SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

H A L M E D
23 - 09 - 2026
O D O B R E N O

1. NAZIV LIJEKA

Aklief 50 mikrograma/g krema

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram kreme sadrži 50 mikrograma trifarotena.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedan gram kreme sadrži 300 mg propilenglikola (E1520), 50 mg etanola i 1,5 do 3 mg polisorbata 80 (E433).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.
Bijela i homogena krema.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aklief je indiciran za liječenje akni (*acne vulgaris)* na koži lica i/ili trupa u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih kad su prisutni brojni komedoni, papule i pustule.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Nanesite tanki sloj kreme Aklief na čistu i posušenu kožu zahvaćenih područja lica i/ili trupa jednom dnevno, navečer.
Preporučuje se da nakon tri mjeseca liječenja liječnik procijeni daljnje poboljšanje za bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe
Sigurnost i djelotvornost lijeka Aklief u gerijatrijskih bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Aklief nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Aklief u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

Samo za primjenu na koži.
Prije prve uporabe pumpice pripremite je za uporabu pritiskanjem prema dolje nekoliko puta dok ne izađe mala količina lijeka (najviše do 10 puta). Pumpica je sada spremna za uporabu.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Nanesite tanki sloj kreme Aklief na čistu i suhu kožu zahvaćenih područja lica (čelo, nos, brada i desni i lijevi obraz) i svih zahvaćenih područja trupa jednom dnevno, navečer:
- Jedan potisak pumpice trebao bi biti dovoljan za pokrivanje lica (odnosno čela, obraza, nosa i brade).
- Dva potiska pumpice trebala bi biti dovoljna za pokrivanje gornjeg dijela trupa (odnosno dohvatljivog gornjeg dijela leđa, ramena i prsa). Jedan dodatni potisak pumpice može se koristiti za srednji i donji dio leđa ako su prisutne akne.

Bolesnike treba uputiti da spriječe dodir kreme s očima, kapcima, usnama i sluznicama te da peru svoje ruke nakon nanošenja lijeka.

Preporučuje se primjena hidracijskog proizvoda prema potrebi od početka liječenja ostavljajući dovoljno vremena prije i nakon nanošenja kreme Aklief da se koža osuši.

4.3. Kontraindikacije

- Trudnoća (vidjeti dio 4.6.)
- Žene koje planiraju trudnoću
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prilikom primjene kreme Aklief može se pojaviti eritem, ljuštenje, suhoća i žarenje/pečenje (vidjeti dio 4.8.). Kako bi se ublažio rizik od takvih reakcija, bolesnike treba uputiti da koriste hidracijski proizvod od početka liječenja te, ako je potrebno, smanjiti učestalost nanošenja kreme Aklief ili privremeno prestati s primjenom. Unatoč mjerama za ublažavanje, ako teške reakcije potraju, liječenje se može prekinuti.

Lijek se ne smije primjenjivati na porezotinama, ogrebotinama, koži s ekcemima ili opeklinama od sunca.

Kao i kod drugih retinoida treba izbjegavati „depilaciju voskom“ kao metodu depilacije na koži tretiranoj kremom Aklief.

Ako dođe do reakcije koja upućuje na osjetljivost na bilo koju sastavnicu lijeka, treba prekinuti s primjenom kreme Aklief. Potreban je oprez ako se istodobno s lijekom koriste kozmetika ili lijekovi protiv akni s učinkom ljuštenja, nadraživanja ili isušivanja jer mogu izazvati dodatno nadraživanje.

Aklief ne smije doći u dodir s očima, kapcima, usnama ili sluznicama. Ako lijek slučajno uđe u oko, odmah ga i obilno isperite mlakom vodom.

Tijekom liječenja treba izbjegavati prekomjerno izlaganje sunčevoj svjetlosti, uključujući UV lampe ili fototerapiju. Kad se izlaganje ne može izbjeći, preporučuje se uporaba vodootpornih proizvoda za zaštitu od širokog spektra sunčevog zračenja s faktorom zaštite od sunca (SPF) od najmanje 30 i zaštitne odjeće na tretiranim područjima.

Pomoćne tvari
Ovaj lijek sadrži propilenglikol (E1520) koji može nadražiti kožu.
Aklief sadrži 50 mg alkohola (etanola) u svakom gramu, što odgovara 5 % w/w. Može izazvati osjećaj pečenja na oštećenoj koži.
Ovaj lijek također sadrži polisorbat 80 (E433) koji može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak kreme Aklief na druge lijekove

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Kliničko ispitivanje interakcije lijeka s drugim lijekovima upućuje na to da topikalna primjena trifarotena nije utjecala na cirkulirajuće koncentracije hormonskih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrel) koji se uzimaju oralno.

Učinak drugih lijekova na kremu Aklief
Nisu provedena klinička ispitivanja interakcije lijeka s drugim lijekovima kako bi se procijenili učinci drugih lijekova na sistemske razine trifarotena (vidjeti dio 5.2.).
Nema podataka o *farmakodinamičkom* potencijalu interakcije trifarotena. Potreban je oprez ako se istodobno s lijekom koriste kozmetika ili lijekovi protiv akni s učinkom ljuštenja, nadraživanja ili isušivanja jer mogu izazvati dodatno nadraživanje (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Retinoidi koji se uzimaju oralno povezani su s kongenitalnim abnormalnostima. Kad se koriste u skladu s propisanim informacijama, općenito se pretpostavlja da lokalno primijenjeni retinoidi rezultiraju niskom sistemskom izloženošću zbog minimalne apsorpcije kroz kožu. Međutim, mogu postojati pojedinačni čimbenici (npr. oštećena kožna barijera, prekomjerna primjena) koji doprinose povećanoj sistemskoj izloženosti.

Trudnoća
Aklief je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3.) tijekom trudnoće ili u žena koje planiraju trudnoću.
Ispitivanja na životinjama s trifarotenom nakon oralne primjene upućuju na reproduktivnu toksičnost pri velikoj sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 5.3.).
Ako se lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok uzima ovaj lijek, liječenje treba prekinuti.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se trifaroten ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.
Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci upućuju na to da se u životinja trifaroten/metaboliti izlučuju u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3.).
Rizik za dojenče ne može se isključiti.
Mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije lijekom Aklief uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist terapije za majku.
Da bi se izbjegao rizik od gutanja i/ili kontaktne izloženosti dojenčeta, dojilje ne smiju primjenjivati kremu s trifarotenom na prsa ili područje dojki.

Plodnost
S lijekom Aklief nisu provedena ispitivanja plodnosti u ljudi.
Ispitivanja reprodukcije u štakora oralnom primjenom nisu upućivala ni na kakav učinak na plodnost.
Međutim, nakon oralne primjene u pasa primijećena je *degeneracija zametnih stanica*, vidjeti dio 5.3.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aklief ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Lokalne kožne reakcije (poput eritema, ljuštenja, suhoće i žarenja/pečenja) prikupljene su odvojeno od drugih nuspojava kao mjera lokalne podnošljivosti. Te su kožne reakcije vrlo česte i blagog intenziteta na licu za do 39 %, umjerenog intenziteta za do 29,7 % odnosno teškog intenziteta za do 6,2 % bolesnika. Na trupu je do 32,9 % bolesnika imalo blage, 18,9 % umjerene odnosno 5,2 % teške reakcije. Maksimalna težina tipično se javljala u 1. tjednu za lice te u 2. do 4. tjednu za trup, a smanjivala se nastavkom primjene lijeka (vidjeti dio 4.4.).

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

„Najčešće“ prijavljene nuspojave kako su opisane u nastavku u tablici 1 su nadražaj na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene i opekline od sunca, koje se pojavljuju u 1,2 % do 6,5 % bolesnika liječenih kremom Aklief u kliničkim ispitivanjima.

Tablični prikaz nuspojava:
Nuspojave zabilježene u 12-tjednim vehikulumom kontroliranim ispitivanjima faze 3 na 1220 bolesnika liječenih kremom Aklief (i kod kojih stopa za kremu Aklief premašuje stopu za vehikulum) prikazane su u tablici 1.
Nuspojave su razvrstane prema organskom sustavu i učestalosti pridržavajući se sljedećih pravila: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), manje često (≥ 1/1000 do < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave

Organski sustav	**Učestalost**	**Nuspojave**
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Nadražaj na mjestu primjene Svrbež na mjestu primjene
	Manje često	Bol na mjestu primjene Suhoća na mjestu primjene Promjena boje na mjestu primjene Erozija na mjestu primjene Osip na mjestu primjene Oticanje na mjestu primjene
	Rijetko	Eritem na mjestu primjene Koprivnjača na mjestu primjene Mjehurići na mjestu primjene
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Opekline od sunca
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Nadražaj kože Akne Alergijski dermatitis Eritem
	Rijetko	Asteatotični ekcem Seboroični dermatitis Osjećaj pečenja kože Pukotine na koži Hiperpigmentacija kože
Poremećaji oka	Rijetko	Ljuštenje kapaka Edem kapaka
Poremećaji probavnog sustava	Rijetko	Heilitis
Krvnožilni poremećaji	Rijetko	Naleti crvenila

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Aklief je samo za primjenu na koži jednom dnevno.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Ako se lijek primjenjuje prekomjerno, neće se postići brži ili bolji rezultati te može doći do izrazitog crvenila, ljuštenja ili nelagode na koži. U tom slučaju prekinite primjenu i pričekajte da se koža oporavi.

U slučaju slučajnog gutanja potrebno je poduzeti odgovarajuće simptomatske mjere. Kronična ingestija lijeka može dovesti do istih nuspojava kao i onih povezanih s prekomjernim oralnim unosom vitamina A.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: retinoidi za topikalnu primjenu kod akni, ATK oznaka: D10AD06.

Mehanizam djelovanja

Krema Aklief sadrži 50 mikrograma (µg/g) (w/w) trifarotena, koji je kemijski stabilan derivat terfenilne kiseline s retinoidnim djelovanjem. On je potentan RARγ agonist (γ-agonist receptora retinoidne kiseline), karakteriziran visokom specifičnošću za ovaj receptor u odnosu na RAR_{α} i RAR_{β} (50 odnosno 8 puta, bez djelovanja retinoidnog X receptora (RXR)).
Osim toga, trifaroten modulira retinoidne ciljne gene (diferencijacija i upalni procesi) u besmrtnim keratinocitima i rekonstruiranom epidermisu.

Farmakodinamički učinci

Pokazalo se da trifaroten, u modelu nosoroga-miša, ima izrazito komedolitičko djelovanje sa smanjenjem broja komedona i izrazito povećanom debljinom epidermisa. U ovom je modelu trifaroten pokazao isti komedolitički učinak kao i drugi poznati retinoidi, pri približno 10 puta nižoj dozi.

Trifaroten je također pokazao protuupalno i depigmentacijsko djelovanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Krema Aklief nanesena jednom dnevno navečer ocjenjivana je tijekom 12 tjedana u 2 randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa, vehikulumom kontrolirana ispitivanja identičnog dizajna u paralelnim skupinama. Provedena su na ukupno 2420 bolesnika u dobi od 9 godina i starijih, s umjerenim *acne vulgaris* na licu i trupu.

Težina akni procijenjena je s pomoću skale opće ocjene ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment, IGA*) u 5 točaka za lice i liječnikove opće ocjene (engl. *Physician's Global Assessment, PGA*) za trup, pri čemu su umjerene *acne vulgaris* definirane ocjenom 3 – umjerene (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2. Skale opće ocjene ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment, IGA*) i liječnikove opće ocjene (engl. *Physician's Global Assessment, PGA*)

0	Čisto	Čista koža bez upalnih ili neupalnih lezija.
1	Skoro čisto	Nekoliko raspršenih komedona i nekoliko malih papula.
2	Blago	Lako prepoznatljivo, zahvaćeno je manje od pola površine. Nešto komedona i nešto papula i pustula.
3	Umjereno	Zahvaćeno je više od pola površine. Puno komedona, papula i pustula. Jedan nodul može biti prisutan.
4	Teško	Zahvaćena je cijela površina. Prekriveno komedonima, brojne papule i

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

		pustule. Nekoliko nodula može biti prisutno.

Postojale su tri identične krajnje točke suprimarne djelotvornosti u oba pivotalna ispitivanja: 1) stopa uspješnosti na temelju IGA i PGA ishoda (postotak ispitanika „čisto“ i „skoro čisto“ i s najmanje 2 stupnja promjene u odnosu na početnu vrijednost) te apsolutna promjena i promjena u postotku u odnosu na početnu vrijednost u broju 2) upalnih i 3) neupalnih lezija u 12. tjednu.

Sveukupno su 87 % ispitanika bili bijelci, a 55 % žene. Trideset četiri (1,4 %) ispitanika bilo je u dobi od 9 do 11 godina, 1128 (47 %) ispitanika bilo je u dobi od 12 do 17 godina, a 1258 (52 %) ispitanika bilo je u dobi od 18 godina i stariji. Svi su bolesnici imali umjerene *acne vulgaris* na licu i 99 % na trupu. Ispitanici su kao početnu vrijednost imali između 7 i 200 (prosječno 36) upalnih lezija na licu te između 0 i 220 (prosječno 38) na trupu. Osim toga, ispitanici su imali 21 do 305 (prosječno 52) neupalnih lezija na licu i 0 do 260 (prosječno 46) na trupu.

IGA i PGA stope uspješnosti, apsolutna srednja vrijednost i smanjenje postotka broja lezija akni u odnosu na početnu vrijednost nakon 12 tjedana liječenja prikazani su u sljedećim tablicama:

Tablica 3. Poboljšanje akni na licu prilikom opće ocjene ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment, IGA*) i promjena u broju lezija u 12. tjednu (bolesnici predviđeni za liječenje; višestruka imputacija)

Primarne krajnje točke djelotvornosti	**Ispitivanje 18251**		**Ispitivanje 18252**	
	Krema AKLIEF	Vehikulum	Krema AKLIEF	Vehikulum
	N = 612	N = 596	N = 602	N = 610
IGA stopa uspješnosti (%) (poboljšanje za najmanje 2 stupnja i IGA od „Čisto“ (0) ili „Skoro čisto“ (1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Razlika u postotku u odnosu na vehikulum (95 % CI)	9,8 (4,8; 14,8) *p < 0,001*	-	16,6 (11,3; 22,0) *p < 0,001*	-
Upalne lezije Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost				
Srednja vrijednost (standardna pogreška), metodom najmanjih kvadrata	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
Srednja vrijednost razlike u odnosu na vehikulum (95 % CI), metodom najmanjih kvadrata	-3,6 (-4,9; -2,2) *p < 0,001*	-	-5,6 (-6,9; -4,3) *p < 0,001*	-
Srednja vrijednost promjene u postotku u odnosu na početnu vrijednost (%)				
Srednja vrijednost (standardna pogreška)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Srednja vrijednost promjene u postotku u odnosu na početnu vrijednost	-54,4 *p < 0,001 u odnosu na vehikulum*	-44,8	-66,2 *p < 0,001 u odnosu na vehikulum*	-51,2

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Primarne krajnje točke djelotvornosti	**Ispitivanje 18251**		**Ispitivanje 18252**	
	Krema AKLIEF	Vehikulum	Krema AKLIEF	Vehikulum
	N = 612	N = 596	N = 602	N = 610
Neupalne lezije **Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost**				
Srednja vrijednost (standardna pogreška), metodom najmanjih kvadrata	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
Srednja vrijednost razlike u odnosu na vehikulum (95 % CI), metodom najmanjih kvadrata	-7,1 (-9,4; -4,8) *p < 0,001*	-	-8,5 (-10,3; -6,6) *p < 0,001*	-
Srednja vrijednost promjene u postotku u odnosu na početnu vrijednost (%)				
Srednja vrijednost (standardna pogreška)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Srednja vrijednost promjene u postotku u odnosu na početnu vrijednost	-49,7 *p < 0,001 u odnosu na vehikulum*	-35,7	-57,7 *p < 0,001 u odnosu na vehikulum*	-43,9

Tablica 4. Poboljšanje akni na trupu prilikom liječnikove opće ocjene (engl. *Physician's Global Assessment, PGA*) i promjena u broju lezija u 12. tjednu (namjera liječenja; višestruka imputacija)

Sekundarne krajnje točke	**Ispitivanje 18251**		**Ispitivanje 18252**	
	Krema AKLIEF	Vehikulum	Krema AKLIEF	Vehikulum
	N = 600	N = 585	N = 598	N = 609
PGA stopa uspješnosti (%) (poboljšanje za najmanje 2 stupnja i PGA od „Čisto“ (0) ili „Skoro čisto“ (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Razlika u postotku u odnosu na vehikulum (95 % CI)	10,7 (5,4; 16,1) *p < 0,001*	-	12,7 (7,2; 18,2) *p < 0,001*	-
Upalne lezije **Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost**				
Srednja vrijednost (standardna pogreška), metodom najmanjih kvadrata	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
Srednja vrijednost razlike u odnosu na vehikulum (95 % CI), metodom najmanjih kvadrata	-2,5 (-4,0; -1,1) *p < 0,001*	-	-5,7 (-7,2; -4,2) *p < 0,001*	-
Srednja vrijednost promjene u postotku u odnosu na početnu vrijednost (%)				
Srednja vrijednost (standardna pogreška)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Srednja vrijednost promjene u postotku u odnosu na početnu vrijednost	-57,4 *p < 0,001 u odnosu na*	-50,0	-65,4 *p < 0,001 u odnosu na*	-51,1

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Sekundarne krajnje točke	**Ispitivanje 18251**		**Ispitivanje 18252**	
	Krema AKLIEF	Vehikulum	Krema AKLIEF	Vehikulum
	N = 600	N = 585	N = 598	N = 609
	vehikulum		*vehikulum*	
Neupalne lezije **Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost**				
Srednja vrijednost (standardna pogreška), metodom najmanjih kvadrata	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
Srednja vrijednost razlike u odnosu na vehikulum (95 % CI), metodom najmanjih kvadrata	-4,1 (-6,6; -1,7) *p = 0,001*	-	-5,0 (-6,8; -3,3) *p < 0,001*	-
Srednja vrijednost promjene u postotku u odnosu na početnu vrijednost (%)				
Srednja vrijednost (standardna pogreška)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Srednja vrijednost promjene u postotku u odnosu na početnu vrijednost	-49,1 *p < 0,001 u odnosu na vehikulum*	-40,3	-55,2 *p < 0,001 u odnosu na vehikulum*	-45,1

Pedijatrijska populacija

Dobna skupina od 9 do 11 godina: u ispitivanjima faze 3 bilo je uključeno ukupno samo 34 djece ove dobne skupine – 19 od njih u ispitivanju 18251 i 15 u ispitivanju 18252. U ovoj dobnoj skupini broj bolesnika bio je nizak i nije se mogla dokazati djelotvornost.

Dobna skupina od 12 do 17 godina: u ispitivanjima faze 3 bilo je uključeno ukupno 1128 djece u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim *acne vulgaris*: 573 od njih u ispitivanju 18251 i 555 djece u ispitivanju 18252.
IGA i PGA stope uspješnosti, apsolutna srednja vrijednost i smanjenje postotka broja lezija akni u odnosu na početnu vrijednost nakon 12 tjedana liječenja prikazani su u sljedećim tablicama:

Tablica 5. Poboljšanje akni na licu prilikom opće ocjene ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment, IGA*) i promjena u broju lezija u 12. tjednu u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (bolesnici predviđeni za liječenje; višestruka imputacija)

Primarne krajnje točke djelotvornosti	**Ispitivanje 18251**		**Ispitivanje 18252**	
	Krema AKLIEF	Vehikulum	Krema AKLIEF	Vehikulum
	(n = 304)	(n = 269)	(n = 267)	(n = 288)
IGA stopa uspješnosti (%) **Poboljšanje za najmanje 2 stupnja i IGA od „Čisto“ (0) ili „Skoro čisto“ (1)**	25,6	14,7	35,8	20,4
Razlika u postotku kod stope uspješnosti u odnosu na vehikulum (95 % CI)	10,9 (4,3; 17,6) *p < 0,001*	-	15,4 (7,9; 23,0) *p < 0,001*	-
Upalne lezije **Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu**	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Primarne krajnje točke djelotvornosti	**Ispitivanje 18251**		**Ispitivanje 18252**	
	Krema AKLIEF	Vehikulum	Krema AKLIEF	Vehikulum
	(n = 304)	(n = 269)	(n = 267)	(n = 288)
vrijednost				
Srednja vrijednost razlike u odnosu na vehikulum (95 % CI)	-3,8 (-6,5; -1,2) *p < 0,001*	-	-5,3 (-8,1; -2,6) *p < 0,001*	-
Neupalne lezije **Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost**	- 26,5	- 16,8	- 33,8	- 22,8
Srednja vrijednost razlike u odnosu na vehikulum (95 % CI)	-9,6 (-13,8; -5,4) *p < 0,001*	-	-11,0 (-15,2; -6,8) *p < 0,001*	-

Tablica 6. Poboljšanje akni na licu prilikom liječnikove opće ocjene (engl. *Physician's Global Assessment, PGA*) i promjena u broju lezija u 12. tjednu u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (bolesnici predviđeni za liječenje; višestruka imputacija)

Sekundarne krajnje točke	**Ispitivanje 18251**		**Ispitivanje 18252**	
	Krema AKLIEF	Vehikulum	Krema AKLIEF	Vehikulum
	(n = 302)	(n = 269)	(n = 267)	(n = 288)
PGA stopa uspješnosti (%) **Poboljšanje za najmanje 2 stupnja i PGA od „Čisto“ (0) ili „Skoro čisto“ (1)**	31,8	21,0	38,7	25,8
Razlika u postotku kod stope uspješnosti u odnosu na vehikulum (95 % CI)	10,8 (3,5; 18,1) *p < 0,001*	-	12,9 (5,0; 20,8) *p < 0,001*	-
Upalne lezije **Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost**	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Srednja vrijednost razlike u odnosu na vehikulum (95 % CI)	-3,4 (-6,3; -0,5) *p < 0,001*	-	-6,2 (-9,2; -3,3) *p < 0,001*	-
Neupalne lezije **Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost**	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Srednja vrijednost razlike u odnosu na vehikulum (95 % CI)	-5,0 (-9,1; -0,8) *p < 0,001*	-	-5,7 (-9,1; -2,2) *p < 0,001*	-

Dugoročna djelotvornost

U **Ispitivanju 3**, jednogodišnjem otvorenom ispitivanju sigurnosti na 453 bolesnika, u dobi od 9 godina i stariji, s umjerenim *acne vulgaris* na licu i trupu, krema Aklief pokazala je klinički značajno poboljšanje s povećanjem IGA i PGA stope uspješnosti:

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

- s 26,6 % u 12. tjednu posjeta na 65,1 % u 52. tjednu posjeta za lice odnosno
- s 38,6 % u 12. tjednu posjeta na 66,9 % u 52. tjednu posjeta za trup.

IGA i PGA uspješnost postignuta kod istog ispitanika povećala se s 22,0 % u 12. tjednu na 57,9 % u 52. tjednu.

Ispitivanje START

U ispitivanju START istraživan je učinak kreme Aklief na ožiljke od akni tijekom liječenja *acne vulgaris*. Ispitivanje START je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, vehikulumom kontrolirano ispitivanje s intraindividualnom usporedbom (desna polovica lica u odnosu na lijevu polovicu lica) kojom se procjenjuje broj atrofičnih ožiljaka tijekom 24 tjedna liječenja.
Ispitivanje START sastojalo se uglavnom od ispitanika s umjerenim aknama na početku liječenja (preko 90 % ispitanika s IGA ocjenom 3). 121 ispitanik obuhvaćen ispitivanjem imao je atrofične ožiljke od akni uglavnom blage i umjerene težine prema općoj ocjeni ispitivača za ožiljke (engl. *Investigator Scar Global Assessment*) na obje polovice lica.
Prosječna dob svih ispitanika bila je 22 godine (s minimalnom dobi od 17 godina, a maksimalnom od 34 godine). Većina ispitanika (102 [84,3 %]) bili su odrasli (≥ 18 godina), žene (88 [72,7 %] ispitanika), bijelci (97 [80,2 %]) i ne-Hispanjolci/Latinoamerikanci (95 [78,5 %]).
Primarna krajnja točka djelotvornosti bila je apsolutna promjena u odnosu na početnu vrijednost u ukupnom broju atrofičnih ožiljaka od akni po polovici lica u 24. tjednu. Ukupan broj atrofičnih ožiljaka od akni značajno se smanjio s kremom Aklief u usporedbi s vehikulumom (vidjeti tablicu 7).

Tablica 7. Promjena u odnosu na početnu vrijednost u ukupnom broju atrofičnih ožiljaka od akni u 24. tjednu imputacijom nedostajućih podataka koristeći višestruku imputaciju pod pretpostavkom podataka koji slučajno nedostaju (engl. *Missing At Random*) (bolesnici predviđeni za liječenje)

Aklief (N = 121)		**Vehikulum (N = 121)**		**Razlika u liječenju (N = 121)**		
Srednja početna vrijednost u broju ožiljaka	**Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost**	**Srednja početna vrijednost u broju ožiljaka**	**Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost**	**Srednja vrijednost (standardna pogreška) razlike u promjeni u odnosu na početnu vrijednost**	**95 % interval pouzdanosti**	**p-vrijednost**
11,4	-5,9	11,6	-2,7	-3,2 (0,60)	-4,4; -2,0	< 0,0001

Deskriptivna statistika pokazala je da je trifaroten numerički bolje djelovao kod atrofičnih ožiljaka od 2 do 4 mm u usporedbi s atrofičnim ožiljcima > 4 mm.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija trifarotena iz kreme Aklief procjenjivana je u odraslih i pedijatrijskih (10 – 17 godina) ispitanika s *acne vulgaris*. Ispitanici su liječeni jednom dnevno 30 dana s 2 grama/dan kreme Aklief nanesene na lice, ramena, prsa i gornji dio leđa.
Sveukupno, razine sistemske izloženosti bile su niske i slične između odrasle i pedijatrijske populacije. Nakon 4 tjedna liječenja sedam od devetnaest (37 %) odraslih ispitanika imalo je mjerljive razine trifarotena u plazmi. C_{max} je bio u rasponu od ispod granice određivanja (engl. *limit of quantitation*) (LOQ < 5 pg/ml) do 10 pg/ml, a AUC_{0-24h} u rasponu od 75 do 104 pg.hr/ml.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Tri od sedamnaest (18 %) pedijatrijskih ispitanika imalo je mjerljivu sistemsku izloženost. C_{max} je bio u rasponu od ispod granice određivanja (LOQ < 5 pg/ml) do 9 pg/ml, a AUC_{0-24h} u rasponu od 89 do 106 pg.hr/ml.
Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je i u odraslih i u pedijatrijskih ispitanika nakon 2 tjedna topikalne primjene. Pri dugoročnoj primjeni ne očekuje se akumulacija lijeka.

Distribucija
Trifaroten prodire u kožu eksponencijalnom distribucijom od *stratum corneum* do epidermisa i dermisa.
In vitro ispitivanje pokazalo je da je trifaroten vezan za proteine plazme za više od 99,9 %. Nije uočeno značajno vezivanje trifarotena za eritrocite.

Biotransformacija
In vitro ispitivanja koja koriste humane jetrene mikrosome i rekombinantne CYP450 enzime upućuju na to da se trifaroten primarno metabolizira s pomoću CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8, a u manjoj mjeri s pomoću CYP2B6.

Potencijal za farmakokinetičke interakcije lijeka
In vitro ispitivanja pokazuju da krema Aklief u koncentracijama postignutim sistemski nakon topikalne primjene nije inhibirala CYP450 izoenzime CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 te nije inducirala CYP1A2, 2B6 ili 3A4.
In vitro ispitivanja pokazuju da krema Aklief u koncentracijama postignutim sistemski nakon topikalne primjene nije inhibirala ni MATE, OATP, OAT ili OCT prijenosnike pohrane ni BCRP, PgP, BSEP ili MPR prijenosnike istjecanja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Napomena: izračuni izloženosti u životinja pri dozama višim od sistemske izloženosti u ljudi temeljeni su na usporedbama površine ispod krivulje (engl. *Area Under the Curve, AUC*) za topikalnu dozu u ljudi od 2 g kreme Aklief, primijenjenu jednom dnevno.

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala.

U ispitivanjima dermalne toksičnosti do 9 mjeseci pri ponovljenim dozama na patuljastim svinjama, sistemska je izloženost trifarotenu bila vrlo niska, općenito ispod granice određivanja. Nije bilo sistemskih učinaka, a jedino značajno otkriće bio je reverzibilni nadražaj kože na mjestima primjene.
U ispitivanjima reprodukcije na životinjama oralna primjena trifarotena u gravidnih štakora i kunića tijekom organogeneze bila je teratogena i embriotoksična pri izloženostima (AUC) koje su bile 1614 do 18 245 puta i 800 do 4622 puta više od onih zapaženih u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *maximum recommended human dose, MRHD*) od 2 g.

Trifaroten nije bio teratogen u štakora i kunića pri sistemskim izloženostima koje odgovaraju 534 odnosno 98 puta višim od onih zapaženih u ljudi.
Trifaroten nije imao učinaka na pre- i postnatalni razvoj u štakora do najviših ispitanih oralnih doza koje su odgovarale sistemskim izloženostima (AUC) 595 do 1877 puta višim od onih zapaženih u ljudi.
Trifaroten nije imao štetne učinke na plodnost u štakora kad se oralno primjenjuje pri izloženostima od približno 1754 (mužjaci) i 1877 (ženke) puta višim od doze od 2 g u ljudi. Međutim, nakon oralne primjene na psima, degeneracija zametnih stanica s piknotičnim/apoptotskim zametnim stanicama bila je očita iz najniže ispitane doze od 0,2 mg/kg/dan, što odgovara sistemskoj izloženosti 1170 puta višoj od one zapažene u ljudi. Sve životinje s ovim otkrićem također su imale hipospermatogenezu i debris u epididimidima. Otkrića se nisu u potpunosti vratila u prvobitno stanje nakon 8 tjedana, što upućuje na produljeni i vjerojatno kronični učinak. Budući da su ti učinci zapaženi i pri najnižoj ispitanoj dozi, važnost otkrića za niže doze nije poznata.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Oralno ispitivanje na štakorima pokazuje da se trifaroten i/ili povezani metaboliti izlučuju u majčino mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Alantoin
Simulgel 600 PHA (kopolimer akrilamida i natrijevog akriloildimetiltaurata, izoheksadekan, polisorbat 80 (E433), sorbitanoleat)
Ciklometikon
Etanol
Fenoksietanol
Propilenglikol (E1520)
Trigliceridi, srednje duljine lanca
Voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.
Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti u roku od 6 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne mjere čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tuba
5 g
Bijele laminirane tube od polietilena niske gustoće (LDPE) / aluminija (Al) / polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim navojem od polietilena visoke gustoće (HDPE) i bijelim zatvaračem od polipropilena (PP).

Višedozni spremnik s bezračnom pumpicom
15 g, 30 g, 75 g
Bijela bezračna bočica od polipropilena (PP) / polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena bijelom pumpicom od polipropilena (PP) i bijelom kapicom od polipropilena (PP).

Veličine pakiranja: 1 tuba od 5 g, 1 bočica od 15, 30 ili 75 g.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galderma International

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO

Tour Europlaza, La Défense 4
20 avenue André Prothin
92 927 La Défense cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-888420870

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. listopada 2021.
Datum obnove odobrenja: 26. studenoga 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. kolovoza 2026.

HALMED
23 - 09 - 2026
ODOBRENO