

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AKLIEF 50 microgrammes/g, crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trifarotène..... 50 microgrammes
Pour 1 g de crème.

Excipient à effet notoire : 1 gramme de crème contient 300 milligrammes de propylèneglycol (E1520) et 50 milligrammes d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème.

Crème blanche et homogène.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AKLIEF est indiqué dans le traitement cutané de l'acné vulgaire du visage et/ou du tronc en présence de nombreux comédons, papules et pustules, chez les patients âgés de 12 ans et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Appliquer une fine couche d'AKLIEF crème sur les zones affectées du visage et/ou du tronc une fois par jour, le soir, sur une peau nettoyée et séchée.

Il est recommandé que le médecin évalue l'amélioration continue du patient après trois mois de traitement.

Populations particulières

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité d'AKLIEF chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale et hépatique

AKLIEF n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale et hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'AKLIEF chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie cutanée uniquement. Avant la première utilisation de la pompe, amorcez-la en appuyant à plusieurs reprises (10 fois maximum) jusqu'à l'obtention d'une petite quantité de crème. La pompe est maintenant prête à l'emploi.

Appliquer une fine couche de crème AKLIEF sur les zones affectées du visage (front, nez, menton et joues droites et gauches) et sur toutes les zones affectées du tronc une fois par jour, le soir, sur peau nettoyée et sèche :

- une pression sur la pompe devrait suffire pour couvrir le visage (front, joues, nez et menton) ;
- deux pressions sur la pompe devraient suffire pour couvrir le haut du tronc (partie accessible du haut du dos, épaules et poitrine). Une pression supplémentaire peut être utilisée pour le milieu et le bas du dos en cas d'acné.

Les patients doivent être informés d'éviter tout contact avec les yeux, les paupières, les lèvres et les muqueuses, et de se laver les mains après l'application du médicament.

L'utilisation d'un produit hydratant est recommandée si besoin dès le début du traitement, tout en laissant suffisamment de temps avant et après l'application d'AKLIEF pour que la peau sèche.

4.3. Contre-indications

- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Femmes planifiant une grossesse
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de la crème AKLIEF peut provoquer érythème, desquamation, sécheresse, picotements/brûlure (voir rubrique 4.8). Pour atténuer le risque de telles réactions, il doit être recommandé au patient d'utiliser un produit hydratant dès le début du traitement et, le cas échéant, de réduire la fréquence d'application de la crème AKLIEF ou d'en suspendre temporairement l'utilisation. Malgré les mesures d'atténuation, si des réactions sévères persistent, le traitement peut être interrompu.

Le produit ne doit pas être appliqué sur les coupures, les écorchures, une peau eczémateuse ou souffrant d'érythème solaire.

Comme avec les autres rétinoïdes, l'utilisation de la cire comme méthode dépilatoire doit être évitée sur une peau traitée avec AKLIEF.

Si une réaction suggérant une sensibilité à l'un des composants apparaît, l'utilisation d'AKLIEF doit être interrompue. L'utilisation concomitante avec AKLIEF de produits cosmétiques ou de

médicaments contre l'acné ayant des effets desquamants, irritants ou desséchants doit être faite avec précaution, car elle peut entraîner des effets irritants supplémentaires.

AKLIEF ne doit pas entrer en contact avec les yeux, les paupières, les lèvres ou les muqueuses. En cas de contact avec les yeux laver immédiatement et abondamment avec de l'eau tiède.

L'exposition excessive au soleil, y compris les lampes à ultraviolets ou la photothérapie, doit être évitée pendant le traitement. L'utilisation d'un écran solaire à large spectre, résistant à l'eau, ayant un facteur de protection solaire (SPF) de 30 ou plus et des vêtements de protection sur les zones traitées est recommandée lorsque l'exposition ne peut être évitée.

Ce produit contient du propylène glycol (E1520) qui peut causer une irritation cutanée.

Aklief contient également 50 mg d'alcool (éthanol) dans chaque gramme de crème, ce qui équivaut à 5 % p/p. Il peut provoquer une sensation de brûlure sur la peau endommagée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet de la crème AKLIEF sur d'autres médicaments

Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'application de trifarotène n'affecte pas les concentrations systémiques des contraceptifs hormonaux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) administrés par voie orale.

Effet d'autres médicaments sur la crème AKLIEF

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée pour évaluer les effets des autres médicaments sur les taux systémiques de trifarotène (voir rubrique 5.2).

Il n'existe pas de données sur le potentiel d'interaction pharmacodynamique du trifarotène.

L'utilisation concomitante avec AKLIEF de produits cosmétiques ou de médicaments contre l'acné ayant des effets desquamants, irritants ou desséchants doit être faite avec précaution, car elle peut entraîner des effets irritants supplémentaires (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les rétinoïdes administrés par voie orale sont associés à des anomalies congénitales. Dans le cadre d'une utilisation conforme aux informations de prescription, il est généralement considéré que les rétinoïdes topiques induisent une faible exposition systémique en raison d'une absorption dermique minimale. Cependant, des facteurs individuels (par exemple : lésion cutanée, usage excessif) peuvent contribuer à augmenter l'exposition systémique.

Grossesse

AKLIEF est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse.

Des études sur des animaux ayant reçu du trifarotène par voie orale ont montré une toxicité pour la reproduction à une exposition systémique élevée (voir rubrique 5.3).

En cas d'utilisation chez une patiente enceinte ou si une patiente traitée par ce médicament débute une grossesse, le traitement doit être interrompu.

Allaitement

On ne sait pas si le trifarotène ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de trifarotène/métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par AKLIEF en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Afin d'éviter le risque d'ingestion et/ou d'exposition chez le nourrisson, les femmes allaitantes ne doivent pas appliquer la crème au trifarotène sur la poitrine.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité humaine n'a été menée avec AKLIEF.

Aucun effet du trifarotène sur la fertilité n'a été observé chez le rat dans les études sur la reproduction par voie orale. Cependant, après administration par voie orale à des chiens, des cas de dégénérescence des cellules germinales ont été observés (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

AKLIEF n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions cutanées locales (telles qu'érythème, desquamation, sécheresse, picotement/brûlure) ont été rapportées séparément des autres effets indésirables afin de mesurer la tolérance locale. Ces réactions cutanées sur le visage sont très fréquentes, et d'intensité légère, modérée et sévère jusqu'à 39%, 29,7% et 6,2% des patients respectivement. Le tronc, jusqu'à 32,9 %, 18,9 % et 5,2 % des patients ont présenté respectivement des réactions légères, modérées et sévères. La sévérité maximale se manifestait habituellement durant la première semaine pour le visage et entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine pour le tronc et diminuait avec l'utilisation continue du médicament (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment signalés, tels que décrits dans le tableau 1 ci-dessous, sont l'irritation au site d'application, le prurit au site d'application et brûlure à type coup de soleil, chez 1,2 % à 6,5 % des patients traités par la crème AKLIEF.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables signalés dans les études versus placebo de phase III de 12 semaines chez 1220 patients traités avec la crème AKLIEF (et pour lesquels le taux du bras AKLIEF dépasse celui du bras véhicule) sont présentés au tableau 1.

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (?1/100, <1/10), peu fréquent (? 1/1000, <1/100), rare (?1/10 000, <1/1000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 ? Effets indésirables

Classe d'organe du système	Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Irritation au site d'application
		Prurit au site d'application
	Peu fréquent	Douleur au site d'application

Classe d'organe du système	Fréquence	Effets indésirables	
Sécheresse au site d'application			
Décoloration site d'application			
Érosion au site d'application			
Rash au site d'application			
Gonflement au site d'application			
Rare	Érythème au site d'application		
	Urticaire au site d'application		
	Vésicules au site d'application		
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Fréquent	Brûlure à type coup de soleil	
	Peu fréquent	Irritation cutanée	
		Acné	
		Dermite allergique	
	Rare	Érythème	
		Eczéma craquelé	
		Dermite séborrhéique	
		Sensation de brûlure de la peau	
	Affections oculaires	Rare	Fissures cutanées
			Hyperpigmentation cutanée
Affections gastro-intestinales	Rare	Exfoliation de la paupière	
Affections vasculaires	Rare	?dème palpébral	
	Rare	Chéilite	
	Rare	Bouffée congestive	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

AKLIEF doit être appliqué par voie cutané une fois par jour seulement.

Si le médicament est appliqué de façon excessive, les résultats obtenus ne seront pas plus rapide ou meilleurs et rougeur, desquamation ou inconfort cutané prononcés pourront survenir. Dans ce cas, cessez l'utilisation et attendez que la peau soit rétablie.

En cas d'ingestion accidentelle, des mesures symptomatiques appropriées doivent être prises. L'ingestion chronique du médicament peut entraîner les mêmes effets indésirables que ceux associés à une prise orale excessive de vitamine A.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : RÉTINOÏDES POUR USAGE TOPIQUE DANS L'ACNÉ,
Code ATC : D10AD06.**

Mécanisme d'action

La crème AKLIEF contient 50 microgrammes par gramme (mcg/g) (p/p) de trifarotène, un dérivé de l'acide terphénylique chimiquement stable avec une activité de type rétinoïde. C'est un puissant agoniste RAR α (agoniste des récepteurs α de l'acide rétinoïde), caractérisé par sa spécificité élevée à ce récepteur par rapport à RAR β et RAR γ (50 et 8 fois, respectivement, sans activité sur les récepteurs rétinoïdes X (RXR)).

De plus, le trifarotène module les gènes cibles des rétinoïdes (processus de différenciation et inflammatoire) dans les kératinocytes immortalisés et l'épiderme reconstruit.

Effets pharmacodynamiques

Le trifarotène a démontré, dans le modèle Rhino-souris, une activité comédolytique prononcée avec la diminution du nombre de comédons et une augmentation prononcée de l'épaisseur de l'épiderme. Dans ce modèle, le trifarotène a produit le même effet comédolytique que les autres rétinoïdes connus, à une dose environ 10 fois plus faible.

Le trifarotène a également montré des activités anti-inflammatoire et dépigmentante.

Efficacité et sécurité clinique

La crème AKLIEF appliquée une fois par jour le soir a été évaluée pendant 12 semaines dans 2 études de conception identique randomisées, multicentriques, en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlées versus véhicule. Elles ont été menées sur un total de 2420 patients âgés de 9 ans et plus, atteints d'acné vulgaire faciale et troncale modérée.

La gravité de l'acné a été évaluée à l'aide de l'échelle IGA (Investigator Global Assessment/ Evaluation Globale de l'Investigateur) en 5 grades pour le visage et PGA (Physician's Global Assessment/Evaluation globale du médecin) pour le tronc, l'acné vulgaire modérée étant définie comme un score de grade 3 -modéré (voir tableau 2).

Tableau 2 Évaluation globale de l'investigateur et échelles d'évaluation globale du médecin

0	Guérie	Peau guérie sans lésion inflammatoire ou non-inflammatoire
1	Presque guérie	Rares comédons épars et rares petites papules
2	Légère	Facilement identifiable ; moins de la moitié de la surface est atteinte Quelques comédons, papules et pustules.
3	Modérée	Plus de la moitié de la surface est atteinte. Nombreux comédons, papules et pustules. Un nodule peut être présent.

4	Sévère	Toute la surface est atteinte. De rares nodules peuvent être présents.
---	--------	---

Dans les deux études pivots, les 3 critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient identiques : 1) le taux de succès basé sur les résultats de l'IGA et du PGA (pourcentage de sujets "guéri" et "presque guéri" et avec un changement d'au moins 2 grades par rapport à l'inclusion) et le changement absolu et en pourcentage par rapport à l'inclusion en ce qui concerne le nombre de lésions 2) inflammatoires et 3) non-inflammatoires à la semaine 12.

Dans l'ensemble, 87 % des patients étaient caucasiens et 55 % étaient des femmes. Trente-quatre (1,4 %) des patientes étaient âgés de 9 à 11 ans, 1128 (47 %) étaient âgés de 12 à 17 ans et 1258 (52 %) avaient 18 ans ou plus. Tous les patients présentaient une acné vulgaire modérée sur le visage et 99 % sur le tronc. A l'inclusion, les patients présentaient entre 7 et 200 (moyenne de 36) lésions inflammatoires sur le visage et entre 0 et 220 (moyenne de 38) sur le tronc. De plus, les patients présentaient 21 à 305 (moyenne de 52) lésions non-inflammatoires sur le visage et entre 0 à 260 (moyenne de 46) sur le tronc.

Les taux de succès IGA et PGA moyennes absolues et pourcentage de diminution du nombre de lésions d'acné après 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion, sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 3 Amélioration de l'acné faciale par Evaluation Globale de l'Investigateur et changement du nombre de lésions à la semaine 12 (intention de traiter ; imputation multiple)

Critères principaux d'efficacité	Étude 18251		Étude 182
	Crème AKLIEF	Crème véhicule	Crème AK
	N= 612	N= 596	N= 602
IGA Taux de succès(%) (Amélioration d'au moins 2 grades et IGA « guéri » (0) ou « presque guéri » (1))	29,4	19,5	42,3
Différence en pourcentage par rapport au véhicule (IC 95 %)	9,8 (4,8 ; 14,8) p ? 0,001	-	16,6 (11,3 p ? 0,001)
Lésions inflammatoires Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion			
Moyenne des Moindres Carrés (ET)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,50)
Moyenne des Moindres Carrés Différence par rapport au véhicule (IC 95 %)	-3,6 (-4,9 ; -2.2) p ? 0,001	-	-5,6 (-6,9 p ? 0,001)
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion (%)			
Moyenne (ET)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,50)

Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion	-54,4 p ? 0,001 vs véhicule	-44,8	-66, p ? 0,00 véhic
Lésions non-inflammatoires Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion			
Moyenne des Moindres Carrés (ET)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (
Moyenne des Moindres Carrés Différence par rapport au véhicule (IC 95 %)	-7,1 (-9,4 ; - 4,8) p ? 0,001	-	-8,5 (-1 6, p ? 0
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion (%)			
Moyenne (ET)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion	-49,7 p ? 0,001 vs véhicule	-35,7	-57 p ? 0.0 véhic

Tableau 4 Amélioration de l'acné du tronc par Evaluation Globale du Médecin et changement du nombre de lésions à la semaine 12 (intention de traiter sur le tronc, imputation multiple)

Critères Secondaires	Étude 18251		Étude 18252	
	Crème AKLIEF	Crème véhicule	Crème AKLIEF	Crème véhicule
	N= 600	N=585	N= 598	N=609
PGA Taux de Succès (%) (Amélioration d'au moins 2 grades et PGA de "Guéri" (0) ou "Presque Guéri" (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Différence en pourcentage par rapport au véhicule (IC 95 %)	10,7 (5,4 ; 16,1) p ? 0,001	-	12,7 (7,2 ; 18n2) p ? 0,001	-
Lésions inflammatoires Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion				
Moyenne des Moindres Carrés (ET)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
Moyenne des Moindres Carrés Différence par rapport au véhicule (IC 95 %)	-2,5 (-4,0 ; - 1,1) p ? 0,001	-	-5,7 (-7,2 ; - 4,2) p ? 0,001	-
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion (%)				

Moyenne (ET)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion	-57,4 p ? 0,001 vs véhicule	-50,0	-65,4 p ? 0,001 vs véhicule	-51,1
Lésions non-inflammatoires				
Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion				
Moyenne des Moindres Carrés (ET)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
Moyenne des Moindres Carrés Différence par rapport au véhicule (IC 95 %)	-4,1 (-6,6 ; -1,7) p = 0,001	-	-5,0 (-6,8 ; -3,3) p ? 0,001	-
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion (%)				
Moyenne (ET)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Moyenne en pourcentage du changement par rapport à l'inclusion	-49,1 p ? 0,001 vs véhicule	-40,3	-55,2 p ? 0,001 vs véhicule	-45,1

Population pédiatrique

Groupe d'âge de 9 à 11 ans : Dans les études de phase III, seulement 34 enfants au total de ce groupe d'âge ont été inclus - 19 d'entre eux dans l'étude 18251 et 15 dans l'étude 18252. Dans ce groupe d'âge, le nombre de patients était faible et l'efficacité n'a pas pu être démontrée.

Groupe d'âge de 12 à 17 ans : Dans les études de phase III, un total de 1128 enfants âgés de 12 à 17 ans souffrant d'acné vulgaire modérée ont été inclus : 573 d'entre eux dans l'étude 18251 et 555 enfants dans l'étude 18252.

Les taux de réussite IGA et PGA, la moyenne absolue et le pourcentage de diminution du nombre de lésions d'acné par rapport à l'inclusion après 12 semaines de traitement sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 5 Amélioration de l'acné faciale par Evaluations Globales de l'Investigateur et changement du nombre de lésions à la semaine 12 chez les 12 à 17 ans (population en intention de traiter ; imputation multiple).

Critères principaux d'efficacité	Etude 18251		Etude 18252	
	Crème AKLIEF (n= 304)	Crème véhicule (n=269)	Crème AKLIEF (n= 267)	Crème véhicule (n=288)
IGA Taux de succès (%) Amélioration d'au moins 2 grades et IGA de "Guéri" (0) ou "Presque Guéri" (1)	25,6	14,7	35,8	20,4

Critères principaux d'efficacité	Etude 18251		Etude 18252	
	Crème AKLIEF (n= 304)	Crème véhicule (n=269)	Crème AKLIEF (n= 267)	Crème véhicule (n=288)
Différence en pourcentage du taux de succès par rapport au véhicule (IC 95%)	10,9 (4,3 ; 17,6) p < 0,001	-	15,4 (7,9 ; 23,0) p < 0,001	-
Lésions Inflammatoires Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Différence moyenne par rapport au véhicule (IC 95%)	-3,8 (-6,5 ; -1,2) p < 0,001	-	-5,3 (-8,1 ; -2,6) p < 0,001	-
Lésions Non-inflammatoires Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Différence moyenne par rapport au véhicule (IC 95%)	-9,6 (-13,8 ; -5,4) p < 0,001	-	-11,0 (-15,2 ; -6,8) p < 0,001	-

Tableau 6 Amélioration de l'acné du tronc dans les évaluations globales du médecin et changement dans le nombre de lésions à la semaine 12 chez les 12 à 17 ans (population tronculaire en intention de traiter ; imputation multiple).

Critères secondaires	Etude 18251		Etude 18252	
	Crème AKLIEF (n= 302)	Crème véhicule (n=269)	Crème AKLIEF (n= 267)	Crème véhicule (n=288)
PGA Taux de Succès (%) Amélioration d'au moins 2 grades et PGA de "Guéri" (0) ou "Presque Guéri" (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Différence en pourcentage du taux de succès par rapport au véhicule (IC 95%)	10,8 (3,5 ; 18,1) p < 0,001	-	12,9 (5,0 ; 20,8) p < 0,001	-
Lésions Inflammatoires Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Différence moyenne par rapport au véhicule (IC 95%)	-3,4 (-6,3 ; -0,5) p < 0,001	-	-6,2 (-9,2 ; -3,3) p < 0,001	-

Critères secondaires	Etude 18251		Etude 18252	
	Crème AKLIEF (n= 302)	Crème véhicule (n=269)	Crème AKLIEF (n= 267)	Crème véhicule (n=288)
Lésions Non-inflammatoires Moyenne absolue du changement par rapport à l'inclusion	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Différence moyenne par rapport au véhicule (IC 95%)	-5,0 (-9,1 ; -0,8) p < 0,001	-	-5,7 (-9,1 ; -2,2) p < 0,001	-

Efficacité à long terme

Dans l'étude 3, une étude ouverte d'un an sur la sécurité sur 453 patients, âgés de 9 ans et plus, atteints d'acné vulgaire faciale et tronculaire modérée, la crème AKLIEF a démontré une amélioration clinique significative, avec des taux de réussite des IGA et PGA augmentant :

- de 26,6 % à la semaine 12 à 65,1 % à la semaine 52 pour le visage
- de 38,6 % à la semaine 12 à 66,9 % à la semaine 52 pour le tronc, respectivement.

Le succès des IGA et des PGA par le même patient augmentait de 22,0 % à la semaine 12 à 57,9 % à la semaine 52.

Étude START

L'effet de la crème Akliel sur les cicatrices d'acné pendant le traitement de l'acné vulgaire a été étudié dans l'étude START. L'étude START est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par véhicule avec comparaison intra-individuelle (moitié droite du visage versus moitié gauche du visage) évaluant le nombre de cicatrices atrophiques sur 24 semaines de traitement.

L'étude START incluait principalement des sujets ayant une acné modérée à l'inclusion (plus de 90 % des sujets avec un score IGA de 3). Les 121 sujets inclus dans l'étude présentaient des cicatrices d'acné atrophiques de gravité principalement légère à modérée, évaluées [par le score d'évaluation globale des cicatrices par l'investigateur](#) sur les deux hémifaces.

L'âge médian de tous les sujets était de 22 ans (avec un minimum de 17 ans et un maximum de 34 ans). La majorité des sujets (102 [84,3 %]) étaient des adultes (>18 ans), des femmes (88 [72,7 %] sujets), des caucasiens (97 [80,2 %]) et non hispaniques ou latinos (95 [78,5 %]).

Le critère principal d'efficacité était le changement absolu par rapport à l'inclusion du nombre total de cicatrices d'acné atrophiques par hémiface à la semaine 24. Le nombre total de cicatrices d'acné atrophiques a significativement diminué avec Akliel par rapport au véhicule (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Changement par rapport à l'inclusion du nombre total de cicatrices d'acné atrophiques à la semaine 24 en imputant les données manquantes à l'aide de l'imputation multiple sous l'hypothèse de données manquantes aléatoires (population ITT)

Akliel (N=121)	Véhicule (N=121)	Différence de traitement (N=121)
----------------	------------------	----------------------------------

Nombre moyen de cicatrices à l'inclusion	Changement moyen par rapport à l'inclusion	Nombre moyen de cicatrices à l'inclusion	Changement moyen par rapport à l'inclusion	Moyenne (SE, erreur standard) de la différence de changement par rapport à l'inclusion	Intervalle de confiance 95%	p-value (valeur-p)
11,4	-5,9	11,6	-2,7	-3,2 (0,60)	-4,4, -2,0	<0,0001

Les statistiques descriptives ont montré que le trifarotène a obtenu de meilleurs résultats numériques pour les cicatrices atrophiques de 2-4 mm par rapport à celles de plus de 4 mm.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du trifarotène de la crème AKLIEF a été évaluée chez des adultes et des enfants (10-17 ans) atteints d'acné vulgaire. Les patients ont été traités une fois par jour pendant 30 jours avec 2 grammes/jour d'AKLIEF sur le visage, les épaules, la poitrine et le haut du dos. Dans l'ensemble, les niveaux d'exposition systémique étaient faibles et semblables chez les adultes et les enfants.

Après 4 semaines de traitement, 7 des 19 (37 %) adultes avaient des concentrations plasmatiques quantifiables de trifarotène. La C_{max} s'étendait de sous la limite de quantification (LOQ <5 pg/mL) jusqu'à 10 pg/mL et l'ASC_{0-24h} s'étendait de 75 à 104 pg.h/mL.

Trois des dix-sept (18 %) enfants présentaient une exposition systémique quantifiable. La C_{max} s'étendait de sous la limite de quantification (LOQ <5 pg/mL) à 9 pg/mL et l'ASC_{0-24h} s'étendait de 89 à 106 pg.h/mL.

Les conditions de l'état d'équilibre ont été atteintes chez l'adulte et l'enfant après 2 semaines d'administration topique. Aucune accumulation de médicament n'est prévue avec une utilisation à long terme.

Distribution

Le trifarotène pénètre dans la peau avec une distribution exponentielle de la couche cornée à l'épiderme et au derme.

Une étude in vitro a démontré que le trifarotène se lie aux protéines plasmatiques à plus de 99,9 %. Aucune liaison significative du trifarotène aux érythrocytes n'a été observée.

Biotransformation

Des études in vitro utilisant des microsomes hépatiques humains et des enzymes CYP450 recombinantes ont montré que le trifarotène est principalement métabolisé par les CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 et dans une moindre mesure par CYP2B6.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Des études in vitro ont montré que la crème AKLIEF aux concentrations systémiques obtenues après administration topique n'inhibait pas les isoenzymes CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du CYP450, et n'induisait pas les CYP1A2, 2B6 ou 3A4.

Des études in vitro ont montré que la crème AKLIEF aux concentrations systémiques obtenues après administration topique n'inhibait ni les transporteurs d'influx MATE, OATP, OAT ou OCT, ni les transporteurs d'efflux BCRP, P-gP, BSEP ou MPR.

5.3. Données de sécurité préclinique

Note : Les multiples animaux des calculs de l'exposition systémique humaine ont été basés sur les comparaisons de l'aire sous la courbe (ASC) pour une dose topique humaine de 2 g de crème AKLIEF, appliquée une fois par jour.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicité par voie cutanée à doses répétées chez des miniporcs pendant une période allant jusqu'à 9 mois, l'exposition systémique au trifarotène était très faible, généralement inférieure à la limite de quantification. Il n'y a eu aucun effet systémique et la seule constatation notable a été une irritation réversible de la peau aux sites d'application.

Dans les études sur la reproduction animale, l'administration orale de trifarotène chez des rates et des lapines gravides pendant l'organogénèse s'est révélée tératogène et embryotoxique à des expositions (ASC) de 1614 à 18245 fois et de 800 à 4622 fois supérieures à celles observées chez les humains à la dose maximale recommandée (DMRH) de 2 g chez les humains.

Le trifarotène ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin à des expositions systémiques correspondant respectivement à 534 et 98 fois celles observées chez l'humain.

Le trifarotène n'a eu aucun effet sur le développement prénatal et postnatal chez les rats, jusqu'aux doses orales les plus élevées testées qui correspondaient à des expositions systémiques (ASC) de 595 à 1877 fois plus élevées que celles observées chez l'humain.

Le trifarotène n'a montré aucun effet indésirable sur la fertilité chez les rats exposés par voie orale à des doses d'environ 1754 (mâles) et 1877 (femelles) fois la dose de 2 g chez les humains. Cependant, après administration orale à des chiens, la dégénérescence des cellules germinales avec des cellules germinales pyknotiques/apoptotiques était évidente à partir de la dose la plus faible testée de 0,2 mg/kg/jour correspondant à une exposition systémique 1170 fois supérieure à celles observées chez les humains. Tous les animaux présentant ce résultat présentaient également une hypospermatogénèse et des débris dans les épидидymes. Les résultats n'étaient pas complètement rétablis après 8 semaines, ce qui suggère un effet prolongé et possiblement chronique. Comme ces effets ont également été observés à la dose la plus faible testée, la pertinence des résultats pour les doses plus faibles est inconnue.

Une étude sur l'administration orale chez les rats a montré que le trifarotène et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Allantoïne, simulgel 600 PHA (copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltaurate de sodium, isohexadécane, polysorbate 80, oléate de sorbitan), cyclométhicone, éthanol, phénoxyéthanol, propylène glycol (E1520), triglycérides à chaîne moyenne, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture : à utiliser dans les 6 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Tube :

5 g en tube blanc laminé en polyéthylène basse densité (PEBD)/Aluminium (Al)/polyéthylène haute densité (PEHD), à tête blanche en polyéthylène haute densité (PEHD), fermé par un bouchon blanc en polypropylène (PP).

- Récipient multi-dose avec système de fermeture sans entrée d'air :

15 g, 30 g, ou 75 g : flacon blanc sans entrée d'air en polypropylène (PP)/polyéthylène haute densité (PEHD) fermé avec une pompe blanche en polypropylène (PP) et un capuchon blanc en polypropylène (PP).

Présentation : 1 tube de 5 g ; 1 flacon de 15, 30 ou 75 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GALDERMA INTERNATIONAL

TOUR EUROPLAZA

20, AVENUE ANDRE PROTHIN - LA DEFENSE 4

92927 LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 021 8 0 : 15 g en flacon (PP/PEHD).

- 34009 302 021 9 7 : 30 g en flacon (PP/PEHD).

- 34009 302 022 0 3 : 75 g en flacon (PP/PEHD).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.