mõned sõlmed.

Mõlemas keskses uuringus oli 3 sarnast efektiivsuse tulemusnäitajat: 1) Edukuse määr vastavalt ülemaailmse uurijate ja arstide hinnangu tulemusele (IGA, PGA) (osalejate %, keda hinnati „Puhtaks“ ja „Peaaegu puhtaks“ ning kellel oli vähemalt 2 punktiline muutus võrreldes algväärtusega) ja absoluutne ja %-line muutus võrreldes algväärtusega; 2) Muutus ja muutuse % algtasemega võrreldes 12. nädalal põletikuliste kollete arvus; 3) Muutus ja muutuse % algtasemega võrreldes 12. nädalal mittepõletikuliste kollete arvus.

87% osalejatest olid valge rass ning 55% olid naissoost. 34 osalejat (1,4%) olid vanuses 9 kuni 11 aastat, 1128 patsienti (47%) vanuses 12 kuni 17-aastat, ning 1258 patsienti (52%) olid 18-aastased ja vanemad. Kõikidel patsientidel oli mõõdukas akne näol ning 99%-l kehal. Algväärtusena esines osalejatel vahemikus 7 kuni 200 (keskmiselt 36) põletikulist kollet näol ja vahemikus 0 kuni 220 (keskmiselt 38) kollet kehal. Lisaks esines osalejatel vahemikus 21 kuni 305 (keskmiselt 52) mittepõletikulist kollet näol ja vahemikus 0 kuni 260 (keskmiselt 46) kollet kehal.

IGA ja PGA edukuse määrad, keskmine täielik ja protsentuaalne aknekollete vähenemine võrreldes algväärtusega pärast 12 nädalast ravi on toodud järgmistes tabelites:

Tabel 2 Näol akne kollete arvu muutus 12. nädalal vastavalt IGA hinnangule (ravikavatsuslik; mitmed mõjutavad faktorid)

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad	Uuring 18251		Uuring 18252	
	AKLIEF kreem	Vehiikul	AKLIEF kreem	Vehiikul
	N= 612	N= 596	N= 602	N=610
IGA edukuse määr (%) (Vähemalt 2-punktiline paranemine ja IGA “Puhas” (0) või “Peaaegu puhas” (1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Muutus % võrreldes vehiikuliga (95% CI)	9,8 (4,8; 14,8) <i>p</i> < 0,001	-	16,6 (11,3; 22,0) <i>p</i> < 0,001	-
Põletikulised kolded				
Keskmine absoluutmuutus võrreldes algväärtusega				
LS keskmine (SE)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
LS keskmine erinevus võrreldes vehiikuliga (95% CI)	-3,6 (-4,9; -2,2) <i>p</i> < 0,001	-	-5,6 (-6,9; -4,3) <i>p</i> < 0,001	-
Keskmine muutuse % võrreldes algväärtusega (%)				
Keskmine (SE)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Keskmine muutuse % võrreldes algväärtusega	-54,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiikul	-44,8	-66,2 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiikul	-51,2
Mittepõletikulised kolded				
Keskmine absoluutmuutus võrreldes algväärtusega				
LS keskmine (SE)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
LS keskmine erinevus võrreldes vehiikuliga (95% CI)	-7,1 (-9,4; -4,8) <i>p</i> < 0,001	-	-8,5 (-10,3; -6,6) <i>p</i> < 0,001	-
Keskmine muutuse % võrreldes algväärtusega (%)				
Keskmine (SE)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Keskmine muutuse % võrreldes algväärtusega	-49,7 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiikul	-35,7	-57,7 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiikul	-43,9

Table 3 Kehatüvel oleva akne kollete arvu muutus 12. nädalal vastavalt PGA hinnangule (ravikavatsuslik kehatüvel, mitmed mõjutavad faktorid)

Teised tulemusnäitajad	Uuring 18251		Uuring 18252	
	AKLIEF kreem N= 600	Vehiikul N=585	AKLIEF kreem N= 598	Vehiikul N=609
PGA edukuse määr (%) (Vähemalt 2-punktiline paranemine ja IGA “Puhas” (0) või “Peaaegu puhas” (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Muutuse % võrreldes vehiikuliga (95% CI)	10,7 (5,4; 16,1) <i>p</i> < 0,001	-	12,7 (7,2; 18,2) <i>p</i> < 0,001	-
Põletikulised kolded				
Keskmine absoluutmuutus võrreldes algväärtusega				
LS keskmine (SE)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
LS keskmine erinevus võrreldes vehiikuliga (95% CI)	-2,5 (-4,0; -1,1) <i>p</i> < 0,001	-	-5,7 (-7,2; -4,2) <i>p</i> < 0,001	-
Keskmine muutuse % võrreldes algväärtusega (%)				
Keskmine (SE)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Keskmine muutuse% võrreldes algväärtusega	-57,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiikul	-50,0	-65,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiikul	-51,1
Mittepõletikulised kolded				
Keskmine absoluutmuutus võrreldes algväärtusega				
LS keskmine (SE)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
LS keskmine erinevus võrreldes vehiikuliga (95% CI)	-4,1 (-6,6; -1,7) <i>p</i> = 0,001	-	-5,0 (-6,8; -3,3) <i>p</i> < 0,001	-
Keskmine muutuse % võrreldes algväärtusega (%)				
Keskmine (SE)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Keskmine muutuse % võrreldes algväärtusega	-49,1 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiikul	-40,3	-55,2 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiikul	-45,1

Lapsed

Vanuserühm 9 kuni 11 aastat: 3. faasi uuringutesse oli kaasatud vaid 34 sellesse vanuserühma kuuluvat last – 19 nendest oli kaasatud uuringusse 18251 ja 15 uuringusse 18252. Selles vanuserühmas oli patsientide arv madal, mistõttu ei saanud efektiivsust näidata.

Vanuserühm 12 kuni 17 aastat: 3. faasi uuringutesse oli kaasatud 1128 12 kuni 17 aastast mõõduka aknega last – 19 nendest oli kaasatud uuringusse 18251 ja 15 uuringusse 18252. IGA ja PGA edukuse määrad, keskmine täielik ja protsentuaalne aknekollete vähenemine võrreldes algväärtusega pärast 12 nädalast ravi on toodud järgmistes tabelites:

Tabel 5 Näol akne kollete arvu muutus 12. nädalal vastavalt IGA hinnangule 12 kuni 17-aastastel lastel (ravikavatsuslik, mitmed mõjutavad faktorid).

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad	Uuring 18251		Uuring 18252	
	AKLIEF kreem (n= 304)	Vehiikul (n=269)	AKLIEF kreem (n= 267)	Vehiikul (n=288)
IGA edukuse määr (%) Vähemalt 2-punktiline paranemine ja IGA “Puhas” (0) või “Peaaegu puhas” (1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Muutuse % edukuse määras võrreldes vehiikuliga (95% CI)	10,9 (4,3; 17,6) <i>p < 0,001</i>	-	15,4 (7,9; 23,0) <i>p < 0,001</i>	-
Põletikulised kolded Keskmine absoluutmuutus võrreldes algväärtusega	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
keskmine erinevus võrreldes vehiikuliga (95% CI)	-3,8 (-6,5; -1,2) <i>p < 0,001</i>	-	-5,3 (-8,1; -2,6) <i>p < 0,001</i>	-
Mittepõletikulised kolded Keskmine absoluutmuutus võrreldes algväärtusega	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
keskmine erinevus võrreldes vehiikuliga (95% CI)	-9,6 (-13,8; -5,4) <i>p < 0,001</i>	-	-11,0 (-15,2; -6,8) <i>p < 0,001</i>	-

Tabel 6 Kehatüvel oleva akne kollete arvu muutus 12. nädalal vastavalt PGA hinnangule 12- kuni 17-aastastel lastel (ravikavatsuslik kehatüvel; mitmed mõjutavad faktorid).

Teisesed tulemusnäitajad	Uuring 18251		Uuring 18252	
	AKLIEF kreem (n= 302)	Vehiikul (n=269)	AKLIEF kreem (n= 267)	Vehiikul (n=288)
PGA edukuse määr (%) Vähemalt 2-punktiline paranemine ja IGA “Puhas” (0) või “Peaegu puhas” (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Muutuse % edukuse määras võrreldes vehiikuliga (95% CI)	10,8 (3,5; 18,1) <i>p</i> < 0,001	-	12,9 (5,0; 20,8) <i>p</i> < 0,001	-
Põletikulised kolded Keskmine absoluutmuutus võrreldes algväärtusega	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
keskmine erinevus võrreldes vehiikuliga (95% CI)	-3,4 (-6,3; -0,5) <i>p</i> < 0,001	-	-6,2 (-9,2; -3,3) <i>p</i> < 0,001	-
Mittepõletikulised kolded Keskmine absoluutmuutus võrreldes algväärtusega	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
keskmine erinevus võrreldes vehiikuliga (95% CI)	-5,0 (-9,1; -0,8) <i>p</i> < 0,001	-	-5,7 (-9,1; -2,2) <i>p</i> < 0,001	-

Pikaajaline efektiivsus

3. uuringus, mis oli 1-aastane avatud ohutusuuring ning viidi läbi 453-l üle 9-aastastel näol ja kehatüvel asuva mõõduka aknega patsientidel, näitas Aklief kliiniliselt olulist paranemist IGA ja PGA edukuse määrades suurenedes:

- näol akne puhul vastavalt 26,6%-lt 12. nädala visiidil kuni 65,1%-ni 52. nädala visiidil
- kehatüvel asuva akne puhul vastavalt 38,6%-lt 12. nädala visiidil kuni 66,9%-ni 52. nädala visiidil.

IGA ja PGA edukuse määra paranemist kogenud patsientide hulk suurenes 22%-lt 12. nädala visiidil kuni 57,9%-ni 52. nädala visiidil.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Trifaroteeni imendumist Aklief kreemist hinnati aknega täiskasvanud patsientidel ja lastel (10- 17-aastased). Osalejaid raviti 1 kord ööpäevas 30 päeva jooksul manustades 2 g Aklief kreemi ööpäevas näole, õlgadele, rinnale ja ülaseljale.

Üleüldiselt oli süsteemne imendumine madal ning sarnane täiskasvanute ja laste populatsioonis. Pärast 4 nädalast ravi täheldati 7 osalejal 19-st (37%) tuvastatavad trifaroteeni tasemed. C_{max} kõikus kvantitatiivse alampiiri (LOQ <5 pg/ml) kui 10 pg/ml vahel ning AUC_{0-24h} oli vahemikus 75 kuni 104 pg.hr/mL.

3-l lapsel 17-st (18%) esines tuvastatav süsteemne imendumine. C_{max} kõikus kvantitatiivse alampiiri (LOQ <5 pg/ml) kui 9 pg/ml vahel ning AUC_{0-24h} oli vahemikus 89 kuni 106 pg.hr/mL.

Püsikontsentratsioonid saavutati nii täiskasvanutel kui lastel pärast 2-nädalast paikset manustamist. Pikaajalisel kasutamisel ei ole ravimi kuhjumine oodatav.

Jaotumine

Trifaroteen penetreerub nahka jaotudes eksponentsiaalselt *stratum corneum*'ist epidermissesse ja dermissesse.

In vitro uuring näitas, et trifaroteen seondub 99,9% ulatuses valkudega. Trifaroteeni olulist seondumist erütrotsüütidega ei täheldatud.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud, milles kasutati inimese hepaatilisi mikroosome ja rekombinantseid CYP450 ensüüme näitasid, et trifaroteen metaboliseerub peamiselt CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 ja vähemal määral CYP2B6 kaudu.

Farmakokineetiline ravimi koostoimete potentsiaal

In vitro uuringud näitavad, et Aklief kreemi kontsentratsioonid, mis saavutati süsteemselt pärast paikset manustamist ei inhibeerinud CYP450 isoensüüme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4, ja ei indutseerinud CYP1A2, 2B6, või 3A4. *In vitro* uuringud näitavad, et Aklief kreemi kontsentratsioonid, mis saavutati süsteemselt pärast paikset manustamist ei inhibeerinud MATE, OATP, OAT või OCT tagasihaarde transportereid või BCRP, Pgp, BSEP või MPR *efflux*-transportereid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Märkus: inimese süsteemse imendumise arvutuste loomade kordused põhinesid kõveraaluuste pindalade (AUC) võrdlustel Aklief kreemi paiksel manustamisel 1 kord ööpäevas inimannuses 2 g.

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, fototoksilisuse või kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Dermaalse korduvannustamise toksilisuse uuringutes minisigadele kuni 9 kuu jooksul, oli trifaroteeni süsteemne imendumine väga madal, üldjuhul alla kvantitatiivse piirmäära. Süsteemsed toimed puudusid ning ainus märkimisväärne leid oli pöörduva toimega nahaärritus manustamiskohtadel. Reproduktiivtoksilisuse uuringutes loomadel oli trifaroteeni suukaudne manustamine tiinetele rottidele ja küülikutele organogeneesi ajal teratogeenne ja embrüotoksiline kontsentratsioonide juures (AUC), mis olid 1614 kuni 18245 korda ning 800 kuni 4622 korda suuremad võrreldes sellega, mida täheldati maksimaalse soovitusliku inimese annuse 2 g manustamisel.

Trifaroteen ei avaldanud teratogeenset toimet rottidel ja küülikutel kontsentratsioonide juures, mis vastasid 534 ja 98- kordsele kontsentratsioonile võrreldes inimestel täheldatuga.

Trifaroteen ei mõjutanud rottide pre- ja postnataalset arengut kõige kõrgema uuritud suukaudse annuse manustamisel, mis vastas 595 ja 1877- kordsele süsteemsele kontsentratsioonile võrreldes inimestel täheldatuga.

Trifaroteenil ei täheldatud toimet rottide fertiilsusele, kui selle suukaudusel manustamisel saavutatud kontsentratsioonid olid 1754 (isaloomad) ja 1877 (emasloomad) kordsed võrreldes kontsentratsioonidega, mis saavutati 2 g inimannuse manustamisel.

Siiski täheldati pärast ravimi suukaudset manustamist koertele madalaimas uuritud annuses 0,2 mg/kg kehakaalu kohta, mis vastas 1170 kordsele inimesel täheldatud süsteemsele kontsentratsioonile, viiteid sugurakkude (püknootilised/apoptoopilised sugurakud) degenerereerumisele. Kõikidel selle leiuga loomadel täheldati ka *hypospermatogenesis* ja *debris in the epididymides*. Need leiud ei paranenud 8 nädala järgselt täielikult viidates laialdasele ja tõenäoliselt ka kroonilisele toimele. Kuna neid toimeid täheldati kõige madalama uuritud annuse puhul, ei ole nende leidude olulisus madalate annuste puhul teada. Rottidel teostatud suukaudne uuring on näidanud, et trifaroteen ja/või selle metaboliidid erituvad emapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Allantoiin

Simulgel 600 PHA (akrüülamiidi ja naatriumakrüüloüldimetüültauraadi kopolümeer, isoheksadekaan, polüsorbaat 80, sorbitaanoleaat)

Tsüklometikoon

Etanool

Fenoksüetanool

Propüleenglükool (E1520)

Keskmise ahelaga triglütseriidid

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmast avamist: kasutada 6 kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tuub

5 g

Valge väikese tihedusega polüetüleen (LDPE)/Alumiinium (Al)/ suure tihedusega polüetüleen (HDPE) lamineeritud tuubid valge suure tihedusega polüetüleen (HDPE) pea ja valge polüpropüleenkorgiga (PP).

Mitmeannannuseline konteiner vaakumpumbaga

15g; 30g; 75g

Polüpropüleenist (PP)/suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) valge vaakumpudel, mis on suletud valge polüpropüleenist pumbaga ja kaetud valge polüpropüleenist (PP) korgiga.

Pakendi suurused: 5 g tuub N1; 15, 30 või 75 g pudel N1.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Galderma International

Tour Europlaza – La Défense 4 20,

Avenue André Prothin

92927 LA DEFENSE Cedex

Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1041821

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.10.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2021