

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Акклиф, 50 мкг/г, крем для наружного применения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: трифаротен

1 г крема для наружного применения содержит 50 мкг трифаротена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Крем для наружного применения.

Гомогенный крем белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Крем Акклиф показан к применению пациентам в возрасте старше 12 лет и у взрослых пациентов для наружной терапии угревой сыпи – акне (*acne vulgaris*) средней и тяжелой степени при наличии многочисленных комедонов, папул и пустул на коже лица и/или туловища.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Крем Акклиф следует наносить тонким слоем на всю пораженную угревой сыпью поверхность кожи лица (лоб, нос, подбородок, правая и левая щека) и/или туловища один раз в день, вечером, на чистую и сухую кожу. Продолжительность лечения должна устанавливаться лечащим врачом на основании клинического состояния пациента.

Рекомендуется оценить терапевтический эффект состояния пациента после трех месяцев лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность препарата Аклиф у пациентов в возрасте 65 лет и старше не установлены.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследований препарата Аклиф у пациентов с нарушением функции почек не проводили.

Пациенты с нарушением функции печени

Исследований препарата Аклиф у пациентов с нарушением функции печени не проводили.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Аклиф у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные ограничены.

Способ применения

Только для наружного применения.

Крем наносят тонким слоем на предварительно очищенные и сухие пораженные участки кожи лица и/или туловища. Одного нажатия на дозирующее устройство должно быть достаточно для нанесения на всю пораженную поверхность лица (лоб, нос, подбородок, обе щеки). Двух нажатий на дозирующее устройство достаточно для нанесения на всю верхнюю часть туловища (например, верхнюю часть спины, надплечье, грудную клетку). Еще одно дополнительное нажатие может быть использовано для середины и нижней части спины в случае необходимости.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к трифартену или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Беременность;
- Планирование беременности.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении крема Аклиф могут развиваться покраснение, шелушение, сухость и жжение кожи. Чтобы снизить риск возникновения таких реакций, пациентам рекомендуют с

момента начала лечения применять увлажняющие косметические средства, а при необходимости уменьшать частоту применения крема Аклиф или временно приостанавливать его применение. Если несмотря на принятые меры по снижению риска, сохраняются нежелательные реакции тяжелой степени, лечение может быть прекращено.

Препарат не следует наносить на порезы, ссадины, экзематозную кожу или кожу с солнечными ожогами.

Следует избегать использования воска как метода депиляции на участках кожи, на которую наносится препарат Аклиф, как и в случае с другими наружными ретиноидами.

При подозрении на реакцию гиперчувствительности на любой из компонентов препарата применение препарата Аклиф должно быть прекращено. Необходимо проявлять осторожность при применении косметических средств с десквамативным (отшелушивающим), раздражающим или подсушивающим действием, поскольку при применении вместе с данным лекарственным препаратом они могут оказывать дополнительное раздражающее действие.

Следует избегать попадания препарата на область глаз, рта, носовых проходов и слизистых оболочек. При попадании препарата в глаза, на веки, губы или слизистые оболочки следует немедленно промыть их большим количеством теплой воды.

Рекомендовано избегать чрезмерного воздействия на кожу солнечного света или искусственного ультрафиолетового излучения при применении препарата.

Если избежать воздействия солнечных лучей не удастся, необходимо применять водостойкий солнцезащитный крем широкого спектра с фактором защиты от солнца (SPF) не менее 30 и закрывать кожу одеждой (например, носить шляпу и рубашку).

Препарат содержит пропиленгликоль (E1520), который может вызывать раздражение кожи.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние препарата Аклиф на другие лекарственные средства

Клиническое исследование лекарственного взаимодействия показало, что местное применение трифартена не влияет на концентрации в крови принятых внутрь гормональных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела).

Влияние других лекарственных средств на препарат Аклиф

Исследований по изучению влияния других лекарственных препаратов на системную концентрацию трифаротена не проводилось.

Данных о потенциале фармакодинамического взаимодействия трифаротена нет. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении косметических средств с отшелушивающим, раздражающим или подсушивающим действием из-за возможного дополнительного раздражающего эффекта.

Исследования на экспериментальных моделях

Не ожидается клинически значимых взаимодействий трифаротена при применении в сочетании с флуконазолом (умеренный ингибитор CYP2C9 и CYP3A).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Перорально принимаемые ретиноиды связывают с врожденными аномалиями. Однако при применении в соответствии с предписаниями врачей ретиноиды местного воздействия обычно приводят к незначительной системной экспозиции ввиду низкой абсорбции через кожу. Несмотря на это могут возникать индивидуальные реакции (например, повреждение кожного барьера при избыточном нанесении препарата на кожу), которые приведут к увеличению системной экспозиции.

Беременность

Препарат Аклиф противопоказан во время беременности или при планировании беременности.

В исследованиях трифаротена на животных при пероральном приеме было выявлено токсическое действие на репродуктивную функцию при очень высоком системном воздействии.

В исследованиях репродуктивной функции у животных пероральные дозы трифаротена вводились беременным крысам и кроликам в период органогенеза, что привело к 800-кратному увеличению системной экспозиции относительно максимальной рекомендованной дозы для человека при применении крема Аклиф, что, в свою очередь, привело к нежелательным эффектам для плода, включая гибель плода, а также наружные аномалии развития, аномалии развития органов и скелета.

Если препарат применяется во время беременности или если пациентка забеременела во время приема этого препарата, лечение следует прекратить.

Имеющиеся данные клинических исследований применения крема Аклиф у женщин, которые забеременели во время применения препарата Аклиф, не обнаружили риска тяжелых врожденных пороков развития, невынашивания беременности или нежелательных последствий для матери или плода, связанного с применением препарата. Описаны клинические случаи тяжелых врожденных пороков развития, сходных с теми, которые наблюдались у плода при пероральном приеме ретиноидов беременными женщинами, применяющими местные ретиноиды, однако в этих клинических случаях не устанавливалась закономерность или связь с ретиноид-ассоциированными патологиями эмбрионального периода.

Исходный риск тяжелых врожденных пороков развития и невынашивания беременности для указанной популяции неизвестен. Все случаи наступления беременности на фоне применения ретиноидов имеют исходный риск врожденных пороков развития, выкидыша или других нежелательных последствий.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли трифаротен или его метаболиты в грудное молоко человека, нет данных о воздействии препарата на ребенка, мать которого применяет трифаротен, также не известны эффекты на лактацию. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные исследований на животных показали выделение трифаротена/метаболитов в молоко при пероральном введении крысам. Наружное применение в больших дозах может приводить к системной абсорбции трифаротена и его выделению с молоком.

Решение о прекращении грудного вскармливания или применения препарата следует принимать, взвесив пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Женщинам в период лактации не рекомендуется наносить крем Аклиф на область молочных желез во избежание прямого контакта с ребенком.

Фертильность

Клинические данные о влиянии препарата на фертильность человека отсутствуют.

При проведении исследований на крысах побочных эффектов влияния препарата на фертильность обнаружено не было. Однако после перорального введения собакам

наблюдались признаки дегенерации половых клеток при приеме в дозах, при которых системная экспозиция была в 1170 раз выше, чем у человека при максимальной допустимой дозе при применении крема Аклиф.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Аклиф не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Отдельно от других нежелательных явлений в качестве показателя местной переносимости регистрировали локализованные реакции со стороны кожи в месте нанесения (такие как эритема, шелушение, сухость и покалывание/жжение). Эти реакции широко распространены и проявляются на лице с легкой, умеренной и тяжелой интенсивностью, у 39 %, 29,7 % и 6,2 % пациентов соответственно. Легкие, умеренные и тяжелые реакции на туловище развивались у 32,9 %, 18,9 %, 5,2 % пациентов соответственно. Наиболее тяжелые проявления местных реакций, как правило, наблюдались на 1-й неделе на лице и на 2-4-й неделях на туловище и при дальнейшем применении препарата снижались.

Наиболее частыми зарегистрированными побочными реакциями, как описано ниже в таблице 1, оказались раздражение в месте применения, зуд в месте применения и солнечный ожог, наблюдавшиеся у 1,2–6,5 % пациентов, применявших крем Аклиф в клинических исследованиях.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в 12-недельных плацебо-контролируемых исследованиях 3-й фазы с применением крема Аклиф у 1220 пациентов, представлены в таблице 1.

Для определения частоты встречаемости нежелательных эффектов используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Класс систем органов (MedDRA)	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Шелушение век Отек век
Нарушения со стороны сосудов	Редко	Гиперемия
Желудочно-кишечные нарушения	Редко	Хейлит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Раздражение кожи Акне (угревая сыпь) Аллергический дерматит Эритема
	Редко	Ксеротическая экзема Себорейный дерматит Ощущение жжения кожи Трещины на коже Гиперпигментация кожи
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Раздражение в месте применения Зуд в месте применения
	Нечасто	Боль в месте применения Сухость в месте введения Изменение цвета кожи в месте применения Эрозии в месте применения Сыпь в месте применения Отек в месте применения
	Редко	Эритема в месте применения Крапивница в месте применения Пузырьки в месте применения (везикулярная сыпь)

Класс систем органов (MedDRA)	Частота	Нежелательная реакция
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Солнечный ожог

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения:

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

Республика Беларусь:

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь,

Республиканское Унитарное Предприятие Центр Экспертиз и Испытаний в Здравоохранении

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Отдел фармаконадзора: тел./факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан:

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 78-98-28, +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика:

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

При применении препарата в соответствии с инструкцией по применению передозировка маловероятна. Избыточное нанесение препарата может привести к сильному покраснению, шелушению и дискомфорту кожи. В таком случае лечение препаратом следует прекратить до полного исчезновения симптомов раздражения.

При случайном проглатывании даже незначительного количества препарата следует промыть желудок и при необходимости провести соответствующую симптоматическую терапию. Многократное проглатывание препарата может привести к тем же побочным эффектам, что и чрезмерный пероральный прием витамина А.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения угревой сыпи; препараты для лечения угревой сыпи для наружного применения; ретиноиды для лечения угревой сыпи для наружного применения.

Код АТХ: D10AD06

Механизм действия

Крем Акклиф содержит 50 микрограммов (мкг/г) (по массе) трифаротена — химически стабильного производного терфениловой кислоты, обладающего ретиноидной активностью. Это мощный агонист RAR γ (γ - агонист рецепторов ретиноидной кислоты), характеризующийся высокой специфичностью к этому рецептору по сравнению с RAR α и RAR β (в 50 и 8 раз соответственно, без активности ретиноидного X-рецептора (RXR)).

Кроме того, в иммортализованных линиях кератиноцитов и реконструированном эпидермисе трифаротен модулирует активность генов-мишеней ретиноидов (дифференциация и воспалительные процессы). Точный процесс, посредством которого происходит снижение выраженности акне, неизвестен.

Фармакодинамические эффекты

Трифаротен в модели бесперстных мышей с мутацией *rhino* обеспечивал выраженную комедолитическую активность с уменьшением количества комедонов и заметным повышением толщины эпидермиса. В этой модели трифаротен по комедолитическому эффекту не уступал другим известным ретиноидам при, примерно, в 10 раз меньшей дозе. Трифаротен также оказывал противовоспалительное и депигментирующее действие.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение крема Акклиф один раз в день, вечером в течение 12 недель оценивали в двух рандомизированных, многоцентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях в параллельных группах с идентичным дизайном. В них приняли участие в общей сложности 2420 пациентов в возрасте 9 лет и старше, страдавших от угревой сыпи — акне (*acne vulgaris*) средней и тяжелой степени с локализацией на коже лица и туловища.

Тяжесть акне оценивали по 5-балльной шкале Общей оценки исследователем (IGA) для лица и по шкале Общей оценки врачом (PGA) для туловища, при этом среднетяжелыми считали акне 3-й степени (см. таблицу 2).

Таблица 2. Шкалы Общей оценки исследователем (IGA) и Общей оценки врачом (PGA)

0	Чистая кожа	Чистая кожа без воспалительных и невоспалительных элементов.
1	Практически чистая кожа	Несколько рассеянных комедонов и мелких папул.
2	Легкая степень	Заметные проявления; поражено менее половины лица. Небольшое количество комедонов, папул и пустул.
3	Средняя степень	Поражено более половины лица. Большое количество комедонов, папул и пустул. Может присутствовать один узел.
4	Тяжелая степень	Поражается вся поверхность лица. Многочисленные комедоны, папулы, пустулы, может присутствовать несколько узлов.

В обоих ключевых исследованиях использовали три идентичные первичные конечные точки оценки эффективности терапии на лице и вторичные конечные точки на туловище: 1) процент эффективности по шкалам IGA (лицо) и PGA (туловище) (процент участников с «чистой» и «почти чистой» кожей и с изменением по крайней мере на 2 балла от исходного уровня) и абсолютное и процентное изменение уменьшения количества поражений от исходного количества, 2) воспалительных и 3) невоспалительных элементов на 12-й неделе.

В целом, 87 % участников исследования были представителями европеоидной расы, а 55 % – женского пола. Тридцать четыре (1,4 %) участника были в возрасте от 9 до 11 лет, 1128 (47 %) – в возрасте от 12 до 17 лет и 1258 (52 %) – 18 лет и старше. У всех пациентов выявлена угревая сыпь – акне (*acne vulgaris*) средней и тяжелой степени на лице и у 99 % – на туловище. Исходно у участников выявлено от 7 до 200 (в среднем 36) воспалительных элементов на лице и от 0 до 220 (в среднем 38) на туловище. Кроме того, у участников выявлено от 21 до 305 (в среднем 52) невоспалительных элементов на лице и от 0 до 260 (в среднем 46) на туловище.

Показатели успеха терапии по шкалам IGA и PGA, среднее уменьшение количества и процент уменьшения количества элементов угревой сыпи (акне), оцененные с момента начала исследования и по прошествии 12 недель лечения, представлены в следующей таблице.

Таблица 3. Улучшение состояния угревой сыпи (акне) на лице по шкале IGA - Общей оценки исследователем и изменение количества элементов акне на 12-й неделе (согласно назначенному лечению; метод множественного восстановления)

Первичные конечные точки оценки эффективности	Исследование 18251		Исследование 18252	
	Крем Акклиф	Крем-плацебо	Крем Акклиф	Крем-плацебо
	N = 612	N = 596	N = 602	N = 610
Показатель эффективности по шкале IGA (%) (улучшение по крайней мере на 2 балла и «чистая» (0 по шкале IGA) или «почти чистая» (1 по шкале IGA) кожа)	29,4	19,5	42,3	25,7
Процентное отличие от плацебо (95 % ДИ*)	9,8 (4,8, 14,8) p < 0,001	—	16,6 (11,3, 22,0) p < 0,001	—
Воспалительные элементы				
Среднее абсолютное изменение по сравнению с началом исследования				
Среднее по методу наименьших квадратов (SE**)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
Отличие средних значений от плацебо по методу наименьших квадратов (95 % ДИ)	-3,6 (-4,9, -2,2) p < 0,001	—	-5,6 (-6,9, -4,3) p < 0,001	—
Среднее процентное изменение по сравнению с началом исследования (%)				
Среднее (SE)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Среднее процентное изменение относительно исходного уровня	-54,4 p < 0,001 в сравн. с плацебо	-44,8	-66,2 p < 0,001 в сравн. с плацебо	-51,2
Невоспалительные элементы				
Среднее изменение по сравнению с началом исследования				

Среднее по методу наименьших квадратов (SE)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
Отличие средних значений от плацебо по методу наименьших квадратов (95 % ДИ)	-7,1 (-9,4, -4,8) $p < 0,001$	–	-8,5 (-10,3, -6,6) $p < 0,001$	–
Среднее процентное изменение по сравнению с началом исследования (%)				
Среднее (SE)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Среднее процентное изменение относительно исходного уровня	-49,7 $p < 0,001$ в сравн. с плацебо	-35,7	-57,7 $p < 0,001$ в сравн. с плацебо	-43,9

*ДИ – доверительный интервал

**SE – стандартная ошибка

Таблица 4. Улучшение состояния угревой сыпи (акне) на туловище по шкале PGA - Общей оценки врачом и изменение количества элементов акне на 12-й неделе (согласно назначенному лечению; метод множественного восстановления)

Вторичные конечные точки оценки эффективности	Исследование 18251		Исследование 18252	
	Крем Акклиф	Крем-плацебо	Крем Акклиф	Крем-плацебо
	N = 600	N = 585	N = 598	N = 609
Показатель эффективности по шкале PGA (%) (улучшение по крайней мере на 2 балла и «чистая» (0 по шкале PGA) или «почти чистая» (1 по шкале PGA) кожа)	35,7	25,0	42,6	29,9
Процентное отличие от плацебо (95 % ДИ*)	10,7 (5,4, 16,1) $p < 0,001$	–	12,7 (7,2, 18,2) $p < 0,001$	–
Воспалительные элементы				
Среднее абсолютное изменение по сравнению с началом исследования				

Вторичные конечные точки оценки эффективности	Исследование 18251		Исследование 18252	
	Крем Аклиф	Крем-плацебо	Крем Аклиф	Крем-плацебо
Среднее по методу наименьших квадратов (SE)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
Отличие средних значений от плацебо по методу наименьших квадратов (95 % ДИ)	-2,5 (-4,0, -1,1) $p < 0,001$	—	-5,7 (-7,2, -4,2) $p < 0,001$	—
Среднее процентное изменение по сравнению с началом исследования (%)				
Среднее (SE)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Среднее процентное изменение относительно исходного уровня	-57,4 $p < 0,001$ в сравн. с плацебо	-50,0	-65,4 $p < 0,001$ в сравн. с плацебо	-51,1
Невоспалительные элементы				
Среднее абсолютное изменение по сравнению с началом исследования				
Среднее по методу наименьших квадратов (SE)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
Отличие средних значений от плацебо по методу наименьших квадратов (95 % ДИ)	-4,1 (-6,6, -1,7) $p = 0,001$	—	-5,0 (-6,8, -3,3) $p < 0,001$	—
Среднее процентное изменение по сравнению с началом исследования (%)				
Среднее (SE)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Среднее процентное изменение относительно исходного уровня	-49,1 $p < 0,001$ в сравн. с плацебо	-40,3	-55,2 $p < 0,001$ в сравн. с плацебо	-45,1

*ДИ – доверительный интервал

**SE – стандартная ошибка

Дети

Возрастная группа от 9 до 11 лет: В исследования фазы 3-й фазы были включены всего 34 ребенка этой возрастной группы – 19 из них в исследование под номером 18251 и 15 в исследование под номером 18252. В этой возрастной группе число пациентов было недостаточным и поэтому определить эффективность лечения было невозможно.

Возрастная группа от 12 до 17 лет: В исследования 3-й фазы были включены 1128 детей в возрасте от 12 до 17 лет с угревой сыпью акне (*acne vulgaris*): 573 участника в исследование под номером 18251 и 555 детей в исследование под номером 18252.

Показатели успеха терапии по шкалам IGA и PGA, среднее уменьшение количества и процент уменьшения количества элементов угревой сыпи (акне), измеренные с момента начала исследования и по прошествии 12 недель лечения, представлены в следующей таблице.

Таблица 5. Улучшение состояния угревой сыпи (акне) на лице по шкале IGA - Общей оценки исследователем и изменение количества элементов акне на 12-й неделе в группе 12-17 лет (согласно назначенному лечению; метод множественного восстановления)

Первичные конечные точки оценки эффективности	Исследование 18251		Исследование 18252	
	Крем Аклиф	Крем-плацебо	Крем Аклиф	Крем-плацебо
	N = 304	N = 269	N = 267	N = 288
Показатель эффективности по шкале IGA (%) (улучшение по крайней мере на 2 балла и «чистая» (0 по шкале IGA) или «почти чистая» (1 по шкале IGA) кожа)	25,6	14,7	35,8	20,4
Процентная разница эффективности по сравнению с плацебо (95 % ДИ*)	10,9 (4,3, 17,6) p < 0,001		15,4 (7,9, 23,0) p < 0,001	
Воспалительные элементы	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Среднее абсолютное изменение в количестве воспалительных элементов				
Среднее отличие от плацебо (95 % ДИ)	-3,8		-5,3	

Первичные конечные точки оценки эффективности	Исследование 18251		Исследование 18252	
	Крем Аклиф	Крем-плацебо	Крем Аклиф	Крем-плацебо
	(-6,5, -1,2) p < 0,001		(-8,1, -2,6) p < 0,001	
Невоспалительные элементы Среднее абсолютное изменение по сравнению с началом исследования	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Среднее отличие от плацебо (95 % ДИ)	-9,6 (-13,8, -5,4) p < 0,001		-11,0 (-15,2, -6,8) p < 0,001	

*ДИ – доверительный интервал

**SE – стандартная ошибка

Таблица 6. Улучшение состояния угревой сыпи (акне) на туловище по шкале PGA - Общей оценки врачом и изменение количества элементов акне на 12-й неделе в группе 12-17 лет (согласно назначенному лечению; метод множественного восстановления)

Вторичные конечные точки оценки эффективности	Исследование 18251		Исследование 18252	
	Крем Аклиф	Крем-плацебо	Крем Аклиф	Крем-плацебо
	N = 302	N = 269	N = 267	N = 288
Показатель эффективности по шкале PGA (%) (улучшение по крайней мере на 2 балла и «чистая» (0 по шкале PGA) или «почти чистая» (1 по шкале PGA) кожа)	31,8	21,0	38,7	25,8
Процентная разница эффективности по сравнению с плацебо (95 % ДИ*)	10,8 (3,5, 18,1) p < 0,001		12,9 (5,0, 20,8) p < 0,001	
Воспалительные элементы	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2

Среднее абсолютное изменение по сравнению с началом исследования				
Среднее отличие от плацебо (95 % ДИ)	-3,4 (-6,3, -0,5) $p < 0,001$		-6,2 (-9,2, -3,3) $p < 0,001$	
Невоспалительные элементы	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Среднее абсолютное изменение по сравнению с началом исследования				
Среднее отличие от плацебо (95 % ДИ)	-5,0 (-9,1, -0,8) $p < 0,001$		-5,7 (-9,1, -2,2) $p < 0,001$	

*ДИ – доверительный интервал

Эффективность при длительном применении

В длительном – годовом (52 недели), открытом исследовании по безопасности, в котором приняли участие 453 пациента 9 лет и старше с угревой сыпью (*acne vulgaris*) средней и тяжелой степени с локализацией на лице и туловище, применение крема Акклиф клинически значительно улучшило состояние акне по шкалам IGA и PGA:

- с 26,6 % при визите на 12-й неделе до 65,1% при визите на 52-й неделе для лица и
- с 38,6 % при визите на 12-й неделе до 66,9 % при визите на 52-й неделе для туловища, соответственно.

Эффективность по шкалам IGA и PGA, достигнутая у тех же участников, возросла с 22,0 % на 12-й неделе до 57,9 % на 52-й неделе.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика трифаротена оценивалась в исследовании, включавшем 19 взрослых участников с угревой сыпью – акне (*acne vulgaris*), наносивших крем Акклиф один раз в день в течение 29 дней (суточная доза варьировала от 1,5 г/день до 2 г/день) на лицо, надплечья, грудь и верхнюю часть спины.

Абсорбция

Абсорбцию трифаротена из состава крема Аклиф оценивали у взрослых и детей (10–17 лет), с акне. Участникам в течение 30 дней один раз в день назначали крем Аклиф по 2 грамма в день, нанося его на лицо, надплечья, грудь и верхнюю часть спины.

В целом уровни системного воздействия были низкими и сходными у взрослых и детей.

После 4 недель лечения у семи из девятнадцати (37 %) взрослых пациентов уровень трифаротена в плазме крови измерили количественно. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) составила от уровня ниже предела количественного определения ($LOQ < 5$ пг/мл) до 10 пг/мл, и площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация – время» от 0 до 24 ч (AUC_{0-24}) составила от 75 до 104 пг·ч/мл.

У трех из семнадцати (18 %) детей системное воздействие поддавалось количественной оценке. $C_{\max}$ составила от уровня ниже предела количественного определения ($LOQ < 5$ пг/мл) до 9 пг/мл, и AUC_{0-24} составила от 89 до 106 пг·ч/мл.

После 2 недель местного применения препарата как у взрослых, так и у детей был достигнут стабильный уровень концентрации препарата. Кумуляции при длительном использовании не ожидается.

Распределение

Трифаротен проникает в кожу с экспоненциальным распределением от рогового слоя до эпидермиса и дермы.

Исследования *in vitro* показали, что трифаротен более чем на 99,9 % связан с белками плазмы. Значимого связывания трифаротена с эритроцитами не наблюдалось.

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека и рекомбинантных ферментов CYP450 было отмечено, что трифаротен преимущественно метаболизируется ферментами CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 и в меньшей степени CYP2B6.

Элиминация

Трифаротен экскретируется преимущественно с калом.

Потенциал фармакокинетического лекарственного взаимодействия

Исследования *in vitro* показали, что крем Аклиф в достигаемых после местного применения системных концентрациях не ингибировал изоферменты CYP450 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, а также не индуцировал изоферменты CYP1A2, 2B6, 3A4.

Исследования *in vitro* показали, что крем Аклиф в достигаемых после местного применения системных концентрациях не ингибирует переносчики захвата *MATE*, *OATP*, *OAT*, *OCT*, а также переносчики выделения *BCRP*, *PgP*, *BSEP*, *MPR*.

Фармакокинетика в особых популяциях пациентов

Дети

Устойчивые $C_{\max}$ составили от уровня ниже 5 пг/мл до 9 пг/мл, и AUC_{0-24} составила от 89 до 106 пг·ч/мл у детей (от 10 до 17 лет). После 2 недель местного применения препарата у пациентов был достигнут стабильный уровень концентрации препарата. Эффекта накопления препарата при длительном использовании не ожидается.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода очищенная

Пропиленгликоль

Аллантоин

Триглицериды среднецепочечные

Феноксизтанол

Циклометикон

Симультгель 600 РНА (сополимер акриламида и натрия акрилоилдиметилтаурата, изогексадекан, полисорбат 80, сорбитана олеат, вода)

Этанол 96 %

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года

После первого вскрытия хранить не более 6 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 г, 30 г и 75 г во флаконе из полипропилена (ПП) с дозирующим устройством из полипропилена (ПП) и защитной крышкой из полипропилена (ПП). По 1 флакону вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Любые неиспользованные лекарственные препараты или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Галдерма СА,

Целервег 10, 6300 Цуг

Switzerland

Galderma SA,

Zählerweg 10, 6300 Zug

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «ГАЛДЕРМА»

Адрес: 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 15, этаж 34, офис 34.01

Тел.: +7 (495) 540-50-17

Адрес электронной почты: PV.Russia@galderma.com

www.galderma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 19 сентября 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Аклиф, 50 мкг/г, крем для наружного применения, доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>