

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Selgamis 50 μικρογραμμάρια/g κρέμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα γραμμάριο κρέμας περιέχει 50 μικρογραμμάρια τριφαροτένης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Ένα γραμμάριο κρέμας περιέχει 300 χιλιοστόγραμμα προπυλενογλυκόλης (E1520) και 50 χιλιοστόγραμμα αιθανόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα.

Λευκή και ομοιογενής κρέμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Selgamis ενδείκνυται για τη δερματική θεραπεία της κοινής ακμής (*acne vulgaris*) του προσώπου και/ή του κορμού σε ασθενείς από 12 ετών και άνω, όταν υπάρχουν πολυάριθμοι φαγέσωρες, βλατίδες και φλύκταινες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Εφαρμόστε ένα λεπτό στρώμα κρέμας Selgamis στις πάσχουσες περιοχές του προσώπου και/ή του κορμού μία φορά την ημέρα, το βράδυ, σε καθαρή και στεγνή επιδερμίδα.

Συνιστάται ο γιατρός να αξιολογεί τη συνεχιζόμενη βελτίωση του ασθενούς μετά από τρεις μήνες θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Selgamis σε γηριατρικούς ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Selgamis δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Selgamis σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Για δερματική χρήση μόνο.

Πριν χρησιμοποιήσετε την αντλία για πρώτη φορά, γεμίστε την πιέζοντας πολλές φορές μέχρι να διανεμηθεί μια μικρή ποσότητα φαρμάκου (έως και 10 φορές το μέγιστο). Η αντλία είναι τώρα έτοιμη για χρήση.

Εφαρμόστε ένα λεπτό στρώμα κρέμας Selgamis στις πάσχουσες περιοχές του προσώπου (μέτωπο, μύτη, πηγούνι και δεξί και αριστερό μάγουλο) και όλες τις πάσχουσες περιοχές του κορμού μία φορά την ημέρα, το βράδυ, σε καθαρή και στεγνή επιδερμίδα.

- Μια ενεργοποίηση της αντλίας πρέπει να είναι αρκετή για να καλύψει το πρόσωπο (δηλ. το μέτωπο, τα μάγουλα, τη μύτη και το πηγούνι)

- Δύο ενεργοποιήσεις της αντλίας πρέπει να είναι αρκετές για να καλύψουν τον άνω κορμό (δηλ. την προσβάσιμη άνω πλάτη, τους ώμους και το στήθος). Μία επιπλέον ενεργοποίηση της αντλίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μέση και κατώτερη πλάτη, εάν υπάρχει ακμή.

Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να αποφεύγουν την επαφή με τα μάτια, τα βλέφαρα, τα χείλη και τους βλεννογόνους και να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η χρήση ενυδατικής κρέμας συνιστάται όπως απαιτείται από την έναρξη της θεραπείας, αφήνοντας επαρκή χρόνο πριν και μετά την εφαρμογή της κρέμας Selgamis για να επιτρέψετε στο δέρμα να στεγνώσει.

4.3 Αντενδείξεις

- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6)
- Γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση
- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μπορεί να εμφανιστούν ερύθημα, απολέπιση, ξηρότητα και τσίμπημα/κάψιμο με τη χρήση της κρέμας Selgamis (βλ. παράγραφο 4.8). Για να μετριαστεί ο κίνδυνος τέτοιων αντιδράσεων, θα πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς να χρησιμοποιούν ενυδατική κρέμα από την έναρξη της θεραπείας και, εάν είναι απαραίτητο, να μειώνουν τη συχνότητα εφαρμογής της κρέμας Selgamis ή να διακόπτουν προσωρινά τη χρήση. Εάν επιμείνουν σοβαρές αντιδράσεις, παρά τα μέτρα άμβλυνσης, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί.

Το προϊόν δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε κοψίματα, εκδορές, εκζεματώδες ή ηλιοκαμένο δέρμα.

Όπως και με άλλα ρετινοειδή, η αποτρίχωση με κερί ως αποτριχωτική μέθοδος θα πρέπει να αποφεύγεται στο δέρμα που υποβάλλεται σε θεραπεία με Selgamis.

Εάν εμφανιστεί αντίδραση που υποδηλώνει ευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό της σύνθεσης, η χρήση του Selgamis θα πρέπει να διακοπεί. Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν καλλυντικά ή φάρμακα για την ακμή με απολεπιστικές, ερεθιστικές ή ξηραντικές ιδιότητες χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το φαρμακευτικό προϊόν, καθώς μπορεί να προκαλέσουν πρόσθετες ερεθιστικές επιδράσεις.

Το Selgamis δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με τα μάτια, τα βλέφαρα, τα χείλη ή τους βλεννογόνους. Εάν το προϊόν εισέλθει στα μάτια, ξεπλύνετε αμέσως με άφθονο χλιαρό νερό.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να αποφεύγεται η υπερβολική έκθεση στο ηλιακό φως, συμπεριλαμβανομένων των λαμπτήρων ηλιοθεραπείας ή της φωτοθεραπείας. Συνιστάται η χρήση αντηλιακού ευρέος φάσματος, ανθεκτικού στο νερό με δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF) 30 ή υψηλότερο και προστατευτικού ρουχισμού στις περιοχές υπό θεραπεία, όταν δεν μπορεί να αποφευχθεί η έκθεση.

Αυτό το προϊόν περιέχει προπυλενογλυκόλη (E1520) η οποία μπορεί να προκαλέσει δερματικό ερεθισμό.

Το Selgamis περιέχει επίσης 50 mg αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε γραμμάριο που είναι ισοδύναμη με 5% w/w. Μπορεί να προκαλέσει αίσθημα καψίματος στο δέρμα που έχει υποστεί βλάβη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση της κρέμας Selgamis σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων έδειξε ότι η τοπική εφαρμογή τριφαροτένης δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία ορμονικών αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) που χορηγούνται από του στόματος.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κρέμα Selgamis

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων για να αξιολογηθούν οι επιδράσεις άλλων φαρμάκων στα συστηματικά επίπεδα της τριφαροτένης (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με το δυναμικό *φαρμακοδυναμικής* αλληλεπίδρασης της τριφαροτένης. Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν καλλυντικά ή φάρμακα κατά της ακμής με απολεπιστικές, ερεθιστικές ή ξηραντικές ιδιότητες χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το φαρμακευτικό προϊόν, καθώς μπορεί να προκαλέσουν πρόσθετες ερεθιστικές επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Τα από του στόματος χορηγούμενα ρετινοειδή έχουν συσχετιστεί με συγγενείς ανωμαλίες. Όταν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης, τα τοπικά χορηγούμενα ρετινοειδή θεωρείται γενικά ότι οδηγούν σε χαμηλή συστηματική έκθεση λόγω ελάχιστης δερματικής απορρόφησης. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν εξατομικευμένοι παράγοντες (π.χ. καταστραμμένος επιδερμικός φραγμός, υπερβολική χρήση) που συμβάλλουν σε αυξημένη συστηματική έκθεση.

Κύηση

Το Selgamis αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3) κατά την κύηση ή σε γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση.

Μελέτες σε ζώα με από του στόματος χορήγηση τριφαροτένης έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλή συστηματική έκθεση (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν το προϊόν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ παίρνει αυτό το φάρμακο, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τριφαροτένη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της τριφαροτένης/των μεταβολιτών στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Selgamis σταθμίζοντας το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Για να αποφευχθεί ο κίνδυνος για το βρέφος από κατάποση και/ή έκθεση από επαφή, η γυναίκα που θηλάζει δεν πρέπει να εφαρμόζει την κρέμα τριφαροτένης στην περιοχή του θώρακα ή των μαστών.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας στον άνθρωπο με το Selgamis.

Δεν βρέθηκαν επιδράσεις της τριφαροτένης στη γονιμότητα σε μελέτες αναπαραγωγής με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους. Ωστόσο, μετά την από του στόματος χορήγηση σε σκύλους, παρατηρήθηκαν ευρήματα *εκφυλισμού των γεννητικών κυττάρων*, βλ. παράγραφο 5.3.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Selgamis δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Τοπικές δερματικές αντιδράσεις όπως ερύθημα, απολέπιση, ξηρότητα και τσίμπημα/κάνιμο συλλέχθηκαν χωριστά από άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ως μέτρο τοπικής ανοχής. Αυτές οι δερματικές αντιδράσεις είναι πολύ συχνές και ήπιες, μέτριας και σοβαρής έντασης για έως 39%, 29,7% και 6,2% των ασθενών, αντίστοιχα, στο πρόσωπο. Στον κορμό, έως 32,9%, 18,9%, 5,2% των ασθενών είχαν ήπιες, μέτριες και σοβαρές αντιδράσεις, αντίστοιχα. Η μέγιστη σοβαρότητα εμφανίστηκε τυπικά την Εβδομάδα 1 για το πρόσωπο και την Εβδομάδα 2 έως 4 για τον κορμό και μειώθηκε με τη συνεχιζόμενη χρήση του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πιο «συχνά» αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως περιγράφονται στον Πίνακα 1 είναι ο ερεθισμός στη θέση εφαρμογής, ο κνησμός στη θέση εφαρμογής και το έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία, που εμφανίζονται στο 1,2% έως 6,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με κρέμα Selgamis σε κλινικές μελέτες.

Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις 12 εβδομάδων, ελεγχόμενες με φορέα μελέτες Φάσης 3 σε 1220 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κρέμα Selgamis (και για τις οποίες το ποσοστό για την κρέμα Selgamis υπερβαίνει το ποσοστό για την κρέμα φορέα) παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και ανά συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Ερεθισμός στη θέση εφαρμογής Κνησμός στη θέση εφαρμογής
	Όχι συχνές	Άλγος στη θέση εφαρμογής Ξηρότητα στη θέση εφαρμογής Αποχρωματισμός στη θέση εφαρμογής Διάβρωση στη θέση εφαρμογής

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
		Εξάνθημα στη θέση εφαρμογής Οίδημα στη θέση εφαρμογής
	Σπάνιες	Ερύθημα στη θέση εφαρμογής Κνίδωση στη θέση εφαρμογής Φυσαλίδες στη θέση εφαρμογής
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Ερεθισμός του δέρματος Ακμή Αλλεργική δερματίτιδα Ερύθημα
	Σπάνιες	Αστεαωτικό έκζεμα χωρίς σμηγματογόνο έκκριση Σμηγματοροϊκή δερματίτιδα Αίσθημα καύσου του δέρματος Ρωγμές δέρματος Υπέρχρωση δέρματος
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Αποφολίδωση βλεφάρου Οίδημα βλεφάρου
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Σπάνιες	Χειλίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	Σπάνιες	Έξαψη

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Το Selgamis προορίζεται μόνο για δερματική χρήση μία φορά ημερησίως.

Εάν η φαρμακευτική αγωγή εφαρμόζεται υπερβολικά, δεν θα επιτευχθούν πιο γρήγορα ή καλύτερα αποτελέσματα και μπορεί να εμφανιστεί έντονη ερυθρότητα, απολέπιση ή δυσφορία στο δέρμα. Σε αυτήν την περίπτωση, διακόψτε τη χρήση και περιμένετε μέχρι να ανακάμψει το δέρμα.

Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα συμπτωματικά μέτρα. Η χρόνια κατάποση του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει στις ίδιες παρενέργειες με αυτές που σχετίζονται με την

υπερβολική από του στόματος λήψη βιταμίνης Α.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ρετινοειδή για τοπική χρήση στην ακμή, κωδικός ATC: D10AD06

Μηχανισμός δράσης

Η κρέμα Selgamis περιέχει 50 μικρογραμμάρια (μg/g) (w/w) τριφαροτένης, η οποία είναι ένα χημικώς σταθερό παράγωγο τερφενυλικού οξέος με δραστηριότητα που μοιάζει με αυτήν των ρετινοειδών.

Είναι ένας ισχυρός αγωνιστής του RARγ (αγωνιστής του υποδοχέα ρετινοϊκού οξέος γ), που χαρακτηρίζεται από την υψηλή εξειδίκευσή του για αυτόν τον υποδοχέα σε σχέση με τους RARα και RARβ (50 και 8 φορές, αντίστοιχα, χωρίς καθόλου ενεργότητα του Υποδοχέα Ρετινοϊκού X (Retinoid X Receptor (RXR))).

Επιπλέον, η τριφαροτένη ρυθμίζει γονίδια στόχους ρετινοειδών (διαφοροποίηση και φλεγμονώδεις διεργασίες) σε αθανатоποιημένα κερατινοκύτταρα και ανακατασκευασμένη επιδερμίδα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η τριφαροτένη έχει δείξει, στο μοντέλο Rhino-mouse, αξιοσημείωτη φαγεσωρολυτική δραστηριότητα με μείωση του αριθμού των φαγέσωρων και αξιοσημείωτη αύξηση πάχους της επιδερμίδας. Σε αυτό το μοντέλο, η τριφαροτένη παρήγαγε το ίδιο φαγεσωρολυτικό αποτέλεσμα με άλλα γνωστά ρετινοειδή, σε περίπου 10 φορές χαμηλότερη δόση.

Η τριφαροτένη έχει δείξει επίσης αντιφλεγμονώδεις και αποχρωματικές δράσεις.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κρέμα Selgamis εφαρμοζόμενη μία φορά ημερησίως το βράδυ αξιολογήθηκε για 12 εβδομάδες σε 2 τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με φορέα μελέτες ταυτόσημου σχεδιασμού. Διεξήχθησαν σε ένα σύνολο 2420 ασθενών, ηλικίας 9 ετών και άνω, με μέτρια κοινή ακμή του προσώπου και του κορμού.

Η σοβαρότητα της ακμής αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα 5 σημείων Αξιολόγησης του Ερευνητή (Investigator's Global Assessment, IGA) για το πρόσωπο και Αξιολόγησης του Ιατρού (Physician's Global Assessment, PGA) για τον κορμό, με τη μέτρια κοινή ακμή να ορίζεται ως Βαθμού 3-Μέτρια (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Κλίμακα Αξιολόγησης του Ερευνητή (Investigator's Global Assessment, IGA) και του Ιατρού (Physician's Global Assessment, PGA)

0	Καθαρό	Καθαρό δέρμα χωρίς φλεγμονώδεις ή μη φλεγμονώδεις βλάβες
1	Σχεδόν Καθαρό	Λίγοι διάσπαρτοι φαγέσωρες και λίγες μικρές βλατίδες
2	Ήπια	Εύκολα αναγνωρίσιμη. Εμπλέκεται λιγότερη από τη μισή επιφάνεια. Μερικοί φαγέσωρες και μερικές βλατίδες και φλύκταινες.
3	Μέτρια	Εμπλέκεται πάνω από τη μισή επιφάνεια. Πολλοί φαγέσωρες, βλατίδες και φλύκταινες. Μπορεί να υπάρχει ένα οζίδιο.
4	Σοβαρή	Εμπλέκεται ολόκληρη η επιφάνεια. Καλυμμένη από φαγέσωρες, πολυάριθμες βλατίδες και φλύκταινες. Μπορεί να υπάρχουν λίγα οζίδια.

Υπήρχαν τρία ταυτόσημα συμπρωταρχικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και στις δύο βασικές μελέτες: 1) το ποσοστό επιτυχίας με βάση το αποτέλεσμα IGA και PGA (ποσοστό των

ατόμων με «καθαρό» και «σχεδόν καθαρό» και με τουλάχιστον 2 βαθμούς αλλαγή από την αρχική κατάσταση) και απόλυτη και εκατοστιαία μεταβολή από την αρχή στον αριθμό 2) φλεγμονωδών και 3) μη φλεγμονωδών βλαβών την Εβδομάδα 12.

Συνολικά, το 87% των ατόμων ήταν Καυκάσιοι και το 55% ήταν γυναίκες. Τριάντα τέσσερα (1,4%) άτομα ήταν 9 έως 11 ετών, 1128 (47%) άτομα ήταν 12 έως 17 ετών και 1258 (52%) άτομα ήταν 18 ετών και άνω. Όλοι οι ασθενείς είχαν μέτρια κοινή ακμή στο πρόσωπο και 99% στον κορμό. Στην αρχική κατάσταση τα άτομα είχαν μεταξύ 7 και 200 (κατά μέσο όρο 36) φλεγμονώδεις βλάβες στο πρόσωπο και μεταξύ 0 και 220 (κατά μέσο όρο 38) στον κορμό. Επιπλέον, τα άτομα είχαν 21 έως 305 (κατά μέσο όρο 52) μη φλεγμονώδεις βλάβες στο πρόσωπο και 0 έως 260 (κατά μέσο όρο 46) στον κορμό.

Τα ποσοστά επιτυχίας IGA και PGA, η μέση απόλυτη και η ποσοστιαία μείωση του αριθμού των βλαβών ακμής από την αρχική κατάσταση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας παρουσιάζονται στους ακόλουθους πίνακες:

Πίνακας 3: Βελτίωση της ακμής του προσώπου στην κλίμακα Αξιολόγησης του Ερευνητή και Μεταβολή στον Αριθμό των βλαβών την Εβδομάδα 12 (Πρόθεση προς θεραπεία (Intent-to-Treat), Πολλαπλός καταλογισμός (Multiple Imputation))

Πρωτεύοντα Καταληκτικά σημεία Αποτελεσματικότητας	Μελέτη 18251		Μελέτη 18252	
	Κρέμα SELGAMIS N= 612	Κρέμα Φορέας N= 596	Κρέμα SELGAMIS N= 602	Κρέμα Φορέας N=610
Ποσοστό Επιτυχίας (%) IGA (Τουλάχιστον 2 βαθμοί βελτίωσης και IGA “Καθαρό” (0) ή “Σχεδόν Καθαρό” (1))	29,4	19,5	42,3	25,7
Εκατοστιαία διαφορά από τον φορέα (95% CI)	9,8 (4,8, 14,8) <i>p < 0,001</i>	-	16,6 (11,3, 22,0) <i>p < 0,001</i>	-
Φλεγμονώδεις Βλάβες				
Μέση Απόλυτη Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση				
LS Μέση τιμή (SE)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
LS Μέση διαφορά από τον φορέα (95% CI)	-3,6 (-4,9, -2,2) <i>p < 0,001</i>	-	-5,6 (-6,9, -4,3) <i>p < 0,001</i>	-
Μέση Εκατοστιαία Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση (%)				
Μέση τιμή (SE)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Μέση Εκατοστιαία Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση	-54,4 <i>p < 0,001 vs. Φορέα</i>	-44,8	-66,2 <i>p < 0,001 vs. Φορέα</i>	-51,2
Μη Φλεγμονώδεις Βλάβες				
Μέση Απόλυτη Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση				
LS Μέση τιμή (SE)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
LS Μέση διαφορά από τον φορέα (95% CI)	-7,1 (-9,4, -4,8) <i>p < 0,001</i>	-	-8,5 (-10,3, -6,6) <i>p < 0,001</i>	-
Μέση Εκατοστιαία Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση (%)				

Πρωτεύοντα Καταληκτικά σημεία Αποτελεσματικότητας	Μελέτη 18251		Μελέτη 18252	
	Κρέμα SELGAMIS N= 612	Κρέμα Φορέας N= 596	Κρέμα SELGAMIS N= 602	Κρέμα Φορέας N=610
Μέση τιμή (SE)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)
Μέση Εκατοστιαία Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση	-49,7 <i>p</i> < 0,001 vs. Φορέα	-35,7	-57,7 <i>p</i> < 0,001 vs. Φορέα	-43,9

Πίνακας 4: Βελτίωση της ακμής του κορμού στην κλίμακα Αξιολόγησης του Ιατρού και Μεταβολή στον Αριθμό των βλαβών την Εβδομάδα 12 (Πρόθεση προς θεραπεία (Intent-to-Treat), Πολλαπλός καταλογισμός (Multiple Imputation))

Δευτερεύοντα Καταληκτικά σημεία	Μελέτη 18251		Μελέτη 18252	
	Κρέμα SELGAMIS N= 600	Κρέμα Φορέας N=585	Κρέμα SELGAMIS N= 598	Κρέμα Φορέας N=609
Ποσοστό Επιτυχίας (%) PGA (Τουλάχιστον 2 βαθμοί βελτίωσης και PGA “Καθαρό” (0) ή “Σχεδόν Καθαρό” (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Εκατοστιαία διαφορά από τον φορέα (95% CI)	10,7 (5,4, 16,1) <i>p</i> < 0,001	-	12,7 (7,2, 18,2) <i>p</i> < 0,001	-
Φλεγμονώδεις Βλάβες				
Μέση Απόλυτη Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση				
LS Μέση τιμή (SE)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
LS Μέση διαφορά από τον φορέα (95% CI)	-2,5 (-4,0, -1,1) <i>p</i> < 0,001	-	-5,7 (-7,2, -4,2) <i>p</i> < 0,001	-
Μέση Εκατοστιαία Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση (%)				
Μέση τιμή (SE)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Μέση Εκατοστιαία Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση	-57,4 <i>p</i> < 0,001 vs. Φορέα	-50,0	-65,4 <i>p</i> < 0,001 vs. Φορέα	-51,1
Μη Φλεγμονώδεις Βλάβες				
Μέση Απόλυτη Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση				
LS Μέση τιμή (SE)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
LS Μέση διαφορά από τον φορέα (95% CI)	-4,1 (-6,6, -1,7) <i>p</i> = 0,001	-	-5,0 (-6,8, -3,3) <i>p</i> < 0,001	-
Μέση Εκατοστιαία Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση (%)				
Μέση τιμή (SE)	24,5 (1,01)	29,4 (1,17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Μέση Εκατοστιαία Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση	-49,1 <i>p</i> < 0,001 vs. Φορέα	-40,3	-55,2 <i>p</i> < 0,001 vs. Φορέα	-45,1

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ηλικιακή ομάδα 9 έως 11 ετών: Στις μελέτες φάσης 3 συμπεριλήφθηκαν συνολικά μόνο 34 παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας – 19 από αυτά στη μελέτη 18251 και 15 στη μελέτη 18252. Σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα ο αριθμός των ασθενών ήταν χαμηλός και η αποτελεσματικότητα δεν μπορούσε να καταδειχθεί.

Ηλικιακή ομάδα 12 έως 17 ετών: Στις μελέτες φάσης 3 συμπεριλήφθηκαν συνολικά 1128 παιδιά ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια κοινή ακμή: 573 από αυτά στη μελέτη 18251 και 555 παιδιά στη μελέτη 18252.

Τα ποσοστά επιτυχίας IGA και PGA, η μέση απόλυτη και ποσοστιαία μείωση του αριθμού των ακνεϊκών βλαβών από την αρχική κατάσταση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας παρουσιάζονται στους ακόλουθους πίνακες:

Πίνακας 5: Βελτίωση της ακμής του προσώπου στην κλίμακα Αξιολόγησης του Ερευνητή και Μεταβολή στον Αριθμό των βλαβών την Εβδομάδα 12 στην ηλικία 12 έως 17 (Πληθυσμός με πρόθεση προς θεραπεία (Intent-to-Treat population), Πολλαπλός καταλογισμός (Multiple Imputation))

Πρωτεύοντα Καταληκτικά σημεία Αποτελεσματικότητας	Μελέτη 18251		Μελέτη 18252	
	Κρέμα SELGAMIS (n= 304)	Κρέμα Φορέας (n=269)	Κρέμα SELGAMIS (n= 267)	Κρέμα Φορέας (n=288)
Ποσοστό Επιτυχίας (%) IGA (Τουλάχιστον 2 βαθμοί βελτίωσης και IGA “Καθαρό” (0) ή “Σχεδόν Καθαρό” (1))	25,6	14,7	35,8	20,4
Εκατοστιαία διαφορά στο ποσοστό επιτυχίας από τον φορέα (95% CI)	10,9 (4,3, 17,6) <i>p</i> < 0,001	-	15,4 (7,9, 23,0) <i>p</i> < 0,001	-
Φλεγμονώδεις βλάβες Μέση Απόλυτη Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7
Μέση διαφορά από τον φορέα (95% CI)	-3,8 (-6,5, -1,2) <i>p</i> < 0,001	-	-5,3 (-8,1, -2,6) <i>p</i> < 0,001	-
Μη Φλεγμονώδεις βλάβες Μέση Απόλυτη Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Μέση διαφορά από τον φορέα (95% CI)	-9,6 (-13,8, -5,4) <i>p</i> < 0,001	-	-11,0 (-15,2, -6,8) <i>p</i> < 0,001	-

Πίνακας 6: Βελτίωση της ακμής του κορμού στην κλίμακα Αξιολόγησης του Ιατρού και Μεταβολή στον Αριθμό των βλαβών την Εβδομάδα 12 στην ηλικία 12 έως 17 (Πληθυσμός με πρόθεση προς θεραπεία (Intent-to-Treat population), Πολλαπλός καταλογισμός (Multiple Imputation))

Δευτερεύοντα Καταληκτικά σημεία	Μελέτη 18251		Μελέτη 18252	
	Κρέμα SELGAMIS (n= 302)	Κρέμα Φορέας (n=269)	Κρέμα SELGAMIS (n= 267)	Κρέμα Φορέας (n=288)
Ποσοστό Επιτυχίας (%) PGA (Τουλάχιστον 2 βαθμοί βελτίωσης και PGA “Καθαρό” (0) ή “Σχεδόν	31,8	21,0	38,7	25,8

Δευτερεύοντα Καταληκτικά σημεία	Μελέτη 18251		Μελέτη 18252	
	Κρέμα SELGAMIS (n= 302)	Κρέμα Φορέας (n=269)	Κρέμα SELGAMIS (n= 267)	Κρέμα Φορέας (n=288)
Καθαρό” (1)				
Εκατοστιαία διαφορά στο ποσοστό επιτυχίας από τον φορέα (95% CI)	10,8 (3,5, 18,1) <i>p < 0,001</i>	-	12,9 (5,0, 20,8) <i>p < 0,001</i>	-
Φλεγμονώδεις βλάβες				
Μέση Απόλυτη Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Μέση διαφορά από τον φορέα (95% CI)	-3,4 (-6,3, -0,5) <i>p < 0,001</i>	-	-6,2 (-9,2, -3,3) <i>p < 0,001</i>	-
Μη Φλεγμονώδεις βλάβες				
Μέση Απόλυτη Μεταβολή από την Αρχική κατάσταση	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Μέση διαφορά από τον φορέα (95% CI)	-5,0 (-9,1, -0,8) <i>p < 0,001</i>	-	-5,7 (-9,1, -2,2) <i>p < 0,001</i>	-

Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα

Στη **Μελέτη 3**, μια μονοετής ανοιχτής επισήμανσης μελέτη ασφάλειας σε 453 ασθενείς, 9 ετών και άνω, με μέτρια κοινή ακμή προσώπου και κορμού, η κρέμα Selgamis έδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση με τα ποσοστά επιτυχίας IGA και PGA να αυξάνονται:

- από 26,6% στην επίσκεψη την Εβδομάδα 12 σε 65,1% στην επίσκεψη την Εβδομάδα 52 για το πρόσωπο και
- από 38,6% στην επίσκεψη την Εβδομάδα 12 σε 66,9% στην επίσκεψη την Εβδομάδα 52 για τον κορμό, αντίστοιχα.

Η επιτυχία κατά IGA και PGA στον ίδιο ασθενή αυξήθηκε από 22,0% την Εβδομάδα 12 σε 57,9% την Εβδομάδα 52.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τριφαροτένης από την κρέμα Selgamis αξιολογήθηκε σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς (10-17 ετών) με κοινή ακμή. Τα άτομα υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 30 ημέρες με 2 γραμμάρια/ημέρα Selgamis εφαρμοζόμενη στο πρόσωπο, τους ώμους, το στήθος και την άνω πλάτη.

Συνολικά, τα επίπεδα συστηματικής έκθεσης ήταν χαμηλά και παρόμοια μεταξύ ενηλίκων και παιδιατρικών πληθυσμών.

Μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων, επτά από δεκαεννέα (37%) ενήλικα άτομα είχαν ποσοτικοποιήσιμα επίπεδα τριφαροτένης στο πλάσμα. Η C_{max} κυμαινόταν από κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (LOQ <5 pg/ml) έως 10 pg/ml και η AUC_{0-24h} κυμαινόταν από 75 έως 104 pg×hr/ml.

Τρεις από τους δεκαεπτά (18%) από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρουσίασαν ποσοτικοποιήσιμη συστηματική έκθεση. Η C_{max} κυμαινόταν από κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (LOQ <5 pg/ml) έως 9 pg/ml και η AUC_{0-24h} κυμαινόταν από 89 έως 106 pg×hr/ml.

Οι συνθήκες σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκαν τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά από 2 εβδομάδες τοπικής χορήγησης. Δεν αναμένεται συσσώρευση φαρμάκου με μακροχρόνια χρήση.

Κατανομή

Η τριφαροτένη διεισδύει στο δέρμα με εκθετική κατανομή από την κεράτινη στιβάδα στην επιδερμίδα και το δέρμα.

Μια *in vitro* μελέτη έδειξε ότι η τριφαροτένη είναι σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99,9% δεσμευμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική δέσμευση της τριφαροτένης στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και ανασυνδυασμένα ένζυμα CYP450 έχουν δείξει ότι η τριφαροτένη μεταβολίζεται κυρίως από τα CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2B6.

Δυνατότητα φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης φαρμάκου

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η κρέμα Selgamis στις συγκεντρώσεις που επιτεύχθηκαν συστηματικά μετά από τοπική χορήγηση δεν ανέστειλε τα ισοένζυμα του CYP450 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4 και δεν επήγαγε τα CYP1A2, 2B6 ή 3A4.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η κρέμα Selgamis στις συγκεντρώσεις που επιτεύχθηκαν συστηματικά μετά από τοπική χορήγηση δεν ανέστειλε ούτε τους μεταφορείς πρόσληψης MATE, OATP, OAT ή OCT ούτε τους μεταφορείς εκροής BCRP, Pgp, BSEP ή MPR.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σημείωση: τα ζωικά πολλαπλάσια των υπολογισμών της ανθρώπινης συστηματικής έκθεσης βασίστηκαν σε συγκρίσεις της Επιφάνειας κάτω από την Καμπύλη (Area Under the Curve, AUC) για τοπική ανθρώπινη δόση 2 g κρέμας Selgamis, που εφαρμόστηκε μία φορά την ημέρα.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από του στόματος, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Σε μελέτες δερματικής τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε μικρά χοιρίδια για έως και 9 μήνες, η συστηματική έκθεση στην τριφαροτένη ήταν πολύ χαμηλή, γενικά κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης. Δεν υπήρχαν συστηματικές επιδράσεις και το μόνο αξιοσημείωτο εύρημα συνίστατο σε αναστρέψιμο ερεθισμό του δέρματος στις θέσεις εφαρμογής.

Σε μελέτες αναπαραγωγής ζώων, η από του στόματος χορήγηση τριφαροτένης σε έγκυους αρουραίους και κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης ήταν τερατογόνος και εμβρυοτοξική σε εκθέσεις (AUC) που ήταν 1614 έως 18245 φορές και 800 έως 4622 φορές αυτές που παρατηρούνται σε ανθρώπους στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (MRHD) των 2 g.

Η τριφαροτένη δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε συστηματικές εκθέσεις που αντιστοιχούν σε 534 και 98 φορές, αντίστοιχα, εκείνων που παρατηρούνται σε ανθρώπους.

Η τριφαροτένη δεν είχε καμία επίδραση στην προ- και μετά- γεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους, μέχρι τις υψηλότερες από του στόματος δοκιμαζόμενες δόσεις που αντιστοιχούσαν σε συστηματικές εκθέσεις (AUC) 595 έως 1877 φορές υψηλότερες από αυτές που παρατηρούνται σε ανθρώπους.

Η τριφαροτένη δεν έδειξε δυσμενείς επιδράσεις στη γονιμότητα σε αρουραίους που εκτέθηκαν από του στόματος σε περίπου 1754 (αρσενικά) και 1877 (θηλυκά) φορές της δόσης των 2 g σε ανθρώπους. Ωστόσο, μετά την από του στόματος χορήγηση σε σκύλους, ο *εκφυλισμός γεννητικών κυττάρων* με πυκνωτικά/αποπτωτικά γεννητικά κύτταρα ήταν εμφανής από τη χαμηλότερη δόση του 0,2

mg/kg/ημέρα που δοκιμάστηκε, η οποία αντιστοιχεί σε συστηματική έκθεση 1170 φορές υψηλότερη από αυτή που παρατηρείται σε ανθρώπους. Όλα τα ζώα με αυτό το εύρημα έδειξαν επίσης υποσπερματογένεση και υπολείμματα στις επιδιδυμίδες. Τα ευρήματα δεν υποχώρησαν πλήρως μετά από 8 εβδομάδες, υποδηλώνοντας μια εκτεταμένη και πιθανώς χρόνια επίδραση. Καθώς αυτά τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε, η συνάφεια των ευρημάτων για χαμηλότερες δόσεις είναι άγνωστη. Από του στόματος μελέτη σε αρουραίους έδειξε ότι η τριφαροτένη και/ή οι σχετικοί μεταβολίτες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αλλαντοΐνη
Simulgel 600 PHA (συμπολυμερές από ακρυλαμίδιο και ακρυλοϋλδιμεθυλοταυρικό νάτριο, ισοδεκαεξάνιο, πολυσορβικό 80, ελαϊκός εστέρας σορβιτάνης)
Κυκλομεθκόνη
Αιθανόλη
Φαινοξυαιθανόλη
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.
Μετά το πρώτο άνοιγμα: χρησιμοποιήστε εντός 6 μηνών

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σωληνάριο
[5 g]

Ελασματοποιημένα λευκά σωληνάκια χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (LDPE)/ Αλουμινίου (Al)/Υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (HDPE) με λευκή κεφαλή υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (HDPE) και λευκό κλείσιμο από πολυπροπυλένιο (PP).

Περιέκτης πολλαπλών δόσεων με αντλία χωρίς χρήση αέρα
[15 g, 30 g, 75 g]

Λευκή φιάλη χωρίς αέρα από πολυπροπυλένιο (PP)/υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) κλεισμένη με λευκή αντλία πολυπροπυλενίου (PP) και λευκό περίβλημα από πολυπροπυλένιο (PP).

Μεγέθη συσκευασίας: 1 σωληνάριο των 5 g, 1 φιάλη των 15, 30 ή 75 g.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza
20 avenue André Prothin - La Défense 4
92 927 Paris La Défense CEDEX
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ