**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g γέλη

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

1g γέλης περιέχει:

10mg (1% w/w) κλινδαμυκίνη ως φωσφορική κλινδαμυκίνη.

30mg (3% w/w) άνυδρο βενζοϋλικό υπεροξείδιο ως ένυδρο βενζοϋλικό υπεροξείδιο

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Γέλη.

Λευκή έως υποκίτρινη γέλη.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g ενδείκνυται για την τοπική θεραπεία της ήπιας έως μέτριας κοινής ακμής (acne vulgaris), ιδιαίτερα σε φλεγμονώδεις βλάβες, σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Μόνο για δερματική χρήση.

*Δοσολογία*

*Ενήλικες και Έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω)*

Η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g πρέπει να εφαρμόζεται μία φορά την ημέρα το βράδυ, σε ολόκληρη την πάσχουσα περιοχή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται ότι η υπερβολική εφαρμογή δεν θα βελτιώσει την αποτελεσματικότητα αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ερεθισμού του δέρματος. Εάν εμφανισθεί υπερβολική ξηρότητα ή ξεφλούδισμα, η συχνότητα της εφαρμογής θα πρέπει να μειωθεί ή η εφαρμογή να διακοπεί προσωρινά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g δεν έχει μελετηθεί για περισσότερο από 12 εβδομάδες σε κλινικές δοκιμές με κοινή ακμή. Η θεραπεία με γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εβδομάδες συνεχούς χρήσης.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, επομένως η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g δεν συνιστάται για χρήση σε αυτό τον πληθυσμό.

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν χρειάζονται ειδικές οδηγίες.

Τρόπος χορήγησης

Η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g πρέπει να εφαρμόζεται απαλά σε ένα λεπτό φίλμ μετά την πλύση με ένα ήπιο καθαριστικό και πλήρες στέγνωμα. Αν η γέλη δεν απλώνεται εύκολα στο δέρμα, έχει εφαρμοσθεί μεγάλη ποσότητα.

Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά την εφαρμογή.

**4.3 Αντενδείξεις**

Η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε:

- κλινδαμυκίνη

- λινκομυκίνη

- βενζοϋλικό υπεροξείδιο

- κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η επαφή με το στόμα, τους οφθαλμούς, τα χείλη, άλλες βλεννογόνες μεμβράνες ή περιοχές με ερεθισμένο ή σπασμένο δέρμα πρέπει να αποφεύγεται. Η εφαρμογή σε ευαίσθητες περιοχές του δέρματος πρέπει να γίνεται με προσοχή. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής ξεπλύνετε καλά με νερό.

Η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό περιοχικής εντερίτιδας ή ελκώδους κολίτιδας ή ιστορικό κολίτιδος εξ αντιβιοτικών.

Η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ατοπικούς ασθενείς στους οποίους μπορεί να εμφανιστεί επιπλέον ξηροδερμία.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας, θα παρατηρηθεί ένα αυξημένο ξεφλούδισμα και κοκκίνισμα στους περισσότερους ασθενείς. Ανάλογα με τη σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιήσουν μία μη φαγεσωρική κρέμα ενυδάτωσης, να μειώσουν παροδικά τη συχνότητα εφαρμογής της γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g ή να διακόψουν παροδικά τη χρήση. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί για δοσολογική συχνότητα χρήσης μικρότερη της μίας φοράς ημερησίως.

Η ταυτόχρονη τοπική θεραπεία κατά της ακμής θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, επειδή υπάρχει πιθανότητα να παρουσιαστεί αθροιστικός ερεθισμός, ο οποίος μερικές φορές μπορεί να είναι σοβαρός, ιδιαίτερα με τη χρήση παραγόντων απολέπισης, αποφολίδωσης, ή λείανσης.

Εάν παρατηρηθεί σοβαρός τοπικός ερεθισμός (π.χ σοβαρό ερύθημα, σοβαρή ξηρότητα και κνησμός, σοβαρό τσίμπημα/κάψιμο), η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g θα πρέπει να διακοπεί.

Καθώς το βενζοϋλικό υπεροξείδιο μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στο ηλιακό φως, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται λάμπες μαυρίσματος και η σκόπιμη ή παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο θα πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί το έντονο ηλιακό φως, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να χρησιμοποιούν αντηλιακό προϊόν και να φορούν προστατευτικά ρούχα.

Εάν ο ασθενής έχει ηλιακό έγκαυμα, αυτό πρέπει να αντιμετωπισθεί πριν τη χρήση γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g.

Αν εμφανιστεί παρατεταμένη ή σημαντική διάρροια ή ο ασθενής υποφέρει από κοιλιακές κράμπες, η θεραπεία με γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g πρέπει να διακοπεί αμέσως, καθώς τα συμπτώματα μπορεί να υποδηλώνουν κολίτιδα εξ αντιβιοτικών. Πρέπει να εφαρμοστούν κατάλληλες διαγνωστικές μέθοδοι, όπως ο προσδιορισμός του *Clostridium difficile* και της τοξίνης του και αν χρειαστεί κολονοσκόπηση και να επιλεγούν θεραπείες για την κολίτιδα.

Το προϊόν μπορεί να αλλοιώσει το χρώμα των μαλλιών ή των χρωματιστών υφασμάτων. Να αποφεύγεται η επαφή με τα μαλλιά, υφάσματα, έπιπλα ή χαλιά.

Αντοχή στην κλινδαμυκίνη

Οι ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό συστηματικής ή τοπικής χρήσης κλινδαμυκίνης ή ερυθρομυκίνης, είναι πιο πιθανό να έχουν αντιμικροβιακή αντοχή στο Propionibacterium acnes και στην εντερική χλωρίδα (βλέπε παράγραφο 5.1).

*Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα*

Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλα αντιβιοτικά όπως η λινκομυκίνη και η ερυθρομυκίνη μπορεί να εμφανισθεί όταν χρησιμοποιείται μονοθεραπεία αντιβιοτικών (βλέπε παράγραφο 4.5).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί επισήμως μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με τη γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g.

Η ταυτόχρονη χρήση τοπικών αντιβιοτικών, φαρμακευτικών ή αποφολιδωτικών σαπώνων και καθαριστικών υγρών, σαπώνων και καλλυντικών που έχουν ισχυρές ξηραντικές ιδιότητες και προϊόντων με υψηλές συγκεντρώσεις αλκοόλης και/ή στυπτικών πρέπει να γίνεται με προσοχή, γιατί μπορεί να εμφανισθεί αθροιστική ερεθιστική επίδραση.

Η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με προϊόντα που περιέχουν ερυθρομυκίνη, λόγω πιθανού ανταγωνισμού με το συστατικό κλινδαμυκίνη.

Η κλινδαμυκίνη έχει δείξει ότι έχει ιδιότητες νευρομυϊκού αποκλεισμού που μπορεί να ενισχύουν τη δράση άλλων παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού. Επομένως χρειάζεται προσοχή με την συγχορήγηση.

Η ταυτόχρονη εφαρμογή γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g με τρετινοϊνη, ισοτρετινοϊνη και ταζαροτίνη πρέπει να αποφεύγεται, καθώς το βενζοϋλικό υπεροξείδιο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα τους και να αυξήσει τον ερεθισμό. Εάν απαιτείται συνδυασμένη θεραπεία, τα προϊόντα θα πρέπει να εφαρμόζονται σε διαφορετικές ώρες της ημέρας (π.χ το ένα πρωί και το άλλο βράδυ).

Η χρήση τοπικών παρασκευασμάτων που περιέχουν βενζοϋλικό υπεροξείδιο την ίδια ώρα με τοπικά προϊόντα που περιέχουν σουλφοναμίδη μπορεί να προκαλέσει την παροδική μεταβολή του χρώματος του δέρματος και του τριχώματος του προσώπου (κίτρινο/πορτοκαλί).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g σε έγκυες γυναίκες.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής/ανάπτυξης σε πειραματόζωα με γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g ή βενζοϋλικό υπεροξείδιο. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της κλινδαμυκίνης και του βενζοϋλικού υπεροξειδίου μόνων τους σε έγκυες γυναίκες. Δεδομένα από περιορισμένο αριθμό κυήσεων που εκτέθηκαν στην κλινδαμυκίνη κατά το πρώτο τρίμηνο, δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες της κλινδαμυκίνης στην κύηση ή στην υγεία του εμβρύου/νεογέννητου.

Μελέτες αναπαραγωγής, οι οποίες διενεργήθηκαν σε αρουραίους και ποντικούς με τη χρήση δόσεων κλινδαμυκίνης υποδορίως και από του στόματος, έδειξαν ότι δεν υπήρχαν στοιχεία μειωμένης γονιμότητας ή βλάβης στο έμβρυο που να οφείλονται στην κλινδαμυκίνη.

Η ασφάλεια της γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g κατά την κύηση σε ανθρώπους δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g, θα πρέπει να συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες, μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση κινδύνου/οφέλους από τον αρμόδιο γιατρό.

Γαλουχία

Η χρήση της γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g δεν έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Η διαδερμική απορρόφηση της κλινδαμυκίνης και του βενζοϋλικού υπεροξειδίου είναι χαμηλή, ωστόσο δεν είναι γνωστό εάν η κλινδαμυκίνη ή το βενζοϋλικό υπεροξείδιο εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα μετά από τη χρήση της γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g. Η κλινδαμυκίνη χορηγούμενη από του στόματος ή παρεντερικώς έχει αναφερθεί ότι αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Για αυτό το λόγο, η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το βρέφος.

Για την αποφυγή τυχαίας κατάποσης από το βρέφος, εάν η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται στην περιοχή του στήθους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δράση της γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g στη γονιμότητα του ανθρώπου.

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν εφαρμόζεται

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις (ADRs) συνοψίζονται παρακάτω για τη γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g ως συνδυασμός, περιλαμβανομένων κάθε επιπρόσθετων ADRs που έχουν αναφερθεί για τα επιμέρους τοπικά δραστικά συστατικά βενζοϋλικό υπεροξείδιο ή κλινδαμυκίνη είτε σε κλινικές μελέτες ή σε αυθόρμητες αναφορές. Οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις παρατίθενται ανά Kατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10); συχνές (≥1/100 έως <1/10); όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100); και μη γνωστές (δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| MedDRA SOC | Πολύ συχνές | Συχνές | Όχι συχνές3 | Μη γνωστές2 |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  |  |  | Αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένης της υπερευαισθησίας και αναφυλαξία; |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος |  | Κεφαλαλγία4 | Παραισθησία1 |  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού |  |  |  | Κολίτιδα (περιλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας), αιμορραγική διάρροια, διάρροια, κοιλιακό άλγος |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού1 | Κνησμός, αίσθημα καύσου, κηρότητα, ερύθημα, απολέπιση, (*συνήθως αναφέρονται ως ήπιας βαρύτητας.*  *Η συχνότητα σχετίζεται με στοιχεία από ζητηθείσα αξιολόγηση της ανεκτικότητας κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών*) | Δερματίτιδα, αντίδραση φωτοευαισθησίας | Ερυθηματώδες εξάνθημα, επιδείνωση ακμής | Κνίδωση |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  |  | Πόνος στο σημείο εφαρμογής4 |  | Αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής, περιλαμβανομένου του αποχρωματισμού |

1Στο σημείο εφαρμογής. 2Βάσει αναφορών μετά την κυκλοφορία της περιεκτικότητας (10mg + 50mg). Επειδή αυτές οι αναφορές είναι από ένα πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους και υπόκεινται σε παράγοντες που προκαλούν σύγχυση, δεν είναι δυνατόν να υπολογισθεί η συχνότητα τους αξιόπιστα, ωστόσο συστηματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σπάνια. 3Αναφέρθηκαν σε μελέτες που έγιναν με την περιεκτικότητα 10mg + 50mg. 4Αναφέρθηκαν σε μελέτες που έγιναν με τοπική αφρό κλινδαμυκίνης 10mg/g.

Τοπική ανεκτικότητα

Κατά τη διάρκεια της πιλοτικής κλινικής δοκιμής με τη γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για τοπικά δερματικά σημεία και συμπτώματα ερυθήματος, ξηρότητας, απολέπισης, κνησμού, και καψίματος/τσιμπημάτων. Το ποσοστό ασθενών που είχε παρουσία συμπτωμάτων πριν από τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά την εβδομάδα 12 φαίνονται στους παρακάτω δύο πίνακες:

Ποσοστό Ατόμων στην ομάδα γέλης Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g (N=327) με συμπτώματα καψίματος/τσιμπήματος και κνησμού (αξιολόγηση ασθενούς)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Πριν τη θεραπεία (Βασική τιμή) | Μέγιστο κατά τη διάρκεια της θεραπείας | Τέλος της θεραπείας (Εβδομάδα 12) |
| Ελαφρά | Μέτρια | Έντονα | Ελαφρά | Μέτρια | Έντονα | Ελαφρά | Μέτρια | Έντονα |
| **Κάψιμο/ Τσίμπημα** | 15% | 4% | 0 | 20% | 6% | 1% | 8% | 2% | <1% |
| **Κνησμός** | 28% | 6% | 1% | 29% | 9% | 1% | 17% | 2% | 0 |

Ποσοστό Ατόμων στην ομάδα γέλης Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g (N=327) με σημεία ξηρότητας, ερυθήματος και απολέπισης (αξιολόγηση ερευνητή)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Πριν τη θεραπεία (Βασική τιμή) | Μέγιστο κατά τη διάρκεια της θεραπείας | Τέλος της θεραπείας (Εβδομάδα 12) |
| Ελαφρά | Ήπια | Μέτρια | Σοβαρά | Ελαφ ρά | Ήπια | Μέτρια | Σοβαρά | Ελαφρά | Ήπια | Μέτρια | Σοβαρά |
| **Ξηρότητα** | 15% | 2% | 1% | 0 | 24% | 7% | 2% | 0 | 9% | 1% | 1% | 0 |
| **Ερύθημα** | 19% | 11% | 5% | 0 | 26% | 13% | 5% | <1% | 19% | 4% | 2% | 0 |
| **Απολέπιση** | 10% | 2% | 0 | 0 | 17% | 3% | 1% | 0 | 4% | <1% | 0 | 0 |

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η εκτεταμένη εφαρμογή γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g μπορεί να προκαλέσει σοβαρό ερεθισμό. Σε αυτή την περίπτωση διακόψτε τη χρήση και περιμένετε μέχρι την αποκατάσταση του δέρματος.

Το βενζοϋλικού υπεροξειδίου εφαρμοζόμενο τοπικά γενικά δεν απορροφάται σε επαρκείς ποσότητες για να δώσει συστηματικές δράσεις.

Η εκτεταμένη τοπική εφαρμογή κλινδαμυκίνης μπορεί να προκαλέσει την απορρόφηση επαρκών ποσοτήτων για να δώσει συστηματικές δράσεις.

Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης γέλης Indoxyl 10mg/g + 30mg/g, μπορεί να παρατηρηθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το γαστρεντερικό, παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με συστηματικά χορηγούμενη κλινδαμυκίνη.

Πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα για την παροχή ανακούφισης από τον ερεθισμό λόγω εκτεταμένης εφαρμογής.

Η τυχαία κατάποση πρέπει να αντιμετωπίζεται κλινικά ή όπως συνιστάται από Εθνικό Κέντρο Δηλητηριάσεων όπως αυτό είναι διαθέσιμο.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κλινδαμυκίνη, συνδυασμοί.

Κωδικός ATC: DIOA Ρ51

Η κλινδαμυκίνη είναι αντιβιοτικό της ομάδας των λινκοσαμιδών με βακτηριοστατική δράση κατά Gram-θετικών αερόβιων και μια ευρεία ποικιλία αναερόβιων βακτηρίων. Οι λινκοσαμίδες, όπως η κλινδαμυκίνη συνδέονται με την υπομονάδα 238 του βακτηριακού ριβοσώματος και αναστέλλουν τη σύνθεση πρωτεϊνών στα αρχικά στάδια. Η δράση της κλινδαμυκίνης είναι κυρίως βακτηριοστατική αν και σε υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να γίνει αργά βακτηριοκτόνος κατά ευαίσθητων στελεχών.

Παρά το ότι η φωσφορική κλινδαμυκίνη είναι ανενεργή *ίn vitro*, ταχεία *ίn νίνο* υδρόλυση μετατρέπει την ουσία αυτή στην αντιβακτηριακά ενεργή κλνδαμυκίνη. Η δραστικότητα της κλινδαμυκίνης έχει αποδειχθεί κλινικά σε εκκρίματα φαγεσώρων από ασθενείς με ακμή σε ικανοποιητικά επίπεδα για να είναι ενεργή κατά των περισσότερων στελεχών του *Propionibacterium acnes*. Η κλινδαμυκίνη *ίn vitro* αναστέλλει όλες τις εξετασθείσες καλλιέργειες Propionibacterium acnes (MIC 0.4mcg/ml). Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα της επιφάνειας του δέρματος είχαν μειωθεί από περίπου 14% σε 2% μετά από την τοπική εφαρμογή κλινδαμυκίνης.

Το βενζοϋλικό υπεροξείδιο είναι ήπιο κερατολυτικό με δράση κατά τη εκκριμάτων φαγεσώρων σε όλα τα στάδια της ανάπτυξής τους. Είναι ένας οξειδωτικός παράγοντας με βακτηριοκτόνο δραστικότητα κατά του *Propionibacterium acnes*, του οργανισμού που σχετίζεται με την κοινή ακμή. Επιπλέον, είναι σμηγματοστατικό, αναστέλλοντας την υπέρμετρη παραγωγή σμήγματος που σχετίζεται με την ακμή.

Η γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g έχει ένα συνδυασμό ήπιων κερατολυτικών και αντιβακτηριακών ιδιοτήτων και παρέχει δραστικότητα ιδιαίτερα κατά των φλεγμονωδών δερματικών βλαβών ήπιας ή μέτριας εντάσεως κοινής ακμής.

Η επικράτηση της επίκτητης ανθεκτικότητας μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και με το χρόνο που επιλέχτηκαν τα είδη. Η τοπική πληροφόρηση για την ανθεκτικότητα είναι επιθυμητή, ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση σοβαρών μολύνσεων.

Η συμμετοχή του βενζοϋλικού υπεροξειδίου στη γέλη Indoxyl 10mg/g + 50mg/g μειώνει τη δυνατότητα ανάπτυξης οργανισμών ανθεκτικών στην κλινδαμυκίνη. Αυτό δεν μελετήθηκε με την γέλη Indoxyl 10mg/g + 30mg/g

Η παρουσία και των δύο δραστικών συστατικών σε ένα προϊόν διευκολύνει τους ασθενείς και διασφαλίζει τη συμμόρφωσή τους.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της γέλης Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g εφαρμοζόμενης άπαξ ημερησίως, αξιολογήθηκε σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, φάσεως ΙΙΙ μελέτης 12 εβδομάδων σε 1315 άτομα με κοινή ακμή, ηλικίας 12 έως 45 ετών. Η γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g συγκρίθηκε με κλινδαμυκίνη 1 % ως γέλη, βενζοϋλικό υπεροξείδιο 3 % ως γέλη και εικονική γέλη μόνο. Οι βασικές μετρήσεις αποτελεσματικότητας για τη βαρύτητα της ακμής αξιολογήθηκαν με τη χρήση αριθμού βλαβών και την κλίμακα 6 σημείων ISGA (Investigator’s Static Global Assessment). Η κλίμακα βαθμολόγησης ISGA χρησιμοποιήθηκε στην κλινική δοκιμή ως εξής:

|  |  |
| --- | --- |
| Βαθμός/ Αποτέλεσμα | Περιγραφή |
| 0 | Καθαρό δέρμα χωρίς φλεγμονώδεις ή μη φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. |
| 1 | Σχεδόν καθαρό: σπανίως με παρουσία μη φλεγμονωδών αλλοιώσεων, με όχι περισσότερο από σπάνια βλατίδες. |
| 2 | Ήπιας βαρύτητας: μεγαλύτερο από Βαθμού 1, ορισμένες μη φλεγμονώδεις αλλοιώσεις με όχι περισσότερο από λίγες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις (βλατίδες/φλύκταινες μόνο, όχι οζώδεις αλλοιώσεις). |
| 3 | Μέτριας βαρύτητας: μεγαλύτερο από Βαθμού 2, πολλές μη φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και πιθανή ύπαρξη ορισμένων φλεγμονωδών αλλοιώσεων, αλλά όχι περισσότερο από 1 μικρή οζώδη αλλοίωση. |
| 4 | Σοβαρή: μεγαλύτερο από Βαθμού 3, έως πολλές μη φλεγμονώδεις και φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, αλλά όχι περισσότερες από λίγες οζώδεις αλλοιώσεις. |
| 5 | Πολύ σοβαρή: πολλές μη φλεγμονώδεις και φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και περισσότερες από λίγες οζώδεις αλλοιώσεις. Μπορεί να υπάρχουν κυστικές αλλοιώσεις. |

Η μέση ηλικία των ατόμων ήταν 20.4 έτη και 60 % ήταν γυναίκες και 79 % ήταν Καυκάσιοι. Στην αρχή της θεραπείας, ο μέσος αριθμός βλαβών ακμής ανά άτομο ήταν συνολικά 72 βλάβες με 45.3 μη φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και 26.6 φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. Η πλειονότητα των ατόμων (62 %) εγγράφηκαν με σκορ αναφοράς ISGA 3 (εύρος 2 έως 4). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότηταςTκατά την εβδομάδα 12 παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12**

|  | **Γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g****(N=327)** | **Γελή κλινδαμυκίνης 1% (N=328)** | **Γέλη βενζοϋλικού υπεροξειδίου 3%(N=328)** | **Εικονική γέλη(N=332)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις** |  |  |  |  |
| Μέση απόλυτη μείωση\* | 18.2 | **15.6** | **16.8** | **13.1** |
| Μέσο ποσοστό μείωσης | 68.9 % | **58.1 %** | **61.8 %** | **48.8 %** |
| **Μη φλεγμονώδεις αλλοιώσεις** |  |  |  |  |
| Μέση απόλυτη μείωση\* | 24.8 | **19.8** | 22.2 | **14.8** |
| Μέσο ποσοστό μείωσης | 53.9 % | **43.3 %** | 50.8 % | **34.0 %** |
| **Συνολικές αλλοιώσεις** |  |  |  |  |
| Μέση απόλυτη μείωση\* | 43.0 | **35.5** | **39.0** | **27.8** |
| Μέσο ποσοστό μείωσης | 59.8 % | **49.2 %** | 55.5 % | **40.4 %** |
| **Συνολική αξιολόγηση ερευνητή** |  |  |  |  |
| Ποσοστό ατόμων με ελάχιστη βελτίωση 2 βαθμών στο ISGA από την αρχή της θεραπείας έως την εβδομάδα 12\* | 39 % | **25 %** | **30 %** | **18 %** |
| Ποσοστό ατόμων με ISGA καθαρού έως σχεδόν καθαρού δέρματος την εβδομάδα 12 | 45 % | **28 %** | **35 %** | **24 %** |

\*Πρωτεύοντα τελικά σημεία. Στατιστικά σημαντικές διαφορές από τη γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g σημειώνονται με **έντονο** χρώμα**.**

Η γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g υπερείχε της γέλης κλινδαμυκίνης, της γέλης βενζοϋλικού υπεροξειδίου 3% και της εικονικής γέλης ;ως προς το ποσοστό ατόμων που είχαν βελτίωση τουλάχιστον 2 βαθμών στην κλίμακα ISGA. Η γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g υπερείχε της γέλης κλινδαμυκίνης και της εικονικής γέλης ως προς την απόλυτη μείωση φλεγμονωδών, μη φλεγμονωδών και συνολικών βλαβών και υπερείχε της γέλης βενζοϋλικού υπεροξειδίου 3 % ως προς την απόλυτη μείωση των φλεγμονωδών και συνολικών βλαβών.

Δευτερεύοντα τελικά σημεία έδειξαν ότι το ποσοστό μείωσης του αριθμού όλων των βλαβών από την αρχή της θεραπείας μέχρι την εβδομάδα 12 για τη γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g ήταν ανώτερο της γέλης κλινδαμυκίνης 1 % και της εικονικής γέλης και το ποσοστό μείωσης των φλεγμονωδών αλλοιώσεων ήταν ανώτερο της γέλης βενζοϋλικού υπεροξειδίου 3 %. Το ποσοστό ατόμων με βαθμό ISGA 0 (καθαρό) ή 1 (σχεδόν καθαρό) την εβδομάδα 12 ήταν σημαντικά μεγαλύτερο με την γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g συγκριτικά με τη γέλη των δραστικών συστατικών και την εικονική γέλη.

Σε μία ξεχωριστή ανάλυση των στοιχείων παρατηρήθηκε ότι μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα της γέλης Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g είχαν βελτίωση του ISGA κατά 2 βαθμούς από την αρχή της θεραπείας έως την εβδομάδα 12, μαζί με βαθμό ISGA 0 (καθαρό) ή 1 (σχεδόν καθαρό) την εβδομάδα 12 συγκριτικά με τη γέλη κλινδαμυκίνης (P<0.001), την γέλη βενζοϋλικού υπεροξειδίου (P=0.003) και την εικονική γέλη (P<0.001).

*Άλλα Τελικά σημεία*

Σε μία αξιολόγηση άλλων τελικών σημείων, η βελτίωση έναντι της γέλης κλινδαμυκίνης ως προς τις φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις αλλοιώσεις ήταν εμφανής από την 2η εβδομάδα θεραπείας (P<0.05). Ο αριθμός των αλλοιώσεων συνέχισε να μειώνεται καθόλη τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της μελέτης.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Σε μία ανοιχτή μελέτη με 24 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή κοινή ακμή, εφαρμόσθηκαν περίπου 4 γραμμάρια γέλης Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες, στο πρόσωπο, άνω μέρος του θώρακα, πάνω μέρος της πλάτης και τους ώμους. Η γεωμετρική μέση μέγιστη έκθεση κλινδαμυκίνης στο πλάσμα (Cmax) την Ημέρα 5 ήταν 0.961 ng/mL με AUC∞ 12.9 ng\*hr/mL.

Σε μια μελέτη για τη μεγιστοποίηση της διαδερμικής απορρόφησης τα μέσα επίπεδα κλινδαμυκίνης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου χορήγησης τεσσάρων εβδομάδων γέλης κλινδαμυκίνης 10mg/g + βενζοϋλικού υπεροξειδίου 50mg/g ήταν μη σημαντικά (0.043% της δόσης που εφαρμόστηκε).

Η παρουσία του βενζοϋλικού υπεροξείδιου στη σύνθεση δεν είχε επίδραση στη διαδερμική απορρόφηση της κλινδαμυκίνης.

Μελέτες με ραδιοεπισήμανση έχουν δείξει ότι η απορρόφηση του βενζοϋλικού υπεροξείδιου διαμέσου του δέρματος μπορεί να εμφανιστεί μόνο μετά από μετατροπή του σε βενζοϊκό οξύ.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Γέλη Κλινδαμυκίνης/βενζοϋλικού υπεροξειδίου

Σε μία διετή μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια, η τοπική χορήγηση γέλης Indoxyl 10 mg/g + 50 mg/g gel δεν έδειξε ένδειξη αυξημένου κινδύνου καρκινογένεσης συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Σε μία μελέτη φωτο-καρκινογένεσης σε ποντίκια, μία μικρή μείωση του μέσου χρόνου σχηματισμού όγκου, παρατηρήθηκε σε σε σχέση με τους μάρτυρες, μετά από ταυτόχρονη έκθεση σε γέλη Indoxyl 10 mg/g + 50 mg/g και προσομοίωση ηλιακού φωτός. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτής της μελέτης είναι άγνωστη.

Δερματολογικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης χορήγησης που διενεργήθηκαν με γέλη Indoxyl 10mg/g + 50mg/g σε δύο είδη πειραματοζώων, έως 90 μέρες, δεν έδειξαν τοξικές αντιδράσεις παρά μόνο ελάχιστο τοπικό ερεθισμό.

Μια μελέτη οφθαλμικού ερεθισμού έδειξε ότι η γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g είναι μόνο ελάχιστα ερεθιστική.

Βενζοϋλικό υπεροξείδιο

Σε μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα, το βενζοϋλικό υπεροξείδιο ήταν καλά ανεκτό όταν εφαρμόστηκε τοπικά.

Αν και το βενζοϋλικό υπεροξείδιο σε υψηλές δόσεις έχει δείξει να προκαλεί ρήξεις στις αλυσίδες του DNA, τα διαθέσιμα δεδομένα από άλλες μελέτες μεταλλαξιογέwεσης και καρκινογέwεσης και μια μελέτη φωτο-καρκινογέwεσης έδειξαν ότι το βενζοϋλικό υπεροξείδιο δεν είναι ούτε καρκινογόνο ούτε φωτο-καρκινογόνο.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τοξικότητας της αναπαραγωγής.

Κλινδαμυκίνη

*In-vitro* και *ίη-νίνο* μελέτες δεν έδειξαν κάποια πιθανότητα τερατογόνου δράσεως της κλινδαμυκίνης. Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε πειραματόζωα που να διερευνούν το ογκογενετικό δυναμικό της κλινδαμυκίνης. Διαφορετικά, προκλινικά δεδομένα βασισμένα σε συμβατικές μελέτες τοξικότητας απλής και επαναλαμβανόμενης χορήγησης και τοξικότητας της αναπαραγωγής δεν έχουν αποκαλύψει ιδιαίτερο κίνδυνο για ανθρώπους.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Carbomer

Dimeticone

Disodium λlauryl sulfosuccinate

Disodium edetate

Glycerol

Silica, οδοντιατρικού τύπου

Poloxamer 182

Purified water

Sodium hydroxide

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

Διάρκεια ζωής μετά το άνοιγμα της συσκευασίας:

2 μήνες

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Συνθήκες φύλαξης πριν το άνοιγμα της συσκευασίας:

Να φυλάσσεται στο ψυγείο (2-8 °C). Να μην καταψύχεται.

Συνθήκες φύλαξης μετά το άνοιγμα της συσκευασίας

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Σωληνάριο από γραμμικό πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LLDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο με αποσπώμενο καπάκι..

Συσκευασίες: 30 γραμμαρίων.

**6.6 Οδηγίες χρήσης Ι χειρισμού**

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δικαιούχος**: STIEFEL LABORATORIES INC. USA

**Υπεύθυνος κυκλοφορίας σε Ελλάδα**:

GlaxoSmithKline α.ε.β.ε

Λεωφ. Κηφισίας 266

152 32 Χαλάνδρι

Τηλ 210 6882100

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**