

## **Склад**

*діюча речовина:* трифаротен;

1 г крему містить трифаротену 0,05 мг;

*допоміжні речовини:* пропіленгліколь; алантоїн; тригліцериди середнього ланцюга; феноксіетанол; циклометикон; сополімер акриламід у та натрію акрилоїлдиметилтаурату, 40 % дисперсія в ізогексадекані; етанол 96 %; вода очищена.

## **Лікарська форма**

Крем.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білий та однорідний препарат.

## **Фармакотерапевтична група**

Препарати для місцевого лікування акне. Ретиноїди для місцевого лікування акне. Трифаротен. Код АТХ D10A D06.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Крем Акліф містить 0,05 мг/г трифаротену, який є хімічно стабільним похідним терфенілової кислоти з активністю, подібною до ретиноїдів. Це потужний RAR<sub>g</sub> агоніст (g агоніст рецептора ретиноїдної кислоти), що характеризується своєю високою специфічністю до цього рецептора у порівнянні з RAR<sub>a</sub> та RAR<sub>β</sub> (50- та 8-кратний відповідно, без активності рецептора ретиноїда X (RXR)).

Крім того, трифаротен модулює гени-мішені ретиноїдів (диференціювання та запальні процеси) в іморталізованих кератиноцитах та реконструйованому епідермісі.

## Фармакодинамічний вплив

В дослідженні на моделі мишей з мутацією Rhino трифаротен продемонстрував помітну комедолітичну активність зі зменшенням кількості комедонів та виражене збільшення товщини епідермісу. На цій моделі було отримано однаковий комедолітичний ефект при застосуванні приблизно в 10 разів меншої дози трифаротену, ніж при застосуванні інших відомих ретиноїдів.

Трифаротен також виявляв протизапальну та депігментуючу активність.

## Фармакокінетика.

### Абсорбція

Абсорбцію трифаротену оцінювали у дорослих та дітей (10–17 років) зі звичайними вуграми. Пацієнтів лікували протягом 30 днів з нанесенням один раз на добу 2 г препарату Акліф на обличчя, плечі, груди та верхню частину спини.

Загалом рівні системного впливу були низькими та подібними у дорослих та дітей.

Після 4 тижнів лікування сім з дев'ятнадцяти (37 %) дорослих пацієнтів мали рівні трифаротену в плазмі крові, що піддаються кількісній оцінці. Показник  $C_{\max}$  знаходився в діапазоні від нижче межі кількісного визначення ( $LOQ < 5$  пг/мл) до 10 пг/мл, а  $AUC_{0-24 \text{ год}}$  — 75–104 пг.год/мл.

Трое із сімнадцяти (18 %) педіатричних пацієнтів мали системну експозицію, що піддається кількісному вимірюванню. Показник  $C_{\max}$  знаходився в діапазоні від нижче межі кількісного визначення ( $LOQ < 5$  пг/мл) до 9 пг/мл, а  $AUC_{0-24 \text{ год}}$  — 89–106 пг.год/мл.

Рівноважний стан був досягнутий як у дорослих, так і у дітей після 2 тижнів місцевого застосування. При тривалому застосуванні не очікується накопичення препарату.

### Розподіл

Трифаротен проникає в шкіру експоненціально (поступово та безперервно збільшуючи концентрацію в тканинах) від рогового шару до епідермісу та дерми.

Дослідження *in vitro* продемонструвало, що трифаротен зв'язується з білками плазми крові більш ніж на 99,9 %. Значного зв'язування трифаротену з еритроцитами не спостерігалось.

### Біотрансформація

Дослідження *in vitro* із використанням печінкових мікросом людини та рекомбінантних ферментів CYP450 показали, що трифаротен переважно метаболізується CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 та меншою мірою CYP2B6.

### Потенціал фармакокінетичної взаємодії препарату

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що крем Акліф при концентраціях, що досягаються системно після місцевого застосування, не інгібує CYP450-

ізоферменти CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4 і не індукує CYP1A2, 2B6 або 3A4.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що крем Акліф при концентраціях, що досягаються системно після місцевого застосування, не інгібує транспортерів захоплення MATE, OATP, OAT або OCT, а також ефлюксних транспортерів BCRP, Pgp, BSEP або MPR.

*Доклінічні дані з безпеки.*

Примітка: за результатами досліджень на тваринах розрахунки кратних коефіцієнтів системного впливу на людину базувались на порівнянні площі під кривою (AUC) при нанесенні місцевої дози 2 г крему Акліф, що застосовується людині один раз на добу.

Доклінічні дані не виявили особливої небезпеки для людини на основі звичайних досліджень фармакології безпеки, токсичності пероральних повторних доз, генотоксичності або канцерогенного потенціалу.

У дослідженнях шкірної токсичності повторних доз у карликових свиней до 9 місяців системний вплив трифаротену був дуже низьким, як правило, нижче межі кількісного визначення. Системних ефектів не було, і єдиним вартим уваги результатом виявилось оборотне подразнення шкіри в місцях нанесення.

Дослідження перорального застосування на щурах показало, що трифаротен та/або пов'язані з ним метаболіти проникають у материнське молоко.

## **Показання**

Акліф показаний для лікування звичайних вугрів (*Acne vulgaris*) на обличчі та/або тулубі у пацієнтів віком від 12 років за наявності численних комедонів, папул і пустул.

## **Протипоказання**

- Вагітність.
- Планування вагітності.
- Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Вплив крему Акліф на інші лікарські засоби

Клінічне дослідження взаємодії лікарських засобів показало, що місцеве застосування трифаротену не впливає на циркулюючі концентрації гормональних контрацептивів (етинілестрадіолу та левоноргестрелу), що застосовуються перорально.

### Вплив інших лікарських засобів на крем Акліф

Клінічних досліджень лікарської взаємодії для оцінки впливу інших препаратів на системні рівні трифаротену не проводилося (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Немає даних щодо потенціалу фармакодинамічної взаємодії трифаротену. Особливої обережності необхідно дотримуватися при використанні косметичних засобів із десквамативним ефектом або таких, що подразнюють чи підсушують шкіру, оскільки при застосуванні з лікарським засобом може виникати додаткове подразнення (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Особливості щодо застосування**

При застосуванні крему Акліф можливі еритема, лущення, сухість і поколювання/печіння (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід проінструктувати, що для зменшення ризику таких реакцій протягом лікування необхідно використовувати зволожувальний засіб, а у разі потреби – зменшити частоту нанесення крему Акліф або тимчасово припинити його застосування. У разі якщо попри пом'якшувальні заходи тяжкі реакції на застосування препарату не вдається усунути, лікування може бути припинено.

Засіб не слід наносити на порізи, садна, екзематозні ділянки або шкіру із сонячними опіками.

Як і у разі застосування інших ретиноїдів, слід уникати проведення воскової депіляції на шкірі, обробленій препаратом Акліф.

У разі підозри на підвищену чутливість до будь-якого з компонентів препарату застосування крему Акліф слід припинити. Особливої обережності необхідно дотримуватися при використанні косметичних засобів із десквамативним ефектом або таких, що подразнюють чи підсушують шкіру, оскільки при застосуванні з медичним засобом може виникати додаткове подразнення.

Слід уникати контакту препарату Акліф з очима, повіками, губами або слизовими оболонками. У разі потрапляння препарату в очі слід негайно та рясно промити їх теплою водою.

Під час лікування слід уникати надмірного впливу сонячного світла, включно з лампами сонячного світла та пристроями для фототерапії. Коли впливу неможливо уникнути, рекомендується використовувати водонепроникний сонцезахисний крем широкого спектра із сонцезахисним фактором (SPF) 30 і вище та прикривати одягом оброблені ділянки.

Цей препарат містить пропіленгліколь (E1520), що може спричиняти подразнення шкіри. Препарат також містить спирту (етанолу) 50 мг/г, що може викликати відчуття печіння на пошкодженій шкірі.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Пероральний прийом ретиноїдів пов'язують з виникненням уроджених вад. При місцевому застосуванні згідно з рекомендаціями ретиноїди зазвичай виявляють низький системний вплив через мінімальне поглинання шкірою. Однак можливі індивідуальні фактори (наприклад пошкодження шкірного бар'єра, надмірне використання), які впливають на збільшення системного впливу.

### Вагітність

Препарат Акліф протипоказаний до застосування (див. розділ «Протипоказання») вагітним або жінкам, які планують вагітність.

Дослідження трифаротену на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність при пероральному застосуванні високих доз препарату.

Якщо засіб застосовують у період вагітності або якщо пацієнтка завагітніла в період застосування цього препарату, лікування необхідно припинити.

### Годування груддю

Невідомо, чи потрапляють трифаротен або його метаболіти в грудне молоко.

Наявні дані, отримані при проведенні фармакологічних/токсикологічних досліджень на тваринах, продемонстрували екскрецію трифаротену/метаболітів у материнське молоко.

Не можна виключити ризику для дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні. Тому необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення/призупинення терапії препаратом Акліф, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для матері.

Щоб уникнути ризику проковтування препарату немовлям та/або контактного впливу на немовля жінкам, що годують, не слід наносити крем трифаротен на груди або ділянку грудної клітки.

## Фертильність

Не проводилися дослідження впливу препарату Акліф на репродуктивну функцію.

У репродуктивних дослідженнях перорального застосування у щурів не було виявлено впливу трифаротену на фертильність. Однак після перорального введення собакам спостерігалися ознаки дегенерації статевих клітин.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Препарат Акліф не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

## **Спосіб застосування та дози**

### Дозування

Наносити тонкий шар крему Акліф на уражені ділянки обличчя та/або тулуба один раз на добу, ввечері, на чисту та суху шкіру.

Рекомендовано звернутися до лікаря щодо оцінки тривалого поліпшення стану пацієнта після трьох місяців лікування.

### Окремі групи пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку*

Безпека та ефективність застосування препарату Акліф для геріатричних пацієнтів віком понад 65 років не встановлені.

#### *Ниркова та печінкова недостатність*

Дослідження препарату Акліф за участю пацієнтів з порушенням функції нирок та печінки не проводились.

### Спосіб застосування

Тільки для нашкірного застосування.

Наносити тонкий шар крему Акліф на уражені ділянки обличчя (лоб, ніс, підборіддя, праву та ліву щоки) та тулуба один раз на добу, ввечері, на чисту та суху шкіру.

Для зручності використання контейнер, який містить препарат Акліф, обладнано помпою. Перед першим використанням необхідно заповнити її, натиснувши кілька разів до виходу невеликої кількості препарату (максимум до 10 разів). Тепер помпа готова до використання:

- Одного натискання на помпу має бути достатньо для нанесення на обличчя (тобто на лоб, щоки, ніс та підборіддя).
- Двох натискань на помпу має бути достатньо для нанесення на верхню частину тулуба (тобто на доступну верхню частину спини, плечі та грудну клітку). Одне додаткове натискання на помпу можна використати для нанесення крему на середню та нижню частини спини, якщо там є вугрі.

Пацієнти мають бути проінструктовані щодо необхідності уникати контакту препарату з очима, повіками, губами і слизовими оболонками та мити руки після застосування лікарського засобу.

За потреби, під час застосування препарату Акліф рекомендовано використання зволожувального крему. При цьому необхідно витримати достатньо часу, щоб до та після застосування лікарського засобу Акліф шкіра була сухою.

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату Акліф дітям віком до 12 років не встановлені.

## **Передозування**

Акліф призначений лише для нашкірного застосування один раз на добу.

Надмірне застосування лікарського засобу не дасть швидших або кращих результатів, а може призвести до помітного почервоніння, лущення або дискомфорту на шкірі. У такому разі слід припинити застосування засобу та зачекати, поки шкіра не відновиться.

У разі ненавмисного проковтування потрібно вжити відповідних симптоматичних заходів. Постійне проковтування препарату може викликати ті ж побічні ефекти, що і надмірне пероральне застосування вітаміну А.

## **Побічні ефекти**

### Зведений профіль безпеки

Місцеві шкірні реакції, такі як еритема, лущення, сухість і поколювання/печіння, виокремлено серед інших побічних явищ як показник місцевої переносимості. Ці

шкірні реакції на обличчі є дуже поширеними і мають легку, середню та тяжку інтенсивність у 39 %, 29,7 % та 6,2 % пацієнтів відповідно. На тулубі до 32,9 %, 18,9 %, 5,2 % пацієнтів мали легкі, середні та тяжкі реакції відповідно.

Максимальний ступінь тяжкості місцевих шкірних реакцій на обличчі зазвичай спостерігався на 1-му тижні застосування препарату, а на тулубі – на 2-4-му тижнях і зменшувався при подальшому застосуванні препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, про які найчастіше повідомляють, як описано нижче в таблиці, – це подразнення в місці нанесення, свербіж та сонячні опіки в місці нанесення, що спостерігаються у 1,2-6,5 % пацієнтів, які отримували крем Акліф, у клінічних дослідженнях.

#### Зведена таблиця побічних реакцій

Небажані реакції, про які повідомлялося в 12-тижневих плацебо-контрольованих дослідженнях 3 фази у 1220 пацієнтів, які отримували крем Акліф (і для яких показник при застосуванні крему Акліф перевищує показник при застосуванні крему плацебо), представлено в таблиці.

Побічні реакції класифіковано за класами систем органів і частотою таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна визначити з наявних даних).

<b>Клас систем органів</b>	<b>Частота</b>	<b>Побічні реакції</b>
Загальні розлади і порушення в місці нанесення	Часто	Подразнення шкіри у місці нанесення Свербіж у місці нанесення



<p>Нечасто</p>	<p>Біль у місці нанесення</p> <p>Сухість шкіри в місці нанесення</p> <p>Депігментація шкіри в місці нанесення</p> <p>Ерозія у місці нанесення</p> <p>Висип у місці нанесення</p> <p>Набряк у місці нанесення</p>	
<p>Рідко</p>	<p>Еритема в місці нанесення</p> <p>Кропив'янка у місці нанесення</p> <p>Везикули у місці нанесення</p>	
<p>Травми, отруєння та ускладнення процедур</p>	<p>Часто</p>	<p>Сонячний опік</p>

З боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Подразнення шкіри Акне Алергічний дерматит Еритема
	Рідко	Астеатотична екзема Себорейний дерматит Відчуття печіння шкіри Тріщини шкіри Гіперпігментація шкіри
З боку органів зору	Рідко	Лущення шкіри повік Набряк повік
З боку шлунково-кишкового тракту	Рідко	Хейліт
З боку судинної системи	Рідко	Припливи

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему повідомлень про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

### **Термін придатності**

2 роки. Після першого розкриття упаковки препарат придатний до застосування протягом 6 місяців.

### **Умови зберігання**

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка**

По 30 г крему у контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

ЗІ Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція.