

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g γέλη

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g γέλης περιέχει:

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

30 mg (3% w/w) άνυδρο υπεροξειδίο του βενζοϋλίου ως άνυδρο υπεροξειδίο του βενζοϋλίου

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται 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 10 mg/g + 30 mg/g δεν έχουν μελετηθεί για περισσότερες από 12 εβδομάδες σε κλινικές δοκιμές με κοινή ακμή. Η

θεραπεία με γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εβδομάδες συνεχούς χρήσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν χρειάζονται ειδικές οδηγίες.

Τρόπος χορήγησης

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

Τα χέρια θα πρέπει να πλένονται μετά την εφαρμογή.

4.3 Αντενδείξεις

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

- κλινδαμυκίνη
- λινκομυκίνη
- υπεροξείδιο του βενζοϋλίου
- οποιοδήποτε 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 θα πρέπει να αποφεύγεται. Η εφαρμογή σε ευαίσθητες περιοχές του δέρματος θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής, ξεπλύνετε καλά με νερό.

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

Η γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g θα 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 μπορούν να χρησιμοποιήσουν μία μη φαγεσворική κρέμα ενυδάτωσης, να μειώσουν παροδικά τη συχνότητα εφαρμογής της γέλης Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g ή να διακόψουν παροδικά τη χρήση. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί για δοσολογική συχνότητα χρήσης μικρότερη της μίας φορές 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 10 mg/g + 30 mg/g θα πρέπει να διακοπεί.

Καθώς το υπεροξειδίο του βενζουλίου 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 η έκθεση στο έντονο ηλιακό φως δεν μπορεί να αποφευχθεί, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν αντηλιακό προϊόν και να φορούν προστατευτικά ρούχα.

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

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

Το προϊόν μπορεί να ξεβάψει τα μαλλιά ή τα χρωματιστά υφάσματα. Αποφεύγετε την επαφή με μαλλιά, υφάσματα, έπιπλα ή χαλιά.

Ανθεκτικότητα στην κλινδαμυκίνη

Οι ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό συστηματικής ή τοπικής χρήσης κλινδαμυκίνης ή ερυθρομυκίνης, είναι πιο πιθανό να έχουν προϋπάρχουσα αντιμικροβιακή ανθεκτική *Propionibacterium acnes* και συμβιωτική χλωρίδα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί επισήμως μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με τη γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/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 θα πρέπει να γίνεται με προσοχή καθώς μπορεί να εμφανισθεί αθροιστική ερεθιστική επίδραση.

Η γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g δεν θα 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 τη συγχορήγηση.

Η ταυτόχρονη εφαρμογή γέλης Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g με τρετινοΐνη, ισοτρετινοΐνη και ταζαροτένη θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς το υπεροξειδίο του βενζουΐλιου μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά 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 το πρωί και το άλλο το βράδυ).

Η χρήση τοπικών παρασκευασμάτων που περιέχουν υπεροξειδίο του βενζουΐλιου 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 10 mg/g + 30 mg/g σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής/ανάπτυξης σε πειραματόζωα με γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g ή υπεροξειδίο του βενζουΐλιου. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της κλινδαμυκίνης και του υπεροξειδίου του βενζουΐλιου 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 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 10 mg/g + 30 mg/g κατά την κύηση σε ανθρώπους δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g, θα πρέπει να συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση κινδύνου/οφέλους από τον αρμόδιο γιατρό.

Θηλασμός

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

Για την αποφυγή τυχαίας κατάποσης από το βρέφος, εάν η γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/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 10 mg/g + 30 mg/g στη γονιμότητα του ανθρώπου.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις (ADRs) συνοψίζονται παρακάτω για τη γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g ως συνδυασμός, περιλαμβανομένων κάθε επιπρόσθετων ADR που έχουν αναφερθεί για τα επιμέρους τοπικά δραστικά συστατικά υπεροξειδίου του βενζοϋλίου ή κλινδαμυκίνη, που συνέβηκαν είτε σε κλινικές μελέτες ή από αυθόρμητες αναφορές. Οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις παρατίθενται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), και μη γνωστές (δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (MedDRA SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές ³	Μη γνωστές ²
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένης της υπερευαισθησίας και αναφυλαξίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία ⁴	Παραισθησία ¹	
Διαταραχές του γαστρεντερικού				Κολίτιδα (περιλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας), αιμορραγική διάρροια, διάρροια, κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού ¹	Κνησμός, αίσθημα καύσου, ξηρότητα, ερύθημα, απολέπιση (Συνήθως αναφέρονται ως 'ήπια' σε σοβαρότητα. Η συχνότητα σχετίζεται με στοιχεία από ζητηθείσα αξιολόγηση της	Δερματίτιδα, αντίδραση φωτοευαισθησίας	Ερυθρηματώδες εξάνθημα, επιδείνωση ακμής	Κνίδωση

	ανεκτικότητας κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών)			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πόνος στο σημείο εφαρμογής ⁴		Αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής, περιλαμβανομένου του αποχρωματισμού

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

Τοπική Ανεκτικότητα

Κατά τη διάρκεια της πιλοτικής κλινικής δοκιμής με τη γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για τοπικά δερματικά σημεία και συμπτώματα ερυθρήματος, ξηρότητας, απολέπισης, κνησμού και καψίματος/τσιμπήματος. 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 (τιμή βάσης)			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, Ερυθρήματος και Απολέπισης (αξιολόγηση ερευνητή)

	Πριν τη θεραπεία (τιμή βάσης)				Μέγιστο κατά τη διάρκεια της θεραπείας				Τέλος της θεραπείας (Εβδομάδα 12)			
	Ελαφρά	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρά	Ελαφρά	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

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

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

Το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου εφαρμοζόμενο τοπικά, γενικά, δεν απορροφάται σε επαρκείς ποσότητες για να προκαλέσει συστηματικές δράσεις.

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

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

Θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα συμπτωματικά μέτρα για την παροχή ανακούφισης από τον ερεθισμό λόγω εκτεταμένης εφαρμογής.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κλινδαμυκίνη, συνδυασμοί.

Κωδικός ATC: D10AF51

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 23S 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 *in vitro*, ταχεία *in vivo* υδρόλυση μετατρέπει την ουσία αυτή στην αντιβακτηριακά ενεργή κλινδαμυκίνη. Η δραστηριότητα της κλινδαμυκίνης έχει αποδειχθεί κλινικά σε φαγέσωρες από ασθενείς με ακμή ότι σε ικανοποιητικά επίπεδα είναι ενεργή κατά των περισσότερων στελεχών του *Propionibacterium acnes*. Η κλινδαμυκίνη *in vitro* αναστέλλει όλες τις εξετασθείσες καλλιέργειες *Propionibacterium acnes* (MIC 0.4 mcg/ml). Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα της επιφάνειας του δέρματος είχαν μειωθεί από περίπου 14% σε 2% μετά από την τοπική εφαρμογή κλινδαμυκίνης.

Το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου είναι ήπιο κερατολυτικό με δράση κατά των φαγεσώρων σε όλα τα στάδια της ανάπτυξής τους. Είναι ένας οξειδωτικός παράγοντας με βακτηριοκτόνο δραστηριότητα κατά του *Propionibacterium acnes*, του οργανισμού που σχετίζεται με την κοινή ακμή. Επιπλέον, είναι σηγγματοστατικό, αναστέλλοντας την υπέρμετρη παραγωγή σμήγματος που σχετίζεται με την ακμή.

Η γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g έχει ένα συνδυασμό ήπιων κερατολυτικών και αντιβακτηριακών ιδιοτήτων παρέχοντας δραστηριότητα 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 για επιλεγμένα είδη. Η τοπική πληροφόρηση για την ανθεκτικότητα είναι επιθυμητή, ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση σοβαρών μολύνσεων.

Η συμμετοχή του υπεροξειδίου του βενζοϋλίου στη γέλη Indoxyl 10 mg/g + 50 mg/g μειώνει τη δυνατότητα εμφάνισης οργανισμών ανθεκτικών στην κλινδαμυκίνη. Αυτό δεν μελετήθηκε με την γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/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 III μελέτη 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, υπεροξειδίο του βενζοϋλίου 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: σπάνια 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 αποτελεσματικότητας κατά 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 Υπεροξειδίου του Βενζουλίου 3% (N=328)	Εικονική Γέλη (N=332)
Φλεγμονώδεις Αλλοιώσεις Μέση απόλυτη μείωση* Μέσο ποσοστό μείωσης	18.2 68.9%	15.6 58.1%	16.8 61.8%	13.1 48.8%
Μη Φλεγμονώδεις Αλλοιώσεις Μέση απόλυτη μείωση* Μέσο ποσοστό μείωσης	24.8 53.9%	19.8 43.3%	22.2 50.8%	14.8 34.0%
Συνολικές Αλλοιώσεις Μέση απόλυτη μείωση* Μέσο ποσοστό μείωσης	43.0 59.8%	35.5 49.2%	39.0 55.5%	27.8 40.4%
Συνολική Αξιολόγηση Ερευνητή Ποσοστό ατόμων με ελάχιστη βελτίωση 2 βαθμών στο ISGA από την αρχή της θεραπείας έως την εβδομάδα 12*. Ποσοστό ατόμων με ISGA καθαρού έως σχεδόν καθαρού δέρματος την εβδομάδα 12.	39% 45%	25% 28%	30% 35%	18% 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 υπερέιχε της γέλης κλινδαμυκίνης, της γέλης υπεροξειδίου του βενζουλίου 3% και της εικονικής γέλης ως προς το ποσοστό των ατόμων που είχαν βελτίωση τουλάχιστον 2 βαθμών στην κλίμακα ISGA. Η γέλη Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g υπερέιχε της γέλης κλινδαμυκίνης και της εικονικής γέλης ως προς την απόλυτη μείωση φλεγμονωδών, μη φλεγμονωδών και συνολικών βλαβών και υπερέιχε της γέλης υπεροξειδίου του βενζουλίου 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 υπεροξειδίου του βενζουλίου 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 υπεροξειδίου του βενζουΐλιου ($P = 0.003$) 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 2^η 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, εφαρμόστηκαν περίπου 4 γραμμάρια γέλης Indoxyl 10 mg/g + 30 mg/g άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες στο πρόσωπο, άνω μέρος του θώρακα, άνω μέρος της πλάτης και στους ώμους. Η γεωμετρική μέση μέγιστη έκθεση κλινδαμυκίνης στο πλάσμα (C_{max}) την Ημέρα 5 ήταν 0.961 ng/mL με AUC_{∞} 12.9 ng^h/mL.

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

Η παρουσία του υπεροξειδίου του βενζουΐλιου στη σύνθεση δεν είχε επίδραση στη διαδερμική απορρόφηση της κλινδαμυκίνης.

Μελέτες με ραδιοεπισήμανση έχουν δείξει ότι η απορρόφηση του υπεροξειδίου του βενζουΐλιου διαμέσου του δέρματος μπορεί να εμφανιστεί μόνο μετά από μετατροπή του σε βενζοϊκό οξύ. Το βενζοϊκό οξύ συζεύγνυται κυρίως προς σχηματισμό ιππουρικού οξέος, το οποίο απεκκρίνεται μέσω των νεφρών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γέλη κλινδαμυκίνης/υπεροξειδίου του βενζουΐλιου

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

Σε μία μελέτη φωτο-καρκινογένεσης σε ποντίκια, παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση του μέσου χρόνου σχηματισμού όγκου 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 πειραματόζωων, 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.

Υπεροξείδιο του βενζουΐλιου

Σε μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα, το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου ήταν καλά ανεκτό όταν εφαρμόστηκε τοπικά.

Αν και το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου σε υψηλές δόσεις έχει δείξει να προκαλεί ρήξεις στις αλυσίδες του DNA, τα διαθέσιμα δεδομένα από άλλες μελέτες μεταλλαξιογένεσης και καρκινογένεσης και μία μελέτη φωτο-καρκινογένεσης έδειξαν ότι το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου δεν είναι ούτε καρκινογόνο ούτε φωτο-καρκινογόνο.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τοξικότητας της αναπαραγωγής.

Κλινδαμυκίνη

In-vitro και *in-vivo* 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

Καρβομερή
Διμεθικόνη
Δινάτριο άλας μονολαουρυλαιθυλοσουλφλεκτρικού οξέος
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Γλυκερόλη
Οξειδίο του πυριτίου, οδοντιατρικού τύπου
Πολοξαμερή 182
Ύδωρ κεκαθαρμένο
Υδροξειδίο του νατρίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος όπως είναι συσκευασμένο για πώληση: 24 μήνες

Διάρκεια ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος μετά το άνοιγμα της συσκευασίας: 2 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Συνθήκες φύλαξης πριν το άνοιγμα της συσκευασίας: Φυλάσσετε στο ψυγείο (2-8°C). Μην καταψύχετε.

Συνθήκες φύλαξης μετά το άνοιγμα της συσκευασίας: Μη φυλάσσετε 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 γραμμάρια και 60 γραμμάρια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε το 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

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Λεωφόρος Κέννεντυ 12-14
1087 Λευκωσία
Κύπρος
Τηλ.: 22 397000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

21951

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Νοεμβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Ιουνίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

28 Ιουνίου 2018