

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aklief 50 microgramos/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo de crema contiene 50 microgramos de trifaroteno.

Excipiente(s) con efecto conocido

Un gramo de crema contiene 300 miligramos de propilenglicol (E1520).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.
Crema homogénea de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Aklief está indicado para el tratamiento cutáneo de acné vulgar en la cara, en el pecho y/o en la espalda en pacientes mayores de 12 años, en presencia de numerosos comedones, pápulas y pústulas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Aplicar una fina capa de Aklief crema en el área afectada de la cara y/o del tronco una vez al día, por la noche, sobre la piel limpia y seca.

Se recomienda que el médico evalúe la mejora continua del paciente tras 3 meses de tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La seguridad y la eficacia de Aklief no se ha establecido en pacientes a partir de 65 años de edad.

Disfunción renal y hepática

Aklief no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal y hepática.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Aklief no se ha establecido en pacientes menores de 12 años de edad.

Forma de administración

Sólo para uso cutáneo.

Antes de usar la bomba del envase por primera vez, preparar presionando varias veces hasta que se dispense una pequeña cantidad de medicamento (hasta 10 veces como máximo). La bomba está ahora lista para su uso.

Aplicar una fina capa de Aklief crema en las áreas afectas de la cara (frente, nariz, barbilla y mejillas izquierda y derecha) y en todas las áreas afectadas del tronco una vez al día, por la noche, con la piel limpia y seca:

- Una pulsación deberá ser suficiente para cubrir toda la cara (por ejemplo, frente, mejillas, nariz y barbilla).
- Dos pulsaciones deberán ser suficientes para cubrir la parte superior del tronco (por ejemplo, la parte superior de la espalda, los hombros y el pecho). Se puede utilizar una pulsación adicional para la espalda media e inferior, en caso de que haya acné.

Los pacientes deben ser informados para evitar el contacto con los ojos, párpados, labios y membranas mucosas y lavar sus manos después de aplicar el producto.

Se recomienda el uso de una hidratante según sea necesario desde el inicio del tratamiento, mientras se deje suficiente tiempo antes y después de la aplicación de Aklief crema y dejen que la piel se seque.

.

4.3. Contraindicaciones

- Embarazo (ver sección 4.6.)
- Mujeres que planean quedarse embarazadas
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Puede aparecer eritema, descamación, sequedad y picazón/quemadura con el uso de Aklief crema (ver sección 4.8). Para mitigar el riesgo a estas reacciones, se deberá instruir a los pacientes a usar un hidratante desde el inicio del tratamiento, y, si es apropiado, reducir la frecuencia de aplicación de Aklief crema, o suspenderlo temporalmente. Si, a pesar de las medidas de mitigación, las reacciones graves persisten, el tratamiento puede ser suspendido.

Este medicamento no debe aplicarse sobre cortes, abrasiones, piel eczematosa o con quemaduras solares.

Como con otros retinoides, debe evitarse el uso de la “depilación con cera” como método depilatorio en la piel tratada con Aklief.

Si se produce una reacción que sugiera sensibilidad a cualquier componente de la fórmula, se debe suspender el uso de Aklief. Se debe tener precaución si se utilizan simultáneamente con el medicamento, cosméticos o medicamentos para el acné con efectos descamativos, irritantes o desecantes, ya que pueden producir efectos irritantes aditivos.

Aklief no debe entrar en contacto con los ojos, párpados, labios o membranas mucosas. Si el producto entra en contacto con los ojos, deberá lavarlos inmediata y abundantemente con agua templada.

Se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar, incluyendo las lámparas solares o la fototerapia durante el tratamiento. Se recomienda el uso de un protector solar de amplio espectro, resistente al agua con un factor de protección solar (FPS) de 30 o superior y usar ropa protectora sobre las zonas tratadas cuando no se puede evitar la exposición solar.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene propilenglicol (E1520) que puede causar irritación cutánea.

Aklief también contiene 50 mg de alcohol (etanol) en cada gramo que es equivalente a un 5% w/w. Eso puede causar sensación de quemazón en la piel dañada.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de Aklief crema en otros medicamentos

Un estudio clínico de interacción farmacológica ha mostrado que la aplicación tópica de trifaroteno no tiene efecto en la concentración sistémica de hormonas anticonceptivas (etinilestradiol y levonogestrel) administradas por vía oral.

Efecto de otros medicamentos en Aklief crema

No se han realizado estudios de interacciones farmacológica para evaluar los efectos de otros fármacos sobre los niveles sistémicos de trifaroteno (ver sección 5.2).

No hay datos *farmacodinámicos* de una interacción potencial de trifaroteno. Se debe tener precaución si se utilizan concomitantemente con el medicamento cosméticos o medicamentos para el acné con efectos descamativos, irritantes o desecantes, ya que pueden producir efectos irritantes aditivos (véase la sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los retinoides administrados por vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Generalmente, se asume que los retinoides administrados por vía tópica producen una baja exposición sistémica debido a que

la absorción dérmica es mínima, siempre y cuando se utilicen de conformidad con la información contenida en la ficha técnica. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo, daños en la barrera cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

Embarazo

Aklief está contraindicado (ver sección 4.3) en el embarazo o en mujeres que planean quedarse embarazadas.

Los estudios en animales con trifaroteno por vía oral mostraron toxicidad sobre la reproducción a altas exposiciones sistémicas (ver sección 5.3).

Si el producto se usa durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe interrumpir el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si trifaroteno o sus metabolitos se excretan en leche materna.

Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de trifaroteno/metabolitos en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo para el niño lactante.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia materna o de interrumpir/abstenerse de la terapia con Aklief teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Para evitar el riesgo de ingestión, y/o el tiempo de exposición de contacto de un bebé, las mujeres lactantes no deben aplicar trifaroteno crema en el tórax o en el área del pecho.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en humanos con Aklief.

No se han encontrado efectos de trifaroteno sobre la fertilidad en ratas en estudios de reproducción con administración oral. De todas formas, después de la administración oral en perros, se observaron hallazgos de *degeneración de células germinales*, ver sección 5.3.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Aklief sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Como medida de la tolerancia local se recogieron de forma separada las reacciones locales cutáneas tales como eritema, descamación, sequedad y ardor/quemazón, con relación a otros eventos adversos. En la cara, estas reacciones cutáneas son muy frecuentes y de intensidad leve, moderada y grave en hasta un 39%, 29,7% y 6,2% de los pacientes, respectivamente. En el tronco, hasta un 32,9%, 18,9% y 5,2% de los pacientes tuvieron reacciones leves, moderadas y graves, respectivamente. La gravedad máxima se produjo habitualmente en la semana 1 en la cara y de la semana 2 a la 4 en el tronco, y disminuyó con el uso continuado de la medicación (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas más “comunes” notificadas como se describe en la tabla 1 son irritación en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación y quemaduras solares, ocurriendo en un 1,2% al 6,5% de los pacientes tratados con Aklief crema en los estudios clínicos.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas en la semana 12 con el vehículo de control en los estudios fase 3 con 1220 pacientes tratados con Aklied crema (y para los que el ratio de Aklied crema es superior al ratio del vehículo) se recogen en la tabla 1.

Las reacciones adversas se clasifican por el Sistema de Clasificación de Órganos y frecuencia, usando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones Adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Frecuente	Irritación en el lugar de aplicación Prurito en el lugar de aplicación
	Poco frecuente	Dolor en el lugar de aplicación Sequedad en el lugar de aplicación Decoloración en el lugar de aplicación Erosión en el lugar de aplicación Erupción en el lugar de aplicación Hinchazón del lugar de aplicación
	Raro	Eritema del lugar de aplicación Urticaria en el lugar de aplicación Vesículas en el lugar de aplicación
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el tratamiento	Común	Quemadura solar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Irritación cutánea Acné Dermatitis alérgica Eritema
	Raro	Eccema asteatósico Dermatitis seborréica Sensación de ardor en la piel Fisuras cutáneas Hiperpigmentación de la piel
Trastornos oculares	Raro	Exfoliación de párpados Edema de párpado
Trastornos gastrointestinales	Raro	Queilitis
Trastornos vasculares	Raro	Sofocos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Aklief crema es sólo para uso cutáneo una vez al día.

Si la medicación se aplica en exceso, no se obtendrán resultados más rápidos o mejores y puede producirse enrojecimiento, descamación o molestias en la piel. En este caso, debe interrumpirse su uso y esperar hasta que la piel se recupere.

En caso de ingestión accidental, se deben tomar las medidas sintomáticas apropiadas. La ingestión crónica del medicamento puede provocar los mismos efectos secundarios que los asociados con la ingesta excesiva de vitamina A por vía oral.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Retinoides de uso tópico en acné, código ATC: D10AD06

Mecanismo de acción

Aklief crema contiene 50 microgramos (mcg/g) (w/w) de trifaroteno, que es un derivado del ácido terfenílico, químicamente estable, con una actividad parecida a la del retinoide. Es un potente agonista RAR γ (agonista del receptor γ del ácido retinoico), caracterizado por su alta especificidad por este receptor sobre RAR α & RAR β (50 y 8 veces, respectivamente, sin actividad con receptores X retinoides (RXR)). Además, trifaroteno modula los genes diana de los retinoides (procesos de diferenciación y antiinflamatorios) en los queratinocitos inmortalizados y en la epidermis reconstruida.

Efectos farmacodinámicos

Trifaroteno ha demostrado, en el modelo rino-ratón, una marcada actividad comedolítica con la reducción de numerosos comedones y un marcado aumento del grosor de la epidermis. En este modelo, el trifaroteno produjo el mismo efecto comedolítico que otros conocidos retinoides, con una concentración 10 veces menor.

Trifaroteno también ha demostrado tener actividad antiinflamatoria y despigmentante.

Eficacia clínica y seguridad

Aklief crema aplicado una vez al día por la noche se ha evaluado durante 12 semanas en dos estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, con grupos paralelos, doble ciego, vehículo-controlado con diseños idénticos. En ellos se trataron un total de 2420 pacientes con más de 9 años, y con acné vulgar facial y troncal moderado.

La gravedad del acné ha sido evaluada según los 5 puntos de la escala de Valoración Global del Investigador (IGA) para la cara y la Valoración Global del Médico (PGA) para el tronco, con acné vulgar moderado definido con un grado 3-moderado (ver tabla 2).

Tabla 2 Escalas de Valoración Global del Investigador y Valoración Global del Médico

0	Limpio	Piel limpia sin lesiones inflamatorias o no inflamatorias
1	Casi limpio	Unos cuantos comedones dispersos y unas cuantas pequeñas pápulas
2	Medio	Fácilmente reconocible: menos de la mitad de la superficie está involucrada. Algunos comedones y algunas pápulas y pústulas.

3	Moderado	Más de la mitad de la superficie está involucrada. Muchos comedones, pápulas y pústulas. Puede haber un nódulo presente.
4	Grave	Toda la superficie está involucrada. Cubierta con comedones, numerosas pápulas y pústulas. Puede haber algunos nódulos presentes.

Hubo tres variables co-principales idénticas de eficacia en ambos estudios pivotaes 1) la tasa de éxito basada en los resultados en la IGA y la PGA (el porcentaje de sujetos “limpios” o “casi limpios” y con, al menos, una mejora de 2 grados con el estado basal) y un cambio absoluto y porcentual respecto al inicio en 2) el recuento de lesiones inflamatorias y 3) el recuento de lesiones no inflamatorias en la semana 12.

En total, el 87% de los sujetos eran caucásicos y el 55% fueron mujeres. Treinta y cuatro (1,4%) de los sujetos tenían entre 9 y 11 años, 1128 (47%) de los sujetos tenían entre 12 y 17 años y 1258 (52%) de los sujetos tenían 18 años o más. Todos los pacientes tenían acné vulgar moderado en la cara y el 99% en el tronco. Al inicio, los sujetos tenían entre 7 y 200 (con un promedio de 36) lesiones inflamatorias en la cara y entre 0 y 220 (con un promedio de 38) en el tronco. Además, los sujetos tenían de 21 a 305 (con un promedio de 52) lesiones no inflamatorias en la cara y de 0 a 260 (promedio 46) en el tronco.

La tasa de éxito de IGA y PGA, la media absoluta y el porcentaje de reducción en los recuentos de lesiones de acné desde el estado basal después de 12 semanas de tratamiento se recogen en las siguientes tablas:

Tabla 3 Mejora del acné facial en la Valoración Global del Investigador y Cambio en el recuento de lesiones en la semana 12 (intención de tratamiento; imputación múltiple)

Variables principales de eficacia	Estudio 18251		Estudio 18252	
	Aklief crema	Vehículo crema	Aklief crema	Vehículo crema
	N= 612	N= 596	N= 602	N= 610
Tasa de éxito IGA (%) (mejora de 2 grados e IGA “Limpio” (0) o “Casi Limpio” (1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Diferencia porcentual respecto al vehículo (IC 95%)	9,8 (4,8, 14,8) <i>p</i> < 0,001	-	16,6 (11,3, 22,0) <i>p</i> < 0,001	-
Lesiones inflamatorias				
Variación Media Absoluta del Estado Basal				
Media MC (DE)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
Diferencia Media MC del vehículo (IC 95%)	-3,6 (-4,9, -2,2) <i>p</i> < 0,001	-	-5,6 (-6,9, -4,3) <i>p</i> < 0,001	-
Variación Porcentual Media del Estado Basal (%)				
Media MC (DE)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Variación Media Porcentual del Estado Basal	-54,4 <i>p</i> < 0,001 vs. <i>Vehículo</i>	-44,8	-66,2 <i>p</i> < 0,001 vs. <i>Vehículo</i>	-51,2
Lesiones no inflamatorias				
Variación Media Absoluta del Estado Basal				
Media MC (DE)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
Diferencia Media MC del vehículo (IC 95%)	-7,1 (-9,4, -4,8) <i>p</i> < 0,001	-	-8,5 (-10,3, -6,6) <i>p</i> < 0,001	-
Media porcentual del Cambio del Estado Basal (%)				
Media (DE)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Variación Media Porcentual del Estado Basal	-49,7 <i>p</i> < 0,001 vs. <i>Vehículo</i>	-35,7	-57,7 <i>p</i> < 0,001 vs. <i>Vehículo</i>	-43,9

Tabla 4 Mejora del acné troncal en la Valoración Global del Médico y cambio en el recuento de las lesiones en la semana 12 (intención de tratamiento en el tronco, imputación múltiple)

Variables secundarias	Estudio 18251		Estudio 18252	
	AKLIEF crema N= 600	Vehículo crema N=585	AKLIEF crema N= 598	Vehículo crema N=609
Tasa de éxito PGA (%) (mejora de 2 grados e PGA “Limpio” (0) o “Casi Limpio” (1))	35,7	25,0	42.6	29.9
Diferencia porcentual respecto al vehículo (IC 95%)	10,7 (5,4, 16,1) <i>p < 0,001</i>	-	12.7 (7.2, 18.2) <i>p < 0.001</i>	-
Lesiones inflamatorias				
Variación Media Absoluta del Estado Basal				
Media MC (DE)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25.5 (0.59)	-19.8 (0.58)
Diferencia Media MC del vehículo (IC 95%)	-2,5 (-4,0, -1,1) <i>p < 0,001</i>	-	-5.7 (-7.2, -4.2) <i>p < 0.001</i>	-
Variación Porcentual Media del Estado Basal (%)				
Media (DE)	15,9 (0,60)	17.9 (0.64)	13.5 (0.57)	18.8 (0.71)
Variación Media Porcentual del Estado Basal	-57,4 <i>p < 0,001 vs. Vehicle</i>	-50.0	-65.4 <i>p < 0.001 vs. Vehicle</i>	-51.1
Lesiones no inflamatorias				
Variación Media Absoluta del Estado Basal				
Media MC (DE)	-21,9 (0,93)	-17.8 (0.94)	-25.9 (0.67)	-20.8 (0.66)
Diferencia Media MC del vehículo (IC 95%)	-4,1 (-6,6, -1,7) <i>p = 0,001</i>	-	-5.0 (-6.8, -3.3) <i>p < 0.001</i>	-
Media porcentual del Cambio del Estado Basal (%)				
Media (DE)	24,5 (1.01)	29.4 (1.17)	20.5 (0.78)	24.5 (0.77)
Variación Media Porcentual del Estado Basal	-49,1 <i>p < 0,001 vs. Vehicle</i>	-40.3	-55.2 <i>p < 0.001 vs. Vehicle</i>	-45.1

Población pediátrica

Grupo de edad de 9 hasta 11 años: En los estudios fase 3 solo se incluyeron 34 niños de este grupo de edad – 19 en el estudio 18251 y 15 en el estudio 18252. En este grupo de edad, el número de pacientes fue menor y no pudo demostrarse la eficacia.

Grupo de edad de 12 hasta 17 años: En los estudios fase 3 se incluyeron 1128 niños entre 12 y 17 años de edad con acné vulgar moderado: 573 de ellos en el estudio 18254 y 555 niños en el estudio 18252.

La tasa de éxito de IGA y PGA, la media absoluta y el porcentaje de reducción en los recuentos de lesiones de acné respecto al estado basal después de 12 semanas de tratamiento se recogen en las siguientes tablas:

Tabla 5 Mejora del acné facial en la Valoración Global del Investigador y Cambio en el recuento de lesiones en la semana 12 , en niños de 12 a 17 años de edad (intención de tratamiento; imputación múltiple)

Variables principales de eficacia	Estudio 18251		Estudio 18252	
	AKLIEF crema	Vehículo crema	AKLIEF crema	Vehículo crema
	(n= 304)	(n=269)	(n= 267)	(n=288)
Tasa de éxito IGA (%) (mejora de 2 grados e IGA “Limpio” (0) o “Casi Limpio” (1))	25,6	14,7	35,8	20,4
Diferencia porcentual de la tasa de éxito del vehículo (IC 95%)	10,9 (4,3, 17,6) <i>p < 0,001</i>	-	15,4 (7,9, 23,0) <i>p < 0,001</i>	-
Lesiones inflamatorias Variación Media Absoluta del Estado Basal	-18,7	-14.8	-24.0	-18.7
Diferencia Media del vehículo (IC 95%)	-3.8 (-6.5, -1.2) <i>p < 0.001</i>	-	-5.3 (-8.1, -2.6) <i>p < 0.001</i>	-
Lesiones no inflamatorias Variación Media Absoluta del Estado Basal	-26.5	-16.8	-33.8	-22.8
Diferencia Media del vehículo (IC 95%)	-9.6 (-13.8, -5.4) <i>p < 0.001</i>	-	-11.0 (-15.2, -6.8) <i>p < 0.001</i>	-

Tabla 6 Mejora del acné facial en la Valoración Global del Médico y Cambio en el recuento de lesiones en la semana 12 en niños de 12 a 17 años de edad (intención de tratamiento; imputación múltiple)

Variables secundarias	Estudio 18251		Estudio 18252	
	AKLIEF crema (n= 302)	Vehículo crema (n=269)	AKLIEF crema (n= 267)	Vehículo crema (n=288)
Tasa de éxito PGA (%) (mejora de 2 grados e PGA “Limpio” (0) o “Casi Limpio” (1))	31.8	21.0	38.7	25.8
Diferencia porcentual de la tasa de éxito del vehículo (IC 95%)	10.8 (3.5, 18.1) <i>p < 0.001</i>	-	12.9 (5.0, 20.8) <i>p < 0.001</i>	-
Lesiones inflamatorias				
Variación Media Absoluta del Estado Basal	-21.4	-18.0	-25.4	-19.2
Diferencia Media del vehículo (IC 95%)	-3.4 (-6.3, -0.5) <i>p < 0.001</i>	-	-6.2 (-9.2, -3.3) <i>p < 0.001</i>	-
Lesiones no inflamatorias				
Variación Media Absoluta del Estado Basal	-22.2	-17.2	-25.7	-20.1
Diferencia Media del vehículo (IC 95%)	-5.0 (-9.1, -0.8) <i>p < 0.001</i>	-	-5.7 (-9.1, -2.2) <i>p < 0.001</i>	-

Eficacia a largo plazo

En el estudio fase 3, un estudio de seguridad abierto de un año, en 453 pacientes, de 9 años o más, con acné vulgar facial y troncal moderado, Aklief crema demostró una mejora clínicamente significativa al aumentar la tasa de éxito del IGA y del PGA:

- desde el 26,6% en la visita de la semana 12 hasta el 65,1% en la visita de la semana 52 en la cara y
- desde el 38,6% en la visita de la semana 12 hasta el 66,9% en la visita de la semana 52 en el tronco, respectivamente.

El éxito del IGA y del PGA experimentado por el mismo sujeto, se incrementó desde un 22,0% en la semana 12 hasta un 57,9% en la semana 52.

ESTUDIO START

El efecto de Aklief sobre las cicatrices durante el tratamiento del acné vulgar fue investigado en el estudio START. El estudio START es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y controlado con la crema sin el componente activo (vehículo), que utilizó una comparación intraindividual (mitad derecha de la cara frente a la mitad izquierda de la cara) evaluando el recuento de cicatrices atróficas durante 24 semanas de tratamiento.

El estudio START incluyó principalmente sujetos con acné moderado al inicio del estudio (más del 90% de los participantes con una puntuación IGA 3). Los 121 sujetos presentaban cicatrices de acné

mayoritariamente de grado leve y moderado según la escala IGA en ambas mitades de la cara.

La mediana de edad de todos los sujetos fue de 22 años (con un mínimo de 17 años y un máximo de 34 años). La mayoría de los sujetos (102 [84.3%]) era mayor de 18 años, mujeres (88 [72.7%]), de raza blanca (97 [80.2%] sujetos) y no hispanos o latinos (95 [78,5%]).

La variable principal de eficacia fue el cambio en el recuento absoluto de cicatrices atróficas totales de acné por cada mitad de la cara desde el estado basal hasta la semana 24. El número total de cicatrices atróficas de acné disminuyó significativamente con Aklief en comparación con el vehículo (ver Tabla 7).

Tabla 7: Cambio en el recuento total de cicatrices atróficas de acné desde el inicio hasta la semana 24 mediante Imputación de Datos Perdidos utilizando imputación múltiple bajo la asunción de Datos Perdidos al Azar (MAR) (Población por Intención de Tratar - ITT)

Aklief (N= 121)		Vehículo (N=121)		Diferencia con el tratamiento (N=121)		
Mediana del recuento de cicatrices en el estado basal	Mediana del cambio desde el estado basal	Mediana del recuento de cicatrices en el estado basal	Mediana del cambio desde el estado basal	Mediana (DE) de la diferencia desde el estado basal	95% Intervalo de confianza	p valor
11,4	-5,9	11,6	-2,7	-3,2 (0,60)	-4,4, -2,0	<0.0001

Las estadísticas descriptivas mostraron que trifaroteno tuvo un rendimiento numéricamente mejor en cicatrices atróficas de 2-4 mm en comparación con cicatrices mayores de 4 mm.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de trifaroteno de Aklief crema fue evaluada en sujetos adultos y niños (10-17 años) con acné vulgar. Los sujetos fueron tratados una vez al día durante 30 días con 2 gramos/día de Aklief aplicados en la cara, hombros, pecho y parte superior de la espalda.

En general, los niveles de exposición sistémica fueron menores y similares entre población adulta y pediátrica. Después de 4 semanas de tratamiento, siete de los 19 (37%) sujetos adultos tuvieron niveles plasmáticos cuantificables de trifaroteno. El valor de C_{max} osciló entre valores por debajo del límite de cuantificación (LOQ < 5 pg/ml) y 10 pg/mL, encontrándose el AUC_{0-24h} entre 75 y 104 pg.hr/mL.

Tres de los diecisiete (18%) sujetos pediátricos mostró exposición sistémica cuantificable. El valor de C_{max} osciló entre valores por debajo del límite de cuantificación (LOQ < 5 pg/ml) y 9 pg/mL, encontrándose el AUC_{0-24h} entre 89 y 106 pg.hr/mL.

Las condiciones en el estado de equilibrio se alcanzaron, tanto en sujetos adultos como pediátricos, tras 2 semanas de administración tópica. No se espera acumulación del fármaco durante el uso a largo plazo.

Distribución

El trifaroteno penetra en la piel siguiendo una distribución exponencial, desde el estrato córneo hasta la epidermis y la dermis.

Un estudio in vitro demostró que trifaroteno se une a las proteínas plasmáticas por encima del 99,9%. No se observó unión significativa a los eritrocitos.

Biotransformación

Los estudios in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos y enzimas CYP450 recombinantes han demostrado que trifaroteno se metaboliza primariamente por acción de CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 y en menor medida por CYP2B6.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Los estudios in vitro han demostrado que Akliel crema, a las concentraciones alcanzadas sistémicamente tras la administración tópica no inhibió las isoenzimas del sistema CYP450 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, ni indujo a CYP1A2, 2B6 o 3A4.

Los estudios in vitro han demostrado que Akliel crema, a las concentraciones alcanzadas sistémicamente tras la administración tópica, no inhibió ni los transportadores de absorción MATE, PTAO, TAO o TCO ni los transportadores de flujo PRCM, P-gp, BESB o MRP.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Nota: Los cálculos de exposición sistémica en humanos se basaron en el AUC de diferentes animales comparados con la aplicación tópica en humanos de 2 g de Akliel crema, administrada una vez al día.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

En los estudios de toxicidad a dosis repetida a nivel dérmico en cerdos enanos durante y hasta 9 meses, la exposición sistémica a trifaroteno fue muy baja, generalmente por debajo del límite de cuantificación. No hubo efectos sistémicos y el único hallazgo notable consistió en irritación cutánea reversible en los lugares de aplicación.

En los estudios de reproducción en animales, la administración oral de trifaroteno en ratas y conejos embarazados durante la organogénesis fue teratogénica y embriotóxica a exposiciones (AUC) que fueron entre 1614 y 18245 veces, y 800 a 4622 veces las observadas en humanos a la máxima dosis recomendada en humanos (MDRH) de 2 g.

Trifaroteno no fue teratogénico en ratas y conejos en valores de exposición sistémica correspondientes a respectivamente, 534 y 98 veces las observadas en humanos.

Trifaroteno no tuvo efectos en el desarrollo pre y posnatal en ratas, hasta las dosis orales más altas probadas que corresponden con una exposición sistémica (AUC) entre 595 y 1877 veces más alta que la observada en adulto.

Trifaroteno administrado por vial oral no mostró efectos adversos sobre la fertilidad en ratas, a exposiciones que fueron aproximadamente 1754 (machos) y 1877 (hembras) veces la de dosis de 2 g en humanos. Sin embargo, tras la administración oral a perros, fue evidente la degeneración de células germinales con células germinales picnóticas/apoptóticas a partir de la dosis más baja analizada que fue de 0,2mg/kg/día la cual corresponde con una exposición sistémica que es 1170 veces más alta que la observada en humanos. Todos los animales que presentaron este hallazgo también mostraron

hipospermatogénesis y restos en los epidídimos. Los hallazgos no se recuperaron completamente después de 8 semanas, lo cual sugiere un efecto extendido y posiblemente crónico. Dado que estos efectos se observaron a la dosis más baja analizada, se desconoce a la relevancia de los hallazgos para las dosis más bajas.

Los estudios orales en ratas han demostrado que trifaroteno y/o metabolitos relacionados se excretan a la leche materna.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alantoína

Simulgel 600 PHA (copolímero de acrilamida y acriloldimetiltaurato de sodio, isohehexadecano, polisorbato 80, oleato de sorbitan)

Ciclometicona

Etanol

Fenoxietanol

Propilenglicol (E1520)

Triglicéridos de cadena media

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Fecha de caducidad después de la primera apertura: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

[Tubo]

[5 g]

Tubos laminados blancos de polietileno de baja densidad (LDPE)/Aluminio (Al)/Polietileno de alta densidad (HDPE) con un cabezal blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) y un cierre de polipropileno (PP) blanco.

[Envase multidosis con sistema de bombeo sin entrada de aire]

[15 g; 30 g; 75 g]

Envases multidosis con sistema de bombeo sin entrada de aire blancos hechos de polipropileno (PP)/ polietileno de alta densidad (HDPE) cerrados con una bomba de polipropileno (PP) blanca y un tapón de polipropileno (PP) blanco.

Tamaño de los envases: tubo de 5 g; bote de 15, 30 o 75 g.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Galderma, S.A.
Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024

