

GALDERMA

Aklief[®]
(trifaroteno)

CREME 50 mcg/g

Galderma Brasil Ltda.

AKLIEF®

trifaroteno

APRESENTAÇÕES

Creme contendo 50 mcg/g de trifaroteno em frasco plástico de 30 g.

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada g de creme contém:

Trifaroteno 50 mcg

Excipientes q.s.p. 1 g

Excipientes: propilenoglicol, alantoína, triglicerídeos de cadeia média, fenoxietanol, ciclometicona, copolímero de acrilamida e acriloilmetiltaurato de sódio, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Aklief® é indicado para o tratamento tópico da acne vulgar nas regiões da face e/ou tronco na presença de comedões, pápulas e pústulas, em pacientes com 12 anos de idade ou mais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Aklief® aplicado uma vez por dia, à noite, foi avaliado para o tratamento de acne vulgar moderada no rosto e no tronco, em 2 estudos randomizados, multicêntricos, de grupos paralelos, duplo-cegos, controlados por veículo de desenho idêntico (Estudos 18251 e 18252). Os testes foram realizados em um total de 2420 pacientes com 9 anos de idade ou mais, que foram tratados por 12 semanas com **Aklief®** (1214 pacientes) ou Veículo (1206 pacientes). Os pacientes foram orientados a usar um hidratante conforme desejado, permitindo um intervalo de aproximadamente 1 hora antes ou depois da aplicação do tratamento do estudo.

A gravidade da acne foi avaliada usando a escala de 5 pontos da Avaliação Global pelo Investigador (IGA) para o rosto e a Avaliação Global pelo Médico (PGA) para o tronco, com acne vulgar moderada definida como uma pontuação de Grau 3 (Tabela 1).

Tabela 1 - Escalas de Avaliação Global pelo Investigador e Avaliação Global pelo Médico

0	Limpa	Pele limpa sem lesões inflamatórias ou não inflamatórias.
1	Quase Limpa	Alguns comedões espalhados e algumas pápulas pequenas.
2	Leve	Facilmente reconhecível; menos da metade da superfície está envolvida. Alguns comedões e algumas pápulas e pústulas.
3	Moderada	Mais da metade da superfície está envolvida. Muitos comedões, pápulas e pústulas. Pode estar presente um nódulo.
4	Grave	A superfície inteira está envolvida. Coberta com comedões, inúmeras pápulas e pústulas. Podem estar presentes alguns nódulos.

Em geral, 87% dos indivíduos eram caucasianos e 55% eram do sexo feminino. Trinta e quatro (1,4%) indivíduos tinham 9 a 11 anos de idade, 1128 (47%) indivíduos tinham 12 a 17 anos e 1258 (52%) indivíduos tinham 18 anos e mais de idade. Todos os pacientes tinham acne vulgar moderada no rosto e 99% no tronco. No período basal, os indivíduos tinham entre 7 e 200 (média de 36) lesões inflamatórias no rosto e entre 0 e 220 (média de 38) no tronco. Adicionalmente, os indivíduos tinham 21 a 305 (média de 52) lesões não inflamatórias no rosto e 0 a 260 (média de 46) no tronco.

O sucesso na escala IGA/PGA foi definido como: atingir uma pontuação de 0 (limpo) ou 1 (quase limpo) e pelo menos uma melhora de 2 graus em relação à linha de base. Os endpoints coprimários (avaliados na face) foram a porcentagem de indivíduos que obtiveram sucesso na escala IGA, a mudança absoluta média na contagem de lesões inflamatórias faciais em relação à linha de base e a mudança absoluta média na contagem de lesões não inflamatórias faciais em relação à linha de base, todos avaliados na Semana 12.

GALDERMA

Os endpoints co-secundários (avaliados no tronco) foram a porcentagem de indivíduos que obtiveram sucesso na escala PGA, a mudança absoluta média na contagem de lesões inflamatórias tronculares em relação à linha de base e a mudança absoluta média na contagem de lesões não inflamatórias tronculares em relação à linha de base, todos avaliados na Semana 12. Resultados de eficácia para acne no rosto e tronco após 12 semanas de tratamento estão apresentados nas tabelas a seguir:

Tabela 2 - Melhora da Acne Facial na Avaliação Global pelo Investigador e Mudança na Contagem de Lesões na Semana 12 (Intenção de Tratar; Imputação Múltipla)

Desfechos Primários de Eficácia	Estudo 18251		Estudo 18252	
	Aklief®	Creme veículo	Aklief®	Creme veículo
	N= 612	N= 596	N= 602	N=610
Taxa de Sucesso em IGA (%) (Melhora de pelo menos 2 graus e IGA de Pele “Limpa” (0) ou “Quase Limpa” (1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Diferença porcentual em relação ao veículo (IC de 95%)	9,8 (4,8, 14,8) <i>p < 0,001</i>	-	16,6 (11,3, 22,0) <i>p < 0,001</i>	-
Lesões inflamatórias				
Alteração absoluta média desde o período basal				
Média de LS (EP)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
Diferença Média de LS em relação ao veículo (IC de 95%)	-3,6 (-4,9, -2,2) <i>p < 0,001</i>	-	-5,6 (-6,9, -4,3) <i>p < 0,001</i>	-
Alteração porcentual média desde o período basal (%)				
Média (EP)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Alteração porcentual média desde o período basal	-54,4 <i>p < 0,001 vs. Veículo</i>	-44,8	-66,2 <i>p < 0,001 vs. Veículo</i>	-51,2
Lesões não inflamatórias				
Alteração absoluta média desde o período basal				
Média de LS (EP)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
Diferença média de LS em relação ao veículo (IC de 95%)	-7,1 (-9,4, -4,8) <i>p < 0,001</i>	-	-8,5 (-10,3, -6,6) <i>p < 0,001</i>	-
Alteração porcentual média desde o período basal (%)				
Média (EP)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Alteração porcentual média desde o período basal	-49,7 <i>p < 0,001 vs. Veículo</i>	-35,7	-57,7 <i>p < 0,001 vs. Veículo</i>	-43,9

Tabela 3 - Melhora da Acne no Tronco na Avaliação Global pelo Médico e Mudança na Contagem de Lesões na Semana 12 (Intenção de Tratar no Tronco, Imputação Múltipla)

Desfechos Secundários	Estudo 18251		Estudo 18252	
	Aklief®	Creme veículo	Aklief®	Creme veículo
	N= 600	N=585	N= 598	N=609
Taxa de Sucesso em PGA (%) (Melhora de pelo menos 2 graus e PGA de pele “limpa” (0) ou “quase limpa” (1))	35,7	25,0	42,6	29,9

GALDERMA

Desfechos Secundários	Estudo 18251		Estudo 18252	
	Aklief®	Creme veículo	Aklief®	Creme veículo
	N= 600	N=585	N= 598	N=609
Diferença porcentual em relação ao veículo (IC de 95%)	10,7 (5,4, 16,1) <i>p</i> < 0,001	-	12,7 (7,2, 18,2) <i>p</i> < 0,001	-
Lesões inflamatórias				
Alteração absoluta média desde o período basal				
Média de LS (EP)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
Diferença média de LS em relação ao veículo (IC de 95%)	-2,5 (-4,0, -1,1) <i>p</i> < 0,001	-	-5,7 (-7,2, -4,2) <i>p</i> < 0,001	-
Alteração porcentual média desde o período basal (%)				
Média (EP)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Alteração porcentual média desde o período basal	-57,4 <i>p</i> < 0,001 vs. Veículo	-50,0	-65,4 <i>p</i> < 0,001 vs. Veículo	-51,1
Lesões não inflamatórias				
Alteração absoluta média desde o período basal				
Média de LS (EP)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
Diferença média de LS em relação ao veículo (IC de 95%)	-4,1 (-6,6, -1,7) <i>p</i> = 0,001	-	-5,0 (-6,8, -3,3) <i>p</i> < 0,001	-
Alteração porcentual média desde o período basal (%)				
Média (EP)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Alteração porcentual média desde o período basal	-49,1 <i>p</i> < 0,001 vs. Veículo	-40,3	-55,2 <i>p</i> < 0,001 vs. Veículo	-45,1

População pediátrica

Grupo etário de 9 a 11 anos: Nos estudos de fase 3, apenas 34 crianças no total desse grupo etário foram incluídas - 19 no estudo 18251 e 15 no estudo 18252. Nesse grupo etário, o número de pacientes era baixo e a eficácia não pôde ser demonstrada.

Grupo etário de 12 a 17 anos: Nos estudos de fase 3, foi incluído um total de 1128 crianças de 12 a 17 anos de idade com acne vulgar moderada: 573 delas no estudo 18251 e 555 crianças no estudo 18252. As taxas de sucesso por IGA e PGA, a redução absoluta e porcentual médias na contagem de lesões da acne desde o período basal após 12 semanas de tratamento está apresentada nas tabelas a seguir:

Tabela 4 - Melhora da Acne Facial nas Avaliações Globais pelo Investigador e Mudança na Contagem de Lesões na Semana 12, em 12 a 17 anos de idade (População intenção de tratar, Imputação Múltipla)

Desfechos Primários de Eficácia	Estudo 18251		Estudo 18252	
	Aklief®	Creme veículo	Aklief®	Creme veículo
	(n= 304)	(n=269)	(n= 267)	(n=288)
Taxa de Sucesso em IGA (%)				
Melhora de pelo menos 2 graus e IGA de pele “limpa” (0) ou “quase limpa” (1)	25,6	14,7	35,8	20,4
Diferença porcentual na taxa de sucesso em relação ao veículo (IC de 95%)	10,9 (4,3, 17,6) <i>p</i> < 0,001	-	15,4 (7,9, 23,0) <i>p</i> < 0,001	-

Lesões inflamatórias				
Alteração absoluta média desde o período basal	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Diferença média em relação ao veículo (IC de 95%)	-3,8 (-6,5, -1,2) <i>p < 0,001</i>	-	-5,3 (-8,1, -2,6) <i>p < 0,001</i>	-
Lesões não inflamatórias				
Alteração absoluta média desde o período basal	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Diferença média em relação ao veículo (IC de 95%)	-9,6 (-13,8, -5,4) <i>p < 0,001</i>	-	-11,0 (-15,2, -6,8) <i>p < 0,001</i>	-

Tabela 5 – Melhora na acne do tronco nas Avaliações Globais pelo Médico e Mudança na contagem de lesões na Semana 12 em indivíduos de 12 a 17 anos de idade (População intenção de tratar para a região do tronco; Imputação Múltipla)

Desfechos Secundários	Estudo 18251		Estudo 18252	
	Aklief® (n= 302)	Creme veículo (n=269)	Aklief® (n= 267)	Creme veículo (n=288)
Taxa de Sucesso em PGA (%)				
Melhora de pelo menos 2 graus e PGA de pele “limpa” (0) ou “quase limpa” (1)	31,8	21,0	38,7	25,8
Diferença porcentual na taxa de sucesso em relação ao veículo (IC de 95%)	10,8 (3,5, 18,1) <i>p < 0,001</i>	-	12,9 (5,0, 20,8) <i>p < 0,001</i>	-
Lesões inflamatórias				
Alteração absoluta média desde o período basal	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Diferença média em relação ao veículo (IC de 95%)	-3,4 (-6,3, -0,5) <i>p < 0,001</i>	-	-6,2 (-9,2, -3,3) <i>p < 0,001</i>	-
Lesões não inflamatórias				
Alteração absoluta média desde o período basal	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Diferença média em relação ao veículo (IC de 95%)	-5,0 (-9,1, -0,8) <i>p < 0,001</i>	-	-5,7 (-9,1, -2,2) <i>p < 0,001</i>	-

Eficácia a longo prazo

No Estudo 18250, um estudo aberto, de segurança, de um ano com 453 pacientes a partir dos 9 anos de idade, com acne vulgar moderada no rosto e no tronco, o creme **Aklief®** demonstrou uma melhora clinicamente significativa com taxas de sucesso por IGA e PGA aumentando:

- de 26,6% na visita da Semana 12 para 65,1% na visita da Semana 52 para o rosto, e
- de 38,6% na visita da Semana 12 para 66,9% na visita da Semana 52 para o tronco, respectivamente.

O sucesso em IGA e PGA apresentado pelo mesmo indivíduo aumentou de 22,0% na Semana 12 para 57,9% na Semana 52.

Estudo START

O efeito do creme Aklief em cicatrizes de acne durante o tratamento de acne vulgar foi investigado no estudo START. Este foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por veículo usando comparação intraindividual (metade direita da face versus metade esquerda da face) investigando o risco de formação de cicatriz atrófica durante o tratamento de acne vulgar em indivíduos do sexo masculino e feminino com idades entre 17 e 37 anos (n=121). A elegibilidade do sujeito foi avaliada durante um período de triagem de 28 dias. Os sujeitos elegíveis completaram avaliações de base e foram randomizados (face esquerda versus face direita) para aplicar creme de trifaroteno e creme de veículo de trifaroteno durante um período de tratamento de 24 semanas, para uma comparação intraindividual de face dividida.

Em todos os 121 sujeitos, as características de base foram semelhantes em ambas as metades da face, com a gravidade da cicatriz de acne sendo principalmente leve e moderada de acordo com SGA (>80%) e todas (100%) lesões de acne classificadas por IGA como moderadas e graves.

A idade média de todos os indivíduos (N=121) foi de 22 anos, com um mínimo de 17 anos e um máximo de 34 anos. A maioria dos indivíduos (102 [84,3%]) tinha ≥ 18 anos. Os indivíduos eram predominantemente mulheres (88 [72,7%] indivíduos), brancos (97 [80,2%] indivíduos) e não hispânicos ou latinos (95 [78,5%] indivíduos).

O desfecho primário de eficácia foi a mudança absoluta da linha de base na contagem total de cicatrizes atróficas de acne por metade do rosto na Semana 24.

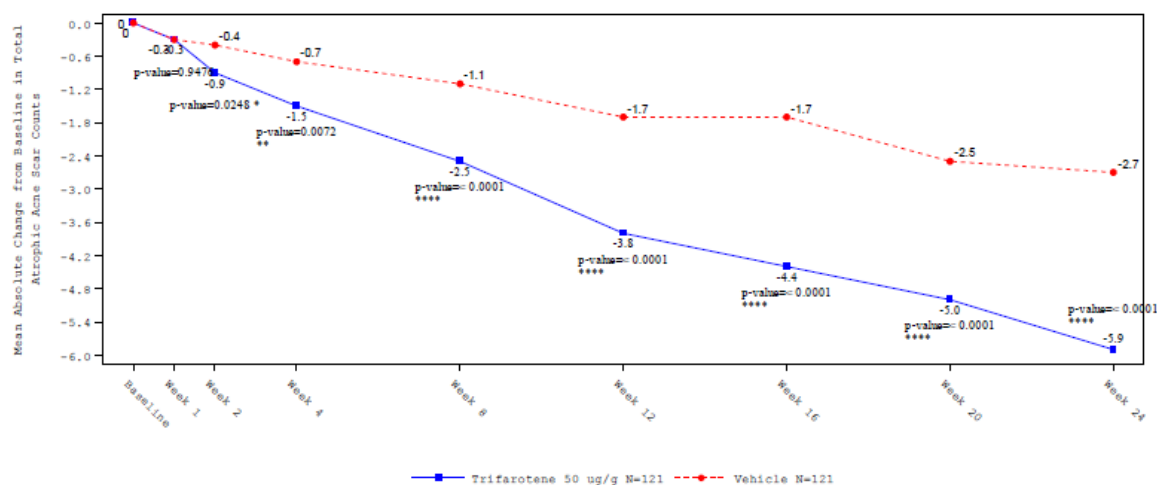
O estudo atingiu seu desfecho primário e desfecho secundário na contagem total de cicatrizes de acne. A análise do desfecho primário mostrou que a terapia medicamentosa reduziu o número total de cicatrizes atróficas de acne (ver Tabela 1).

Tabela 1: Mudança em relação à linha de base na contagem total de cicatrizes de acne atrófica na semana 24 pela imputação de dados ausentes usando imputação múltipla sob a suposição de ausentes aleatoriamente (população ITT)

Alteração da linha de base no total de cicatrizes atróficas de acne na semana 24 (ITT/MI sob MAR)	Aklief	Veículo	Diferença de tratamento	Intervalo de confiança 95%	Valor de p
Média (SE)	-5.9 (0.51)	-2.7 (0.37)	-3.2 (0.60)	-4.4, -2.0	<0.0001

A mudança absoluta nas contagens de cicatrizes atróficas de acne da linha de base até a semana 24 mostrou uma maior redução nas contagens de cicatrizes na área tratada com creme de trifaroteno em comparação com a área tratada com creme veículo (-5,9 vs. -2,7 contagens de cicatrizes), com uma diferença bilateral estatisticamente significativa de -3,2 (valor de p < 0,0001). Além disso, estatísticas descritivas mostraram que o trifaroteno teve um desempenho numericamente melhor em cicatrizes atróficas de 2-4 mm em comparação com cicatrizes atróficas de > 4 mm.

Figura 1: Gráficos de linha da mudança absoluta média em relação à linha de base nas contagens totais de cicatrizes atróficas de acne, imputando dados ausentes usando imputação múltipla sob a suposição de ausência aleatória (população ITT)



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Aklief® contém 50 microgramas (mcg/g) de trifaroteno, que é um derivado de ácido tertfenílico quimicamente estável com atividade semelhante à de retinóides. É um potente agonista RAR γ (agonista do receptor γ de ácido retinóide), caracterizado por sua alta especificidade a este receptor em relação a RAR α e RAR β [50 e 8 vezes, respectivamente, sem atividade do receptor X retinóide (RXR)].

Além disso, o trifaroteno modula genes alvo de retinóides (processos de diferenciação e inflamatórios) em queratinócitos imortalizados e epiderme reconstruída.

O trifaroteno demonstrou, no modelo de camundongo *Rhino*, acentuada atividade comedolítica com redução na contagem de comedões e acentuado aumento na espessura da epiderme. Neste modelo, o trifaroteno produziu o mesmo efeito comedolítico que outros retinóides conhecidos, com uma dose cerca de 10 vezes menor. O trifaroteno também demonstrou atividades anti-inflamatórias e despigmentadoras.

Farmacocinética

Absorção: A absorção de trifaroteno a partir de **Aklief**[®] foi avaliada em indivíduos adultos e pediátricos (10 a 17 anos) com acne vulgar. Os indivíduos foram tratados uma vez ao dia por 30 dias com 2 gramas/dia de **Aklief**[®] aplicado no rosto, ombros, tórax e parte superior das costas. Em geral, os níveis de exposição sistêmica foram baixos e semelhantes entre as populações adulta e pediátrica. Após 4 semanas de tratamento, sete dos dezoito (37%) indivíduos adultos apresentaram níveis plasmáticos quantificáveis de trifaroteno. A $C_{\text{máx}}$ variou abaixo do limite de quantificação (LOQ <5 pg/mL) a 10 pg/mL e a $AUC_{0-24\text{h}}$ variou de 75 a 104 pg.hr/mL. Três dos dezessete (18%) dos indivíduos pediátricos apresentaram exposição sistêmica quantificável. A $C_{\text{máx}}$ variou de abaixo do limite de quantificação (LOQ <5 pg/mL) a 9 pg/mL e a $AUC_{0-24\text{h}}$ variou de 89 a 106 pg.hr/mL. As condições no estado de equilíbrio foram atingidas em indivíduos adultos e pediátricos após 2 semanas de administração tópica. Não se espera acúmulo de drogas com o uso a longo prazo.

Distribuição: O trifaroteno penetra na pele com uma distribuição exponencial do estrato córneo para a epiderme e derme. Um estudo *in vitro* demonstrou que o trifaroteno está presente em mais de 99,9% ligado às proteínas plasmáticas. Não foi observada ligação significativa do trifaroteno aos eritrócitos.

Biotransformação: Estudos *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos e enzimas CYP450 recombinantes demonstraram que o trifaroteno é metabolizado principalmente por CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 e, em menor grau, por CYP2B6.

Interações farmacocinéticas potenciais: Estudos *in vitro* mostram que **Aklief**[®] nas concentrações obtidas sistemicamente após a administração tópica não inibiu as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) e não induziu CYP1A2, 2B6 ou 3A4. Estudos *in vitro* demonstraram que o creme **Aklief**[®] nas concentrações obtidas sistemicamente após a administração tópica não inibiu os transportadores de captação MATE, OATP, OAT ou OCT ou os transportadores de efluxo de BCRP, PgP, BSEP ou MPR.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Aklief[®] não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade ao princípio ativo ou aos componentes da fórmula.

Aklief[®] também é contraindicado na gravidez e para mulheres planejando engravidar.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

Atenção – Não use este medicamento sem consultar o seu médico, caso esteja grávida. Ele pode causar problemas ao feto. Categoria de risco na gravidez: C.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não aplicar **Aklief**[®] sobre a pele machucada (cortes e arranhões), sobre a pele eczematosa ou sobre a pele com queimadura solar. O uso de ceras depilatórias deve ser evitado durante o tratamento com **Aklief**[®].

Reações como eritema, descamação, ressecamento da pele e queimadura podem acontecer. Para minimizar o surgimento destas reações, pode-se utilizar hidratantes não-comedogênicos desde o início do tratamento, reduzir a frequência das aplicações (por exemplo: usar em dias alternados) ou interromper o uso do medicamento temporária ou definitivamente. Se as reações persistirem, o médico deve avaliar a possibilidade de interromper do tratamento.

Se ocorrer hipersensibilidade a algum componente da formulação, deve-se interromper o uso de **Aklief**[®].

Durante o tratamento com **Aklief**[®] deve-se ter cautela com o uso concomitante de higienizadores abrasivos, produtos irritantes ou com efeito secante pois podem produzir efeitos irritantes adicionais.

Evitar o contato do produto com os olhos, pálpebras, boca, vincos do nariz e membranas mucosas. Em caso de contato com os olhos, enxaguar imediatamente e abundantemente com água morna.

GALDERMA

A exposição à luz solar e irradiação UV artificial, incluindo lâmpadas de bronzamento deve ser minimizada durante a utilização de **Aklief®**. O uso de protetores solares (com FPS 30 ou maior) e roupas protetoras sobre as áreas tratadas deve ser recomendado quando a exposição não puder ser evitada.

Gravidez: Não utilizar **Aklief®** em caso de gravidez ou se a paciente estiver considerando ficar grávida. Se for descoberto que a paciente está grávida durante o tratamento, interromper o uso do medicamento. Estudos em animais com trifaroteno administrado por via oral demonstraram toxicidade reprodutiva em alta exposição sistêmica. Em estudos de reprodução animal, doses orais de trifaroteno administradas a ratas e coelhas prenhes durante a organogênese que resultaram em exposições sistêmicas mais de 800 vezes a exposição sistêmica na dose máxima humana recomendada (DMRH) do creme **Aklief®** resultaram em efeitos fetais adversos, incluindo mortes fetais e malformações externas, viscerais e esqueléticas.

Atenção – Não use este medicamento sem consultar o seu médico, caso esteja grávida. Ele pode causar problemas ao feto. Categoria de risco na gravidez: C.

Lactação: Se a paciente estiver amamentando, devem ser avaliados os riscos e benefícios de usar este medicamento durante a amamentação. Não há dados sobre a presença de trifaroteno no leite humano, os efeitos no lactente ou os efeitos na produção de leite. Em estudos com animais, o trifaroteno estava presente no leite de ratos com administração oral do medicamento. Quando um medicamento está presente no leite animal, é provável que o medicamento esteja presente no leite humano. É possível que a administração tópica de grandes quantidades de trifaroteno possa resultar em absorção sistêmica suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite humano. Para minimizar a exposição potencial através do leite materno, orientar a utilização de **Aklief®** na menor área da pele e pela menor duração possível durante a amamentação. **Aklief®** não deve ser aplicado diretamente no mamilo e na aréola, a fim de evitar a exposição direta ao bebê.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade: Não foram realizados estudos relacionados à fertilidade humana com **Aklief®**. Nenhum efeito do trifaroteno sobre a fertilidade foi encontrado em ratos em estudos reprodutivos de administração oral. Após administração oral em cães, foram observadas descobertas de degeneração de células germinativas em doses que resultaram em exposições sistêmicas 1170 vezes maiores que as de humanos no DMRH (dose máxima humana recomendada) do creme **Aklief®**.

Pacientes com deficiência da função hepática ou renal: Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Uso em idosos: Não foram realizados estudos com população maior de 65 anos de idade.

Uso pediátrico: A segurança e eficácia de **Aklief®** não foi estudada em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

Habilidade de conduzir veículos e operar máquinas: Não se espera que **Aklief®** afete a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Informações sobre componentes da fórmula: Este medicamento contém propilenoglicol (E1520) que pode causar irritação da pele. **Aklief®** também contém álcool (etanol), que pode causar sensação de queimação na pele danificada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso dermatológico de **Aklief®** não afeta a concentração circulante de contraceptivos hormonais (etinilestradiol e levonorgestrel) administrados por via oral.

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa para avaliar os efeitos de outros medicamentos nos níveis sistêmicos de trifaroteno.

Não se conhecem interações com o uso concomitante de **Aklief®** e outros medicamentos tópicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Após aberto, válido por 6 meses.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aklief® é um creme homogêneo de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Exclusivamente para uso dermatológico.

Aklief® deve ser aplicado sobre as áreas afetadas pela acne uma vez ao dia à noite sobre a pele limpa e seca. Deve-se aplicar uma camada fina do creme com a ponta dos dedos, evitando o contato com os olhos, pálpebras, lábios, vincos do nariz e mucosas. Após uso do produto, lavar as mãos para retirar o excesso de produto.

Orientação para administração do medicamento

Antes de pressionar o frasco do medicamento pela primeira vez, pressione o mesmo algumas vezes até que uma pequena quantidade do medicamento seja liberada (máximo 10 vezes). Após este procedimento, o dispositivo está pronto para ser utilizado.

Um acionamento é suficiente para cobrir a área do rosto (testa, bochechas, nariz e queixo). Dois acionamentos são suficientes para cobrir o tronco superior (parte alcançável das costas, ombros e peito). Um acionamento adicional pode ser necessário para as regiões mediana e inferior do tronco, em caso de presença de acne.

Em caso de irritação, deve-se recomendar ao paciente a aplicação de hidratantes não-comedogênicos, a redução da frequência das aplicações (por exemplo: em dias alternados), a suspensão temporária ou a descontinuação do seu uso por completo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Aklief® pode causar as seguintes reações adversas no local da aplicação:

Sistema corporal (MedDRA)	Frequência	Reação adversa
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Irritação da pele no local de aplicação; Prurido no local de aplicação;
	Incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Dor no local de aplicação; Pele seca no local de aplicação; Descoloração no local de aplicação; Erosão no local de aplicação; <i>Rash</i> cutâneo no local de aplicação; Inchaço no local de aplicação.
	Raras ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$)	Eritema no local de aplicação; Urticária no local de aplicação; Vesículas no local de aplicação.
Lesões, envenenamentos e complicações processuais	Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Queimadura solar.
Doenças da pele e tecido subcutâneo	Incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Irritação da pele; Acne; Dermatite alérgica; Eritema.
	Raras ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$)	Eczema esteatótico; Dermatite seborreica; Sensação de queimação na pele; Fissuras na pele; Hiperpigmentação da pele.
Desordem nos olhos	Raras ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$)	Esfoliação das pálpebras; Edema das pálpebras.
Distúrbios gastrointestinais	Raras ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$)	Queilite
Distúrbios vasculares	Raras ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$)	Rubor

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

A aplicação excessiva de **Aklief®** não produz resultados terapêuticos melhores ou mais rápidos. Se for utilizado em excesso, **Aklief®** pode causar vermelhidão, descamação ou irritação grave da pele. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido e deve-se aguardar a recuperação da pele.

Em caso de ingestão acidental, a menos que a quantidade ingerida seja pequena, deve ser instituída terapia sintomática e deve-se considerar método apropriado para esvaziamento gástrico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

GALDERMA

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2916.0206

Importado e registrado por:

Galderma Brasil Ltda.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 9 - Condomínio Tech Town

13186-904 - Hortolândia – SP

CNPJ 00.317.372/0001-46

Produzido por:

Laboratoires Galderma

Zone Industrielle de Montdésir

74540 Alby-sur-Chéran

França

Atendimento ao Consumidor ☎ 0800 0155 552

sac@galderma.com

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/12/2025.



GALDERMA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/01/2026	Gerado no momento do peticionamento	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2020	2874738/20-1	Registro de medicamento	08/12/2025	Todos	VP/VPS	Frasco 30g