FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AKLIEF CREMA TÓPICA 0,005%

AKLIEF CREMA TÓPICA
Trifaroteno (0,005 g / 100 g)

Venta bajo receta
Industria Francesa

Formula:
Cada 100 g de crema contiene:

Trifaroteno……	0,005 g
Propilenglicol……	**30 g**
Alantoína……	0,2 g
Triglicéridos de cadena media …….....	8,0 g
Fenoxietanol.....	1,0 g
Ciclometicona.....	2,0 g
Copolímero de acrilamida y acriloildimetiltaurato sódico, dispersión al 40%.....	3,0 g
Etanol (96%)	5,0 g
Agua purificada.....c.s.p.	100,0 g

Indicaciones terapéuticas
AKLIEF está indicado para el tratamiento cutáneo del acné vulgar en la cara y/o en el torso en presencia de numerosos comedones, pápulas y pústulas, en pacientes mayores de 12 años.

Posología y forma de administración
Posología
Aplicar una fina capa de AKLIEF crema en las áreas afectadas de la cara y/o del torso una vez al día, por la noche, sobre la piel limpia y seca.
Se recomienda que el médico evalúe la mejora continua del paciente luego de tres meses de tratamiento.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
La seguridad y la eficacia de AKLIEF no ha sido establecida en pacientes mayores de 65 años de edad.

Insuficiencia renal y hepática
Aklief no ha sido analizado en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

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

Modo de administración
Sólo para uso cutáneo.
Antes de usar la bomba, presione varias veces hasta obtener una pequeña cantidad de crema (hasta 10 veces como máximo). La bomba estará lista ahora para su uso.
Aplicar una fina capa de AKLIEF crema en las áreas afectas de la cara (frente, nariz, mentón y mejillas izquierda y derecha) y en todas las áreas afectadas del torso una vez al día, por la noche, con la piel limpia y seca:

- una pulsación sobre la bomba debería ser suficiente para cubrir toda la cara (frente, mejillas, nariz y mentón);

- dos pulsaciones deberían ser suficientes para cubrir la parte superior del torso (parte accesible superior de la espalda, hombros y pecho). Se puede utilizar una pulsación adicional para la espalda media e inferior, en caso de acné.

Los pacientes deberán ser informados para evitar el contacto con los ojos, párpados, labios y mucosas y lavar sus manos después de aplicar el medicamento.
Se recomienda el uso de un producto hidratante si fuese necesario desde el inicio del tratamiento, mientras se deje suficiente tiempo antes y después de la aplicación de AKLIEF para que la piel se seque.

Contraindicaciones

- Embarazo (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia)
- Mujeres que planifican un embarazo.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Excipiente con efecto relevante: 1 gramo de crema contiene 300 miligramos de propilenglicol **y 50 miligramos de etanol.** ~~(E 1520)~~.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Puede aparecer eritema, descamación, sequedad y picazón/quemadura con el uso de AKLIEF crema (ver sección Reacciones Adversas). Para disminuir el riesgo a estas reacciones, se recomienda al paciente utilizar un producto hidratante desde el inicio del tratamiento, y si fuera necesario, reducir la frecuencia de aplicación de AKLIEF crema, o suspender temporalmente su uso. Si, a pesar de las medidas de mitigación, las reacciones graves persisten, el tratamiento podrá ser suspendido.
Este medicamento no debe aplicarse sobre cortes, rasguños, 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 una reacción manifestara sensibilidad a uno de los componentes, se suspenderá 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 estar en contacto con los ojos, párpados, labios o mucosas. Si el producto entra en contacto con los ojos, deberá lavarlos inmediata y abundantemente con agua tibia.
Durante el tratamiento, se deberá evitar la exposición excesiva a la luz solar, incluyendo las lámparas ultravioletas o fototerapia. 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 para proteger las zonas tratadas cuando la exposición al sol no pueda ser evitada.
Este medicamento contiene propilenglicol 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de AKLIEF crema en otros medicamentos

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

Efecto de otros medicamentos en AKLIEF crema

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas para evaluar los efectos de otros fármacos sobre los niveles sistémicos de trifaroteno (ver sección PropiedadesFarmacocinéticas).
No existen datos sobre el potencial de interacción farmacodinámico del trifaroteno. Se debe tener

precaución si se usa de manera simultánea AKLIEF con productos cosméticos o medicamentos para el acné con efectos descamativos, irritantes o desecantes, ya que pueden producir efectos irritantes aditivos (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Fertilidad, embarazo y lactancia
Los retinoides administrados vía oral se han asociado con anomalías congénitas. Generalmente, se considera 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 prescripta. Sin embargo, pueden aparecer factores individuales (por ejemplo: lesión cutánea, uso excesivo) que contribuyan a aumentar la exposición sistémica.

Embarazo
AKLIEF está contraindicado (ver sección Contraindicaciones) en el embarazo o en mujeres que planifican un embarazo.
Los estudios en animales con trifaroteno por vía oral han demostrado toxicidad sobre la reproducción a altas exposiciones sistémicas (ver sección Datos de seguridad preclínica).
Si el producto se usa durante el embarazo, o si la paciente tratada con este medicamento queda embarazada, el tratamiento deberá ser interrumpido.

Lactancia
Se desconoce si el trifaroteno o sus metabolitos se excretan en la leche materna.
Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de trifaroteno/metabolitos en la leche (ver sección Datos de seguridad preclínica).
No puede excluirse el riesgo para el niño lactante.
Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia materna o de interrumpir/abstenerse del tratamiento con AKLIEF teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño con respecto al beneficio del tratamiento 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 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 por vía oral. Sin embargo, después de la administración oral en perros, se observaron casos de degeneración de células germinales (ver sección Datos de seguridad preclínica).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas
AKLIEF no presenta evidencia de ningún efecto relevante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones locales cutáneas (eritema, descamación, sequedad, picazón/ardor) fueron informadas de forma separada con respecto a otros efectos adversos para medir la tolerancia local. Estas reacciones cutáneas en la cara son muy frecuentes y de intensidad leve, moderada y grave hasta en un 32,9%, 18,97% y 5,2% de los pacientes, respectivamente. En el torso, hasta un 32,9%, 18,9% y 5,2% de los pacientes presentaron reacciones leves, moderadas y graves, respectivamente. La gravedad máxima se presentó por lo general durante la primera semana para la cara y entre la 2° y 4° semana para el torso disminuyendo

con el uso continuado de la medicación (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). En los estudios clínicos, los efectos adversos más frecuentes notificados, como se describe a continuación en el cuadro 1, son irritación en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación y ardor similar a quemaduras solares, en un 1,2% al 6,5% de los pacientes tratados con AKLIEF crema.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los efectos adversos informados en los estudios versus placebo fase III de 12 semanas en 1220 pacientes tratados con AKLIEF crema (y para los que la proporción de AKLIEF crema es superior a la proporción del vehículo) se presentan en el cuadro 1.

Los efectos adversos se clasifican por el sistema de órganos y frecuencia, usando la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1.000 a 1<100), escasas (≥1/10.000 a <1/1.000), muy escasa (<1/10,000), frecuencia indeterminada (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Cuadro 1: Efectos Adversos

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	Efectos Adversos
Trastornos generales y anomalías 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
	Escaso	Eritema en el lugar de aplicación
		Urticaria en el lugar de aplicación
		Vesículas en el lugar de aplicación
Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Ardor tipo quemadura solar
	Poco frecuente	Irritación cutánea
		Acné
		Dermatitis alérgica
		Eritema
	Escaso	Eczema craquelado
		Dermatitis seborreica
		Sensación de ardor en la piel
		Fisuras cutáneas
		Hiperpigmentación cutánea
Trastornos oculares	Escasa	Exfoliación de párpados
		Edema de párpado
Trastornos gastrointestinales	Escaso	Queilitis
Trastornos vasculares	Escaso	Sofoco

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 losasociados con la ingesta excesiva de vitamina A por vía oral.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas
Clasificación farmacoterapéutica: Retinoides para uso tópico en acné**,**
Código ATC: D10AD06

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

Efectos farmacodinámicos
El 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 dosis 10 veces menor.
El trifaroteno también ha demostrado tener actividad antiinflamatoria y despigmentante.

Eficacia y seguridad clínica
AKLIEF crema aplicado una vez al día por la noche se ha evaluado durante 12 semanas en dos estudios de concepción idéntica aleatorizados, multicéntricos, en grupos paralelos, doble ciego, controlados versus vehículo. Los mismos fueron realizados sobre un total de 2420 pacientes mayores de 9 años 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 torso, con acné vulgar moderado definido con un grado 3-moderado (ver cuadro 2).

Cuadro 2 Evaluación global del investigador y escalas de valoración global del médico-

0	Curada	Piel curada sin lesiones inflamatorias o no inflamatorias
1	Casi curada	Escasos comedones dispersos y escasas pequeñas pápulas
2	Leve	Fácilmente reconocible: menos de la mitad de la superficie afectada. Algunos comedones y algunas pápulas y pústulas.
3	Moderado	Más de la mitad de la superficie afectada. Numerosos comedones, pápulas y pústulas. Puede haber un nódulo presente.
4	Grave	Toda la superficie está afectada. Escasos nódulos pueden presentarse.

En los dos ensayos pivotales, los 3 criterios principales de valoración de la eficacia eran idénticos: 1) la tasa de éxito basada en los resultados del IGA y del PGA (porcentaje de sujetos "curados" o "casi curados" y con, al menos, una variación de 2 grados con respecto al valor basal) y un cambio absoluto y porcentual con respecto al valor basal concerniente al número de lesiones 2) inflamatorias y 3) 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 torso. 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 torso. Además, los sujetos presentaban de 21 a 305 (con un promedio de 52) lesiones no inflamatorias en la cara y entre 0 a 260 (promedio 46) en el torso.
La tasa de éxito de IGA y PGA, la media absoluta y el porcentaje de reducción en el recuento de lesiones de acné desde el valor basal después de 12 semanas de tratamiento se presentan en los cuadros siguientes:

Cuadro 3 Mejoría del acné facial por valoración global del investigador y variación en el número delesiones en la semana 12 (intención de tratamiento; imputación múltiple)

Criterios principales de eficacia	**Estudio 18251**		**Estudio 18252**	
	AKLIEF crema	Crema vehículo	AKLIEF crema	Crema vehículo
	N=612	N=596	N= 602	N= 610
IGA tasa de éxito (%) (Mejoría de al menos 2 grados e IGA"curado" (0) o "casi curado" (1)	29,4	19,5	42,3	25,7
Diferencia en porcentaje en relación al vehículo (IC 95%)	9,8 (4,8;14,8) p<0,001	-	16,6 (11,3; 22,0) p<0,001	-
Lesiones inflamatorias **Variación absoluta media del valor basal**				
Mínimos cuadrados promedio (ET)	-19,0 (0,50)	- 15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
Mínimos cuadrados promedio Diferencia en relación al valor basal (IC95%)	-3,6 (-4,9;-2,2) p<0,001	-	5,6 (-6,9;-4,3) p<0,001	-
Variación porcentual media del valor basal (%)				
Media (ET)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Variación porcentual media del valor basal	-54,4 p<0,001 vs vehículo	-4,48	-66,2 p<0,001 vs vehículo	-51,2
Lesiones no inflamatorias **Variación absoluta media del valor basal**				
Mínimos cuadrados promedio (ET)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
Mínimos cuadrados promedio Diferencia en relación al vehículo (IC 95 %)	-7,1 (-9,4;- 4,8) p<0,001	-	-8,5 (-10,3;-6,6) p<0,001	-
Variación porcentual media del valor basal (%)				
Media (ET)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Variación porcentual media del valor basal	-49,7 p<0,001 vs *vehículo*	-35,7	-57,7 p<0,001 vs *vehículo*	-43,9

Cuadro 4 Mejoría del acné troncal en la valoración global del médico y variación en el número de las lesiones en la semana 12 (intención de tratamiento en el torso, imputación múltiple)

Criterios secundarios	**Estudio 18251**		**Estudio 18252**	
	AKLIEF crema	**Crema vehículo**	**AKLIEF crema**	**Crema vehículo**
	N=600	N= 585	N= 598	N= 609
PGA Tasa de éxito (%) (Mejoría de al menos 2 grados y PGA de "Curado" (0) o "Casi curado" (1)	35,7	25,0	42,6	29,9
Diferencia porcentual en relación al vehículo	10,7 (5,4; 16,1) p<0,001	-	12,7 (7,2; 18,2) p<0,001	-
Lesiones inflamatorias **Variación absoluta media del valor basal**				
Mínimos Cuadrados promedio (ET)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
Mínimos Cuadrados promedio Diferencia en relación al vehículo (IC 95%)	-2,5 (-4,0; -1,1) p<0,001	-	5,7 (-7,2;-4,2) p<0,001	-
Variación porcentual media del valor basal (%)				
Media (ET)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Variación porcentual media del valor basal	-57,4 p<0,001 vs *vehículo*	-50,0	-65,4 p<0,001 vs *vehículo*	-51,1

Lesiones no inflamatorias **Variación absoluta media del valor basal**				
Mínimos cuadrados promedio (ET)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
Mínimos cuadrados promedio Diferencia en relación al vehículo (IC 95%)	-4,1 (-6,6;-1,7) p=0,001	-	-5,0 (6,8; -3,3) p<0,001	-
Variación porcentual media del valor basal (%)				
Media (ET)	24,5 (1,01)	29,4	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Variación porcentual media del valor basal	-49,1 p<0,001 vs *vehículo*	-40,3	-55,2 p<0,001 vs *vehículo*	-45,1

Población pediátrica

Grupo de edad de 9 a 11 años: En los estudios fase III, solo se incluyeron 34 niños de este grupo de edad – 19 de ellos 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 III, 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 IGA y PGA, la absoluta media y el porcentaje de reducción en el número de lesiones de acné respecto al valor basal después de 12 semanas de tratamiento se presentan en los cuadros siguientes:

Cuadro 5 Mejoría del acné facial por Valoración global del investigador y variación del número de lesiones a la semana 12 en los 12 a 17 años (población con intención de tratar; imputación múltiple).

Criterios principales de eficacia	**Estudio 18251**		**Estudio 18252**	
	AKLIEF crema	**Crema vehículo**	**AKLIEF crema**	**Crema vehículo**
	(n= 304)	**(n=269)**	**(n= 267)**	**(n=288)**
IGA Tasa de éxito (%) Mejoría de al menos 2 grados e IGA de "Curada " (0) o "Casi curada " (1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Diferencia porcentual de la tasa de éxito enrelación con el vehículo (IC 95%)	10,9 (4,3;17,6) p < 0,001	-	15,4 (7,9;23,0) p < 0,001	-
Lesiones inflamatorias **Variación absoluta media del valor basal**	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Diferencia media en relación con el vehículo(IC 95%)	-3,8 (-6,5;-1,2) p < 0,001	-	-5,3 (-8,1;-2,6) p < 0,001	-
Lesiones no inflamatorias **Variación absoluta media del valor basal**	-26,5	-168	-33,8	-22,8
Diferencia media en relación con el vehículo(IC 95%)	-9,6 (-13,8;-5,4) p< 0,001	-	-11,0 (-15,2;-6,8) p < 0,001	-

Cuadro 6 Mejoría del acné del torso en la valoración global del médico y variación en el número de lesiones enla semana entre 12 y17 años de edad (población con afección troncal con intención de tratamiento; imputación múltiple).

Criterios secundarios	**Estudio 18251**		**Estudio 18252**	
	AKLIEF crema	**Crema vehículo**	**AKLIEF Crema**	**Crema vehículo**
	(n= 302)	**(n=269)**	**(n= 267)**	**(n=288)**
PGA Tasa de éxito (%) Mejoría de al menos 2 grados y PGA de "Curada " (0)o "Casi curada " (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Diferencia porcentual de la tasa de éxito en relación al vehículo (IC 95%)	10,8 (3,5;18,1) p < 0,001	-	12,9 (5,0;20,8) p < 0,001	-
Lesiones inflamatorias **Variación absoluta media del valor basal**	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Diferencia media en relación con el vehículo(IC 95%)	-3,4 (-6,3;-0,5) p < 0,001	-	-6,2 (-9,2;-3,3) p< 0,001	-
Lesiones no inflamatorias **Variación absoluta media del valor basal**	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Diferencia media en relación con el vehículo(IC 95%)	-5,0 (-9,1;-0,8) p < 0,001	-	-5,7 (-9,1;-2,2) p< 0,001	-

Eficacia a largo plazo

En el estudio 3, un estudio de seguridad abierto de un año, en 453 pacientes, mayores de 9 años, con acné vulgar facial y troncal moderado, AKLIEF crema ha demostrado una mejoría clínicamente significativa al aumentar la tasa de éxito del IGA y del PGA:

- desde el 26,6% en la semana 12 hasta el 65,1% en la semana 52 en la cara.
- desde el 38,6% en la semana 12 hasta el 66,9% en la semana 52 en el torso, 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.

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 sobre 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 del Cmáx osciló entre valores por debajo del límite de cuantificación (LOQ < 5 pg/ml) y 10 pg/mL, encontrándose el $ASC_{0\text{-}24h}$ entre 75 y 104 pg.hr/mL.

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

Las condiciones de estado de equilibrio se alcanzaron, tanto en sujetos adultos como pediátricos, tras 2 semanas de administración tópica. No se prevé 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 el 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 principalmente por los CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 y en menor medida por CYP2B6.

Relaciones farmacocinética/farmacodinámica

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

Los estudios *in vitro* han demostrado que AKLIEF crema, en las concentraciones alcanzadas sistémicamente tras la administración tópica, no inhibió ni los transportadores de absorción MATE, OATP, OAT u OCT ni los transportadores de flujo BCRP, PgP, BSEP o MRP.

Datos sobre seguridad preclínica

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

Los datos de los estudios no clínicos que resultan de estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogénesis y funciones de producción y

desarrollo, no han presentado riesgo en particular para los seres humanos.
En los estudios de toxicidad a dosis repetida a nivel dérmico en minicerdos durante un período de 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 una irritación cutánea reversible en los lugares de aplicación.
En los estudios de reproducción en animales, la administración oral de trifaroteno en ratas y conejos gestantes durante la organogénesis fue teratogénica y embriotóxica a exposiciones (ASC) que fueron entre 1614 y 18245 veces, y 800 a 4622 veces superiores a las observadas en humanos a la máxima dosis recomendada en humanos (DMRH) de 2 g.
El trifaroteno no presentó efectos teratogénicos en ratas y conejos en valores de exposiciónsistémica correspondientes a respectivamente a 534 y 98 veces a las observadas en humanos.
El trifaroteno no tuvo efectos en el desarrollo pre y posnatal en ratas, hasta en las dosis oralesmás elevadas probadas que corresponden a una exposición sistémica (ASC) entre 595 y 1877 veces más elevada que la observada en el ser humano.
El trifaroteno administrado por vial oral no ha demostrado efectos adversos sobre la fertilidad en ratas, a exposiciones de aproximadamente 1754 (machos) y 1877 (hembras) veces la 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 de 0,2 mg/kg/día la cual corresponde con una exposición sistémica 1170 veces más alta que la observada en humanos. Todos los animales que presentaron este hallazgo también mostraron una hipoespermatogénesis y restos en los epidídimos. Los resultados no se recuperaron completamente después de 8 semanas, lo cual sugiere un efecto extendido y posiblemente crónico. Dado que estos efectos se observaron en la dosis más baja analizada, se desconoce la pertinencia de los resultados para las dosis más bajas.
Un estudio sobre la administración oral en ratas ha demostrado que el trifaroteno y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Incompatibilidades
No se observa

Periodo de validez
2 años
Fecha de caducidad después de la primera apertura: 6 meses.

Precauciones especiales de conservación
Almacenar a temperatura inferior de 30°C.

Presentaciones
Frasco: 75 g en envase multidosis.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ELABORADO POR: Laboratoires Galderma, ZI de Montdésir, 74540 Alby sur Chéran, Francia