

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aklief 50 microgram/g crème

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram crème bevat 50 microgram trifaroteen.

Hulpstof met bekend effect

Eén gram crème bevat 300 milligram propyleenglycol (E1520) en 50 milligram ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Witte, homogene crème

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aklief is geïndiceerd voor de cutane behandeling van acne vulgaris in het gezicht en/of op de romp bij patiënten van 12 jaar en ouder wanneer een grote hoeveelheid comedonen, papels en pustels aanwezig is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Breng eenmaal daags 's avonds een dunne laag Aklief crème aan op de aangedane plaatsen in het gezicht en/of op de romp, op een schone en droge huid.

Het wordt aanbevolen dat de arts de voortdurende verbetering van de acne van de patiënt na drie maanden behandeling beoordeelt.

Speciale groepen

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van Aklief bij geriatrische patiënten van 65 jaar en ouder zijn niet vastgesteld.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er is geen onderzoek verricht naar Aklief bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Aklief bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor cutaan gebruik.

Vóór het eerste gebruik moet u de pomp voorbereiden door er een aantal keer op te drukken totdat er een kleine hoeveelheid geneesmiddel uit komt (maximaal 10 keer). Dan is de pomp klaar voor gebruik.

Breng eenmaal daags 's avonds een dunne laag Aklief crème aan op de aangetaste plaatsen in het gezicht (voorhoofd, neus, kin, linker- en rechterwang) en op alle aangetaste plaatsen op de romp, op een schone en droge huid:

- Eén keer pompen zou voldoende moeten zijn voor het gezicht (d.w.z. voorhoofd, wangen, neus en kin).
- Twee keer pompen zou voldoende moeten zijn voor het bovenste deel van de romp (d.w.z. bereikbare bovenrug, schouders en borst). Er kan nog één keer extra worden gepompt voor de midden- en onderrug indien hier acne aanwezig is.

De patiënt moet aangeraden worden om contact met de ogen, oogleden, lippen en slijmvliezen te vermijden en de handen te wassen na het aanbrengen van het geneesmiddel.

Aanbevolen wordt om vanaf het begin van de behandeling naar behoefte een hydraterend product te gebruiken, waarbij de huid vóór en na het aanbrengen van Aklief crème voldoende tijd moet krijgen om te drogen.

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Vrouwen die zwanger willen worden
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij het gebruik van Aklief crème kunnen erytheem, schilferen, droogheid en een prikkend/branderig gevoel worden ervaren (zie rubriek 4.8). Om het risico op dergelijke reacties te beperken, moet de patiënt aangeraden worden om vanaf het begin van de behandeling een hydraterend product te gebruiken en, indien nodig, de aanbrengfrequentie van Aklief crème te verlagen of tijdelijk te stoppen met het gebruik ervan. Indien zich ondanks risicobeperkende maatregelen ernstige reacties

blijven voordoen, kan de behandeling worden stopgezet.

Het middel mag niet worden aangebracht op snijwonden, schaafwonden, eczematieuze of door de zon verbrande huid.

Net zoals bij andere retinoïden dient “waxen” te worden vermeden als methode voor ontharing van huid die met Akliëf wordt behandeld.

Indien zich een reactie voordoet die gevoeligheid voor een van de bestanddelen van de formule doet vermoeden, dient met het gebruik van Akliëf te worden gestopt. Voorzichtigheid is geboden indien tegelijk met het geneesmiddel cosmetica of acnemedicatie met een desquamatief, irriterend of uitdrogend effect worden gebruikt, aangezien zij bijkomende irriterende effecten kunnen veroorzaken.

Akliëf mag niet in contact komen met de ogen, oogleden, lippen of slijmvliezen. Indien het middel in het oog terechtkomt, dient het oog meteen te worden gespoeld met een overvloedige hoeveelheid lauw water.

Gedurende de behandeling dient overmatige blootstelling aan zonlicht, met inbegrip van zonnebanklampen of lichttherapie, te worden vermeden. Wanneer blootstelling niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen om op de behandelde plaatsen een breedwerkende, waterproof zonnebrandcrème met beschermingsfactor (Sun Protection Factor, SPF) 30 of hoger te gebruiken en de behandelde huid met kleding te bedekken.

Dit middel bevat propyleenglycol (E1520), dat huidirritatie kan veroorzaken.

Akliëf bevat ook 50 mg alcohol (ethanol) per gram, equivalent aan 5% w/w. Dit kan een brandend gevoel geven op uw huid als uw huid beschadigd is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van Akliëf crème op andere geneesmiddelen

Uit een klinisch onderzoek naar interacties tussen geneesmiddelen bleek dat het topisch aanbrengen van trifaroteen geen invloed had op de circulerende concentratie van oraal toegediende hormonale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel).

Effect van andere geneesmiddelen op Akliëf crème

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd om de effecten van andere geneesmiddelen op systemische niveaus van trifaroteen vast te stellen (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens over het *farmacodynamische* interactiepotentieel van trifaroteen. Voorzichtigheid is geboden indien tegelijk met het geneesmiddel cosmetica of acnemedicatie met een desquamatief, irriterend of uitdrogend effect worden gebruikt, aangezien zij bijkomende irriterende effecten kunnen hebben (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Oraal toegediende retinoïden zijn in verband gebracht met aangeboren afwijkingen. Algemeen wordt aangenomen dat topisch aangebrachte retinoïden bij gebruik conform de voorschriftinformatie een

lage systemische blootstelling tot gevolg hebben vanwege geringe opname via de huid. Er kunnen echter individuele factoren zijn (bijvoorbeeld een beschadigde huidbarrière, overmatig gebruik) die bijdragen aan een verhoogde systemische blootstelling.

Zwangerschap

Aklief is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) voor vrouwen die zwanger zijn of willen worden. Uit dieronderzoek met oraal toegediend trifaroteen is bij hoge systemische blootstelling reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Indien het geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of indien de patiënt zwanger wordt gedurende het gebruik van dit middel, dient de behandeling stopgezet te worden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of trifaroteen of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk.

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat trifaroteen/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor details).

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Aklief moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Ter voorkoming van risico op inslikken door de zuigeling en/of het blootstellen van de zuigeling door afgeven van het middel mogen vrouwen die borstvoeding geven, trifaroteencrème niet op of rondom de borsten aanbrengen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij de mens uitgevoerd met Aklief.

Bij reproductieonderzoek met orale toediening van trifaroteen aan ratten werden geen effecten op de vruchtbaarheid vastgesteld. Na orale toediening aan honden werd echter kiemceldegeneratie geconstateerd, zie rubriek 5.3.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aklief heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Lokale huidreacties zoals erytheem, schilferen, droogheid en een prikkend/branderig gevoel werden los van andere bijwerkingen verzameld als maatstaf voor lokale tolerantie. Deze huidreacties komen zeer veel voor en zijn in het gezicht licht, matig ernstig en ernstig bij respectievelijk 39%, 29,7% en 6,2% van de patiënten. Op de romp ervoer 32,9%, 18,9% en 5,2% van de patiënten respectievelijk lichte, matig ernstige en ernstige reacties. De maximale ernst deed zich in het gezicht doorgaans voor in week 1 en op de romp in week 2 tot 4, en nam af bij voortzetting van het gebruik van het geneesmiddel (zie rubriek 4.4).

De vaakst gemelde bijwerkingen zoals hieronder beschreven in tabel 1 zijn irritatie op de plaats van aanbrengen, pruritus en zonnebrand op de plaats van aanbrengen, die voorkwamen bij 1,2% tot 6,5% van de patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met Aklief crème.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm:

De bijwerkingen zoals gemeld in de 12-weekse vehiculumgecontroleerde fase 3-onderzoeken bij 1220 patiënten behandeld met Akliëf crème (en waarvoor het percentage voor Akliëf crème hoger is dan voor vehiculumcrème) worden gepresenteerd in tabel 1.

De bijwerkingen worden ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerkingen |
|---|-------------------|---|
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Irritatie op de plaats van aanbrengen Pruritus op de plaats van aanbrengen |
| | Soms | Pijn op de plaats van aanbrengen Droogheid op de plaats van aanbrengen Verkleuring op de plaats van aanbrengen Erosie op de plaats van aanbrengen Uitslag op de plaats van aanbrengen Zwelling op de plaats van aanbrengen |
| | Zelden | Erytheem op de plaats van aanbrengen Urticaria op de plaats van aanbrengen Blaasjes op de plaats van aanbrengen |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Vaak | Verbranding door de zon |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Soms | Huidirritatie Acne Allergische dermatitis Erytheem |
| | Zelden | Asteatotisch eczeem Seborroïsche dermatitis Branderig gevoel van de huid Huidfissuren Hyperpigmentatie van de huid |
| Oogaandoeningen | Zelden | Afschilfering van de ooglidhuid Ooglidooedeem |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Zelden | Cheilitis |
| Bloedvataandoeningen | Zelden | Blozen |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na vergunning van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Op

deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Aklief is uitsluitend bestemd voor eenmaal daags cutaan gebruik.

Bij overmatig aanbrengen van de medicatie zullen geen snellere of betere resultaten bereikt worden en kunnen zich duidelijke roodheid, schilferen of andere huidongemakken voordoen. In dat geval dient te worden gestopt met het gebruik en te worden gewacht totdat de huid hersteld is.

Bij onbedoelde inname dienen passende symptomatische maatregelen te worden getroffen. Chronische inname van het geneesmiddel kan leiden tot dezelfde bijwerkingen als de bijwerkingen die in verband worden gebracht met een overmatige orale inname van vitamine A.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Retinoïden voor topisch gebruik bij acne, ATC-code: D10AD06

Werkingsmechanisme

Aklief crème bevat 50 microgram (mcg/g) (w/w) trifaroteen, een chemisch stabiel terfenylzuurderivaat met een retinoïde-achtige werking. Het is een krachtige RAR γ -agonist (retinoïdezuurreceptor γ -agonist), die wordt gekenmerkt door zijn hoge specificiteit voor deze receptor ten opzichte van RAR α en RAR β (respectievelijk 50 en 8 maal zo hoog, zonder retinoïde X-receptoractiviteit (RXR-activiteit)).

Voorts moduleert trifaroteen retinoïde-doelgenen (differentiatie en ontstekingsprocessen) in geïmmortaliseerde keratinocyten en gereconstrueerde epidermis.

Farmacodynamische effecten

Voor trifaroteen werd in het Rhino-muismodel duidelijk een comedolytische werking aangetoond waarbij het aantal comedonen afnam, en de epidermisdikte duidelijk toenam. In dit model had trifaroteen hetzelfde comedolytische effect als andere bekende retinoïden, bij een ongeveer 10 maal zo lage dosis.

Ook heeft trifaroteen getoond een anti-inflammatoire en depigmenterende werking te hebben.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Eenmaal daags 's avonds aangebrachte Aklief crème werd gedurende 12 weken beoordeeld in 2 identiek opgezette, gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde

onderzoeken met parallelle groepen. Deze werden uitgevoerd met in totaal 2.420 patiënten van 9 jaar en ouder met matige acne vulgaris in het gelaat en op de romp.

De ernst van de acne werd beoordeeld aan de hand van de vijfpunts *Investigator Global Assessment* (IGA)- schaal voor het gezicht en de *Physician Global Assessment* (PGA) schaal voor de romp, waarbij matige acne vulgaris gedefinieerd werd als een score van graad 3 (“matig”) (zie tabel 2).

Tabel 2 *Investigator Global Assessment (IGA) en Physician Global Assessment (PGA) schalen*

| | | |
|---|------------------|---|
| 0 | Letselvrij | Letselvrije huid met geen inflammatoire of niet-inflammatoire letsels. |
| 1 | Bijna letselvrij | Enkele verspreid voorkomende comedonen en enkele kleine papels. |
| 2 | Mild | Gemakkelijk herkenbaar; minder dan de helft van het oppervlak is betrokken. Enige comedonen en enige papels en pustels. |
| 3 | Matig | Meer dan de helft van het oppervlak is betrokken. Een grote hoeveelheid comedonen, papels en pustels. Er kan één nodulus aanwezig zijn. |
| 4 | Ernstig | Het volledige oppervlak is betrokken. De huid is bedekt met comedonen, talrijke papels en pustels. Er kunnen enkele noduli aanwezig zijn. |

Er waren drie identieke co-primaire eindpunten voor werkzaamheid in beide pivotale studies 1) de succespercentages op basis van de uitkomsten van IGA en PGA (gedefinieerd als het percentage van patiënten met uitgangswaarde “letselvrij” of “bijna letselvrij” in week 12 met een verbetering van ten minste twee graden op de IGA of PGA schaal ten opzichte van baseline), absolute en procentuele wijziging in 2) het aantal inflammatoire en 3) het aantal niet-inflammatoire letsels in week 12 ten opzichte van baseline.

In totaal was 87% van de patiënten blank en was 55% van het vrouwelijke geslacht. Vierendertig (1,4%) patiënten waren 9 tot en met 11 jaar oud, 1.128 (47%) patiënten waren 12 tot en met 17 jaar oud en 1.258 (52%) patiënten waren 18 jaar en ouder. Alle patiënten hadden een “matige” vorm van acne in het gezicht (IGA =3) en 99% op de romp (PGA=3). Bij baseline hadden de patiënten tussen de 7 en 200 (gemiddeld 36) inflammatoire letsels in het gezicht en tussen de 0 en 220 (gemiddeld 38) op de romp. Voorts hadden de patiënten 21 tot 305 (gemiddeld 52) niet-inflammatoire letsels in het gezicht en 0 tot 260 (gemiddeld 46) op de romp.

De IGA en PGA-succespercentages, gemiddelde absolute en procentuele reductie in aantal letsels na een behandeling van 12 weken ten opzichte van baseline worden in de onderstaande tabellen gepresenteerd:

Tabel 3 Verbetering van acne in het gezicht in IGA-succespercentage en wijziging in aantal letsels na 12 weken behandeling ten opzichte van baseline (Intent-to-treat; multiële imputatie)

| Primaire werkzaamheidsparameters | Studie 18251 | | Studie 18252 | |
|--|--|----------------|--|----------------|
| | Aklief crème | Vehiculumcrème | Aklief crème | Vehiculumcrème |
| | N= 612 | N= 596 | N= 602 | N=610 |
| IGA-succespercentage (%) (minimaal een verbetering van 2 graden en IGA “letselvrij” (0) of “bijna letselvrij” (1))) | 29,4 | 19,5 | 42,3 | 25,7 |
| Procentueel verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | 9,8 (4,8; 14,8) <i>p < 0,001</i> | - | 16,6 (11,3; 22,0) <i>p < 0,001</i> | - |
| Wijziging in inflammatoire letsels | | | | |
| Gemiddelde absolute reductie ten opzichte van baseline | | | | |
| Gemiddelde absolute reductie (SD) | -19,0 (0,50) | -15,4 (0,51) | -24,2 (0,51) | -18,7 (0,51) |
| Gemiddeld verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | -3,6 (-4,9; -2,2) <i>p < 0,001</i> | - | -5,6 (-6,9; -4,3) <i>p < 0,001</i> | - |
| Gemiddelde procentuele reductie ten opzichte van baseline (%) | | | | |
| Gemiddelde (SD) | 15,7 (0,52) | 19,3 (0,64) | 12,0 (0,51) | 17,6 (0,58) |
| Gemiddelde procentuele reductie | -54,4 <i>p < 0,001 vs. vehiculum</i> | -44,8 | -66,2 <i>p < 0,001 vs. vehiculum</i> | -51,2 |
| Wijziging in niet-inflammatoire letsels | | | | |
| Gemiddelde absolute reductie ten opzichte van baseline | | | | |
| Gemiddelde absolute reductie (SD) | -25,0 (0,87) | -17,9 (0,87) | -30,1 (0,71) | -21,6 (0,71) |
| Gemiddeld verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | -7,1 (-9,4; -4,8) <i>p < 0,001</i> | - | -8,5 (-10,3; -6,6) <i>p < 0,001</i> | - |
| Gemiddelde procentuele reductie ten opzichte van baseline (%) | | | | |
| Gemiddelde (SD) | 28,0 (1,08) | 34,5 (1,22) | 20,6 (0,71) | 28,9 (0,97) |
| Gemiddelde procentuele reductie ten opzichte van | -49,7 <i>p < 0,001 vs.</i> | -35,7 | -57,7 <i>p < 0,001 vs.</i> | -43,9 |

| Primaire werkzaamheidsparameters | Studie 18251 | | Studie 18252 | |
|----------------------------------|------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Aklief crème | Vehiculumcrème | Aklief crème | Vehiculumcrème |
| | N= 612 | N= 596 | N= 602 | N=610 |
| baseline | <i>vehiculum</i> | | <i>vehiculum</i> | |

Tabel 4 Verbetering van acne op de romp in PGA-succespercentage en wijziging in aantal letsels na 12 weken behandeling ten opzichte van baseline (Intent-to-treat; multiële imputatie)

| Secundaire werkzaamheidsparameters | Studie 18251 | | Studie 18252 | |
|---|---|----------------|---|----------------|
| | Aklief crème | Vehiculumcrème | Aklief crème | Vehiculumcrème |
| | N= 600 | N=585 | N= 598 | N=609 |
| PGA-succespercentage (%) (minimaal een verbetering van 2 graden en PGA “letselvrij” (0) of “bijna letselvrij” (1)) | 35,7 | 25,0 | 42,6 | 29,9 |
| Procentueel verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | 10,7 (5,4; 16,1) <i>p</i> < 0,001 | - | 12,7 (7,2; 18,2) <i>p</i> < 0,001 | - |
| Wijziging in inflammatoire letsels | | | | |
| Gemiddelde absolute reductie ten opzichte van baseline | | | | |
| Gemiddelde absolute reductie (SD) | -21,4 (0,54) | -18,8 (0,55) | -25,5 (0,59) | -19,8 (0,58) |
| Gemiddeld verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | -2,5 (-4,0; -1,1) <i>p</i> < 0,001 | - | -5,7 (-7,2; -4,2) <i>p</i> < 0,001 | - |
| Gemiddelde procentuele reductie ten opzichte van baseline (%) | | | | |
| Gemiddelde (SD) | 15,9 (0,60) | 17,9 (0,64) | 13,5 (0,57) | 18,8 (0,71) |
| Gemiddelde procentuele reductie | -57,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiculum | -50,0 | -65,4 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiculum | -51,1 |
| Wijziging in niet-inflammatoire letsels | | | | |
| Gemiddelde absolute reductie ten opzichte van baseline | | | | |
| Gemiddelde absolute reductie (SD) | -21,9 (0,93) | -17,8 (0,94) | -25,9 (0,67) | -20,8 (0,66) |
| Gemiddeld verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | -4,1 (-6,6; -1,7) <i>p</i> = 0,001 | - | -5,0 (-6,8; -3,3) <i>p</i> < 0,001 | - |
| Gemiddelde procentuele reductie ten opzichte van baseline (%) | | | | |
| Gemiddelde (SD) | 24,5 (1,01) | 29,4 (1,17) | 20,5 (0,78) | 24,5 (0,77) |
| Gemiddelde procentuele reductie ten opzichte van baseline | -49,1 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiculum | -40,3 | -55,2 <i>p</i> < 0,001 vs. vehiculum | -45,1 |

Pediatrische patiënten

Leeftijdsgroep 9 tot en met 11 jaar: In fase 3-studies werden in totaal slechts 34 kinderen van deze leeftijdsgroep opgenomen – 19 van hen in studie 18251 en 15 in studie 18252. In deze leeftijdsgroep was het aantal patiënten laag en kon de werkzaamheid niet worden aangetoond.

Leeftijdsgroep 12 tot en met 17 jaar: In fase 3-studies werden in totaal 1128 kinderen van 12 tot en met 17 jaar met “matige” acne vulgaris opgenomen: 573 van hen in studie 18251 en 555 kinderen in studie 18252.

De IGA en PGA-succespercentages, gemiddelde absolute en procentuele reductie in aantal letsels na een behandeling van 12 weken ten opzichte van baseline worden gepresenteerd in volgende tabellen:

Tabel 5 Verbetering van acne in het gezicht in IGA-succespercentage en wijziging in aantal letsels na 12 weken behandeling ten opzichte van baseline in leeftijdsgroep 12 tot en met 17 jaar (Intent-to-treat-groep; multiële imputatie)

| Primaire werkzaamheidsparameters | Studie 18251 | | Studie 18252 | |
|---|---------------------------------------|----------------|--|----------------|
| | Aklief crème | Vehiculumcrème | Aklief crème | Vehiculumcrème |
| | (N= 304) | (N=269) | (N= 267) | (N=288) |
| IGA-succespercentage (%) (minimaal een verbetering van 2 graden en IGA “letselvrij” (0) of “bijna letselvrij” (1)) | 25,6 | 14,7 | 35,8 | 20,4 |
| Procentueel verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | 10,9 (4,3; 17,6) <i>p</i> <0,001 | - | 15,4 (7,9; 23,0) <i>p</i> <0,001 | - |
| Wijziging in inflammatoire letsels | -18,7 | -14,8 | -24,0 | -18,7 |
| Gemiddelde absolute reductie ten opzichte van baseline | | | | |
| Gemiddeld verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | -3,8 (-6,5; -1,2) <i>p</i> <0,001 | - | -5,3 (-8,1; -2,6) <i>p</i> <0,001 | - |
| Wijziging in niet-inflammatoire letsels | -26,5 | -16,8 | -33,8 | -22,8 |
| Gemiddelde absolute reductie ten opzichte van baseline | | | | |
| Gemiddeld verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | -9,6 (-13,8; -5,4) <i>p</i> <0,001 | - | -11,0 (-15,2; -6,8) <i>p</i> <0,001 | - |

Tabel 6 Verbetering van acne op de romp in PGA-succespercentage en wijziging in aantal letsels na 12 weken behandeling ten opzichte van baseline in leeftijdsgroep 12 tot en met 17 jaar (Intent-to-treat-rompgroep; multiële imputatie)

| Secundaire werkzaamheidsparameters | Studie 18251 | | Studie 18252 | |
|---|--------------------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
| | Aklief crème | Vehiculumcrème | Aklief crème | Vehiculumcrème |
| | (N= 302) | (N=269) | (N= 267) | (N=288) |
| PGA-succespercentage (%) (minimaal een verbetering van 2 graden en PGA “letselvrij” (0) of “bijna letselvrij” (1)) | 31,8 | 21,0 | 38,7 | 25,8 |
| Procentueel verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | 10,8 (3,5; 18,1) <i>p</i> <0,001 | - | 12,9 (5,0; 20,8) <i>p</i> <0,001 | - |
| Wijziging in inflammatoire letsels | -21,4 | -18,0 | -25,4 | -19,2 |
| Gemiddelde absolute reductie ten opzichte van baseline | | | | |
| Gemiddeld verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | -3,4 (-6,3; -0,5) <i>p</i> <0,001 | - | -6,2 (-9,2; -3,3) <i>p</i> <0,001 | - |
| Wijziging in niet-inflammatoire letsels | -22,2 | -17,2 | -25,7 | -20,1 |
| Gemiddelde absolute reductie ten opzichte van baseline | | | | |
| Gemiddeld verschil ten opzichte van vehiculum (95% BI) | -5,0 (-9,1; -0,8) <i>p</i> <0,001 | - | -5,7 (-9,1; -2,2) <i>p</i> <0,001 | - |

Werkzaamheid op de lange termijn

In **onderzoek 3**, een eenjarig open-label veiligheidsonderzoek met 453 patiënten van 9 jaar en ouder met matige acne vulgaris in het gezicht en op de romp, liet Aklief crème een klinisch betekenisvolle verbetering zien, waarbij de IGA en PGA-succespercentages als volgt toenamen:

- van 26,6% bij het bezoek na 12 weken tot 65,1% bij het bezoek na 52 weken voor wat betreft het gezicht; en
- van 38,6% bij het bezoek na 12 weken tot 66,9% bij het bezoek na 52 weken voor wat betreft de romp.

De IGA en PGA-succespercentages bij dezelfde proefpersoon namen toe van 22,0% na 12 weken tot 57,9% na 52 weken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van trifaroteen uit Akliëf crème werd beoordeeld bij volwassen en pediatrische (10-17 jaar) proefpersonen met acne vulgaris. De proefpersonen werden gedurende 30 dagen eenmaal daags behandeld met 2 gram Akliëf per dag, aangebracht op het gezicht, de schouders, borst en bovenrug.

Over het algemeen waren de systemische niveaus laag en vergelijkbaar bij volwassen en pediatrische populaties.

Na 4 weken te zijn behandeld hadden zeven van de negentien (37%) volwassen proefpersonen meetbare plasmaconcentraties van trifaroteen. C_{max} liep uiteen van onder de bepaalbaarheidsgrens (LOQ <5 pg/ml) tot 10 pg/ml en AUC_{0-24h} liep uiteen van 75 tot 104 pg.hr/ml.

Drie van de zeventien (18%) van de pediatrische proefpersonen had meetbare systemische blootstelling. C_{max} liep uiteen van onder de bepaalbaarheidsgrens (LOQ <5 pg/ml) tot 9 pg/ml en AUC_{0-24h} liep uiteen van 89 tot 106 pg.hr/ml.

Steady state-omstandigheden werden bij zowel de volwassen als de pediatrische proefpersonen bereikt na topische toediening gedurende 2 weken. Bij langdurig gebruik wordt geen geneesmiddelaccumulatie verwacht.

Distributie

Trifaroteen dringt in de huid door met een exponentiële verdeling van het stratum corneum tot de epidermis en dermis.

In een in-vitro-onderzoek werd aangetoond dat trifaroteen voor meer dan 99,9% aan plasma-eiwitten wordt gebonden. Er werd geen significante binding van trifaroteen aan rode bloedcellen waargenomen.

Biotransformatie

Uit in-vitro-onderzoeken met menselijke levermicrosomen en recombinante CYP450-enzymen is gebleken dat trifaroteen primair wordt gemetaboliseerd door CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 en in mindere mate door CYP2B6.

Mogelijkheid van farmacokinetische interacties tussen geneesmiddelen

Uit in-vitro-onderzoeken is gebleken dat Akliëf crème in de concentraties zoals systemisch bereikt na topische toediening de CYP450-iso-enzymen CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 niet remde en CYP1A2, 2B6 of 3A4 niet induceerde.

Uit in-vitro-onderzoeken is gebleken dat Akliëf crème in de concentraties zoals systemisch bereikt na topische toediening noch de opnametransporteiwitten MATE, OATP, OAT of OCT, noch de effluxtransporteiwitten BCRP, P-gP, BSEP of MPR remde.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Opmerking: de meervouden voor dieren van berekeningen voor menselijke systemische blootstelling werden gebaseerd op vergelijkingen van de oppervlakte onder de curve (Area Under the Curve, AUC) bij een topische menselijke dosis van 2 g Akliëf crème, eenmaal daags aangebracht.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij

herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

Bij onderzoek naar de huidtoxiciteit van herhaalde doses bij minivarkens gedurende maximaal 9 maanden was de systemische blootstelling aan trifaroteen zeer gering, doorgaans lager dan de bepaalbaarheidsgrens. Er waren geen systemische effecten en de enige opmerkelijke constatering bestond uit reversibele huidirritatie op de plaatsen van aanbrengen.

In reproductieonderzoek bij dieren was de orale toediening van trifaroteen aan drachtige ratten en konijnen tijdens de organogenese teratogeen en embryotoxisch bij blootstellingen (AUC) van 1.614 tot 18.245 maal en 800 tot 4.622 maal zo groot als de blootstellingen waargenomen bij mensen bij de aanbevolen maximale dosis voor mensen (maximum recommended human dose, MRHD) van 2 g.

Trifaroteen was bij ratten en konijnen niet teratogeen bij systemische blootstellingen overeenkomend met respectievelijk 534 en 98 maal de blootstellingen waargenomen bij mensen.

Trifaroteen had geen effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten, tot en met de hoogste onderzochte orale doses die overeenkwamen met systemische blootstellingen (AUC) van 595 tot 1.877 maal hoger dan waargenomen bij mensen.

Oraal toegediend trifaroteen liet geen nadelige effecten zien op de vruchtbaarheid van ratten bij blootstellingen van circa 1.754 (mannen) en 1.877 (vrouwen) maal de dosis van 2 g bij mensen. Na orale toediening aan honden deed zich echter kiemceldegeneratie met pycnotische/apoptotische kiemcellen voor, zoals bleek uit de laagste onderzochte dosis van 0,2 mg/kg/dag, overeenkomend met een systemische blootstelling die 1.170 maal hoger was dan waargenomen bij mensen. Alle dieren waarbij dit werd vastgesteld, vertoonden tevens hypospermatogenese en debris in de epididymen. Na 8 weken waren de vaststellingen niet volledig verdwenen, hetgeen duidt op een langdurig en mogelijk chronisch effect. Aangezien deze effecten ook werden geconstateerd bij de laagste onderzochte dosis, is de relevantie van de vaststellingen voor lagere doses niet bekend.

Uit oraal onderzoek bij ratten is gebleken dat trifaroteen en/of daaraan gerelateerde metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Allantoïne

Simulgel 600 PHA (copolymeer van acrylamide en natriumacryloyldimethyltauraat, isohexadecaan, polysorbaat 80, sorbitanoleaat)

Cyclomethicon

Ethanol

Fenoxyethanol

Propyleenglycol (E1520)

Triglyceriden middellange keten

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na eerste opening: binnen 6 maanden gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tube, 5g.

Witte tubes opgebouwd uit lagedichtheidpolyethyleen (LDPE)/aluminium (Al)/hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een bovineinde van wit hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) en een witte sluiting van polypropyleen (PP).

Multidosis container, met luchtvrij pompsysteem, 15 g; 30 g; 75 g.

Multidosis container, met luchtvrij pompsysteem: Witte, luchtvrije fles van polypropyleen (PP)/hogedichtheidpolyethyleen (HDPE), afgesloten met een witte pomp van polypropyleen (PP) en een witte dop van polypropyleen (PP).

Verpakkingsgrootten: 1 tube van 5 g; 1 fles van 15, 30 of 75 g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galderma Benelux B.V.
Gravinnen van Nassauboulevard 91
4811 BN Breda
Nederland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nederland: RVG124058
België: BE554142 (fles)
BE 554133 (tube)

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/02/2020

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2020