

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Soolantra 10 mg/g cremă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g cremă conține ivermectină 10 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

1 g cremă conține alcool cetilic 35 mg, alcool stearic 25 mg, parahidroxibenzoat de metil (E218) 2 mg, parahidroxibenzoat de propil (E216) 1 mg și propilenglicol 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă.

Cremă hidrofilă de culoare albă până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Soolantra este indicat pentru tratamentul topic al leziunilor inflamatorii cauzate de acneea rozacee la pacienți adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

O aplicare pe zi, în general timp de până la 4 luni. Soolantra trebuie utilizat zilnic, pentru întreaga perioadă de tratament. Ciclul de tratament poate fi repetat.

În cazul în care nu se observă nicio ameliorare după 3 luni, tratamentul trebuie întrerupt.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei.

Insuficiență hepatică

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vezi și pct. 4.8).

Pacienți pediatrici

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea Soolantra la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar pentru administrare cutanată.

Aplicarea cutanată a unei cantități de medicament de mărimea unui bob de mazăre pe fiecare dintre cele cinci zone ale feței: frunte, bărbie, nas și fiecare obraz. Medicamentul trebuie întins în strat subțire pe toată suprafața feței, evitând ochii, buzele și mucoasele.

Soolantra trebuie aplicat numai pe față.

După aplicarea medicamentului este necesară spălarea mâinilor.

Produsele cosmetice pot fi aplicate după uscarea medicamentului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții pot prezenta agravarea tranzitorie a acneii rozacee, care, de obicei, se rezolvă în decurs de o săptămână în urma continuării tratamentului, cum ar fi de așteptat ca urmare a unei reacții de distrugere a acarienilor Demodex.

În caz de agravare severă cu o reacție cutanată puternică, tratamentul trebuie întrerupt.

Soolantra nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

Medicamentul conține:

- alcool cetilic și alcool stearic, care pot cauza reacții adverse cutanate locale (de exemplu dermatită de contact),
- parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216), care pot cauza reacții alergice (posibil întârziate)
- și propilenglicol, care poate cauza iritație tegumentară.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea cu alte medicamente (vezi pct. 5.2 pentru Metabolizare).

Utilizarea Soolantra împreună cu alte medicamente topice sau sistemice pentru tratamentul acneii rozacee nu a fost investigată.

Studiile *in vitro* au arătat că ivermectina este metabolizată în principal de către CYP3A4. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când ivermectina este administrată concomitent cu inhibitori ai CYP3A4, deoarece expunerea plasmatică poate fi semnificativ crescută.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există date insuficiente privind utilizarea cutanată a ivermectinei la femeile gravide. Studiile privind toxicitatea referitoare la reproducere au arătat că ivermectina este teratogenă la șobolan și iepure (vezi pct. 5.3), însă ca urmare a expunerii sistemice scăzute după administrarea topică a medicamentului la doza propusă, există o preocupare scăzută referitoare la siguranța pentru fătul uman. Soolantra nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

După administrarea orală, ivermectina este excretată în laptele matern în concentrații scăzute. Nu a fost evaluată excreția în laptele matern în urma administrării topice. Datele farmacocinetice/toxicologice disponibile pentru animale au evidențiat, de asemenea, excreția ivermectinei în laptele matern. Nu poate fi exclus riscul pentru sugari. Trebuie luată o decizie cu

privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/renunțarea la tratamentul cu Soolantra, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul ivermectinei asupra fertilității la om. La șobolan nu a existat niciun efect asupra funcției de reproducere sau a fertilității în timpul tratamentului cu ivermectină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Soolantra nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt senzația de arsură cutanată, iritație cutanată, prurit și xerodermie, toate acestea apărând la 1% sau mai puțini dintre pacienții tratați cu acest medicament în cadrul studiilor clinice.

Acestea sunt în mod obișnuit de severitate ușoară spre moderată și sunt în general diminuate atunci când tratamentul este continuat.

Nu au fost observate diferențe semnificative în profilul de siguranță între subiecții cu vârsta între 18 și 65 de ani și subiecții cu vârsta peste 65 de ani.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe și de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile) și au fost raportate pentru Soolantra în cadrul studiilor clinice (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1 – Reacții adverse

| Clasa de aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacții adverse |
|--|--------------------------|---|
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Frecvente | Senzație de arsură cutanată |
| | Mai puțin frecvente | Iritație cutanată, prurit, xerodermie Agravarea acneei rozacee* |
| | Cu frecvență necunoscută | Eritem Dermatită de contact (alergică sau iritantă) Edem la nivelul feței |

*Reacții adverse raportate din datele după punerea pe piață

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există rapoarte privind supradozajul cu Soolantra.

În urma expunerii accidentale sau semnificative la cantități necunoscute de ivermectină în formulări veterinare la om, prin ingerare, inhalare, injectare sau expunere pe suprafața corpului, au fost raportate cel mai frecvent următoarele reacții adverse: erupție, edem, cefalee, amețeală, astenie, greață, vărsături și diaree. Alte reacții adverse care au fost raportate includ: convulsii, ataxie, dispnee, dureri abdominale, parestezie, urticarie și dermatită de contact.

În cazul ingerării accidentale, tratamentul simptomatic, dacă este indicat, trebuie să includă lichide și electroliți administrate pe cale parenterală, susținerea funcției respiratorii (ventilație cu oxigen și mecanică, dacă este necesar) și agenți vasopresori, dacă este prezentă hipotensiunea arterială semnificativă clinic. Pentru a preveni absorbția substanței ingerate, pot fi indicate inducerea emezei și/sau lavajul gastric efectuate cât mai rapid posibil, urmate de purgative sau alte măsuri de rutină împotriva intoxicației, dacă sunt necesare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate de uz dermatologic, alte preparate dermatologice, codul ATC: D11AX22

Mecanism de acțiune

Ivermectina este un membru al clasei avermectinelor. Avermectina are efecte antiinflamatorii prin inhibarea secreției de citokine inflamatorii induse de lipopolizaharide. Proprietățile antiinflamatorii ale ivermectinei cutanate au fost observate în model animal cu inflamație cutanată. De asemenea, ivermectina provoacă decesul paraziților, în principal prin legarea selectivă și cu afinitate ridicată la canalele de clor controlate de glutamat, existente la nivelul nervilor și celulelor musculare ale nevertebratelor. Mecanismul de acțiune al Soolantra în tratamentul leziunilor inflamatorii ale rozaceei nu este cunoscut, însă poate fi asociat efectelor antiinflamatorii ale ivermectinei, ca și provocării distrugerii acarienilor Demodex, considerați a constitui un factor în inflamația pielii.

Eficacitatea și siguranța clinică

Soolantra aplicat o dată pe zi înainte de culcare a fost evaluat ca tratament al leziunilor inflamatorii ale rozaceei în cadrul a două studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu martor, care au avut o structură identică. Studiile au fost efectuate la 1371 de subiecți cu vârsta minimă de 18 ani, care au fost tratați o dată pe zi timp de 12 săptămâni cu Soolantra sau martor.

96% din numărul total de subiecți au fost de rasă caucaziană, iar 67% au fost femei. Utilizând scala de evaluare globală a investigatorului (Investigator Global Assessment, IGA) cu 5 puncte, 79% dintre subiecți au avut un scor moderat (IGA=3), iar 21% au avut un scor sever (IGA=4) la intrarea în studiu.

Criteriile coprincipale de evaluare a eficacității în ambele studii clinice au fost rata de succes pe baza rezultatului IGA (procentajul de subiecți „vindecați” și „aproape vindecați” în Săptămâna 12 a studiului) și modificarea absolută față de intrarea în studiu a numărului de leziuni inflamatorii. Scala IGA este bazată pe următoarele definiții:

Tabelul 2: Scala de evaluare globală a investigatorului (IGA)

| Grad | Scor | Descriere clinică |
|------------------|------|---|
| Vindecat | 0 | Fără leziuni inflamatorii prezente, fără eritem |
| Aproape vindecat | 1 | Foarte puține papule/pustule mici, eritem foarte ușor prezent |

| | | |
|---------|---|---|
| Ușor | 2 | Puține papule/pustule mici, eritem ușor |
| Moderat | 3 | Mai multe papule/pustule mici sau mari, eritem moderat |
| Sever | 4 | Numeroase papule/pustule mici și/sau mari, eritem sever |

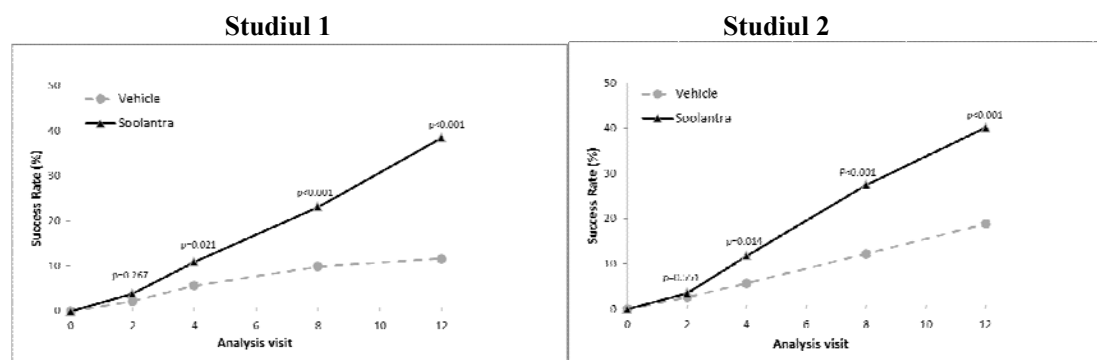
Rezultatele din ambele studii clinice au demonstrat că Soolantra aplicat o dată pe zi timp de 12 săptămâni a fost superior statistic cremei-martor din perspectiva ratei de succes IGA și a modificării absolute a numărului de leziuni inflamatorii ($p < 0,001$, vezi Tabelul 3 și Figura 1, Figura 2, Figura 3 și Figura 4).

Tabelul și figurile următoare prezintă rezultatele privind eficacitatea din cadrul ambelor studii.

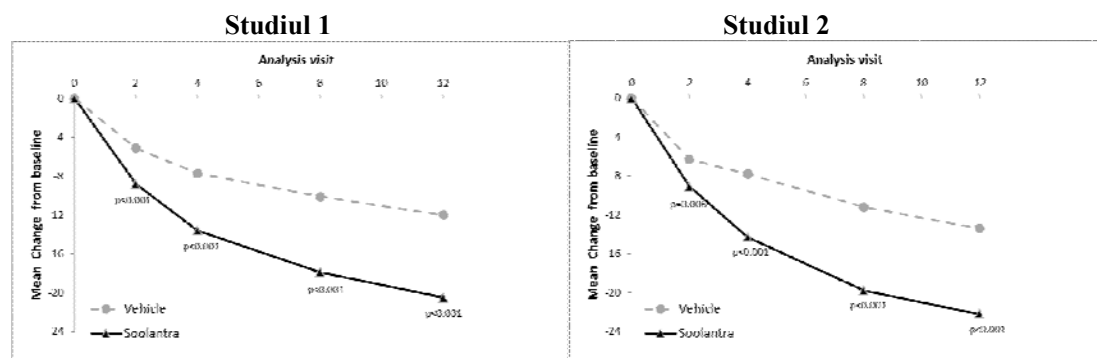
Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea

| | Studiul 1 | | Studiul 2 | |
|--|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | Soolantra (N=451) | Martor (N=232) | Soolantra (N=459) | Martor (N=229) |
| Evaluarea globală a investigatorului | | | | |
| Numărul (%) de subiecți vindecați sau aproape vindecați conform IGA în Săptămâna 12 | 173 (38,4) | 27 (11,6) | 184 (40,1) | 43 (18,8) |
| Leziuni inflamatorii | | | | |
| Număr mediu de leziuni inflamatorii la intrarea în studiu | 31,0 | 30,5 | 33,3 | 32,2 |
| Număr mediu de leziuni inflamatorii în Săptămâna 12 | 10,6 | 18,5 | 11,0 | 18,8 |
| Modificarea absolută (modificare %) a numărului de leziuni inflamatorii în Săptămâna 12 față de intrarea în studiu | -20,5 (-64,9) | -12,0 (-41,6) | -22,2 (-65,7) | -13,4 (-43,4) |

Figurile 1 și 2: Ratele de succes în timp conform IGA, exprimate în săptămâni



Figurile 3 și 4: Modificarea absolută a numărului de leziuni inflamatorii în timp față de intrarea în studiu, exprimată în săptămâni



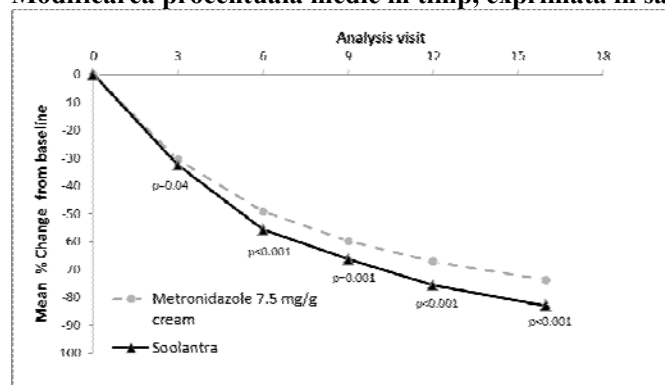
Soolantra a fost superioară statistic cremei-martor din perspectiva criteriilor coprincipale de evaluare a eficacității, cu un interval de timp până la debutul eficacității egal cu 4 săptămâni de tratament ($p < 0,05$).

Scorul IGA a fost evaluat în timpul extensiei de 40 de săptămâni a celor două studii clinice, iar procentajul de subiecți tratați cu Soolantra care au atins un scor IGA de 0 sau 1 a continuat să crească până în Săptămâna 52. Rata de succes (IGA=0 sau 1) în Săptămâna 52 a fost 71% și respectiv 76% în Studiul 1 și Studiul 2.

De asemenea, eficacitatea și siguranța medicamentului în tratamentul leziunilor inflamatorii ale rozaceei au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, în regim orb pentru investigator, controlat cu substanță activă. Studiul a fost efectuat cu 962 de subiecți cu vârsta minimă de 18 ani, care au fost tratați timp de 16 săptămâni cu Soolantra o dată pe zi sau Metronidazol 7,5 mg/g cremă de două ori pe zi. În acest studiu, 99,7% dintre subiecți au fost de rasă caucaziană, iar 65,2% au fost femei; pe scala IGA, 83,3% dintre subiecți au avut un scor moderat (IGA=3), iar 16,7% au avut un scor sever (IGA=4) la intrarea în studiu (vezi Figura 5).

Rezultatele studiului au demonstrat că Soolantra a fost superior statistic față de Metronidazol 7,5 mg/g cremă din perspectiva criteriului principal al eficacității (modificarea procentuală medie a numărului de leziuni inflamatorii), cu o reducere de 83,0% în grupul tratat cu ivermectină și respectiv de 73,7% în grupul tratat cu metronidazol față de intrarea în studiu după 16 săptămâni de tratament ($p < 0,001$). Superioritatea Soolantra în Săptămâna 16 a fost confirmată de rata de succes pe baza IGA și a modificării absolute a numărului de leziuni inflamatorii (criterii de evaluare secundare ($p < 0,001$)).

Figura 5:
Modificarea procentuală medie în timp, exprimată în săptămâni



În toate studiile clinice au fost tratați cu medicamentul aproximativ 300 de subiecți cu vârsta minimă de 65 de ani. Nu au fost observate diferențe semnificative privind profilul de eficacitate și siguranță între subiecții vârstnici și subiecții cu vârsta între 18 și 65 de ani.

Profilul de siguranță descris la pct. 4.8 a rămas stabil în condițiile de utilizare pe termen lung observate în timpul tratamentelor pe termen lung cu durata de până la un an.

Pacienți pediatrici

Agenția Europeană pentru Medicamente a renunțat la obligația de a trimite rezultatele studiilor cu Soolantra pentru toate subgrupele de pacienți pediatrici cu rozacee papulopustuloasă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea pediatrică).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția ivermectinei din Soolantra a fost evaluată într-un studiu clinic la subiecți adulți cu rozacee papulopustuloasă severă în condiții de utilizare maximală. La starea de echilibru (după 2 săptămâni de

tratament), concentrațiile plasmatiche medii de vârf (\pm abaterea standard) ale ivermectinei au ajuns la valoarea maximă în 10 ± 8 ore de la administrarea dozei (C_{\max} : $2,1 \pm 1,0$ ng/ml, limite: 0,7-4,0 ng/ml), iar valoarea medie de vârf a ariei de sub curba concentrației (\pm abaterea standard) $ASC_{0-24\text{ore}}$ a fost de 36 ± 16 ng.ora/ml (limite: 14-75ng.ora/ml). Nivelurile expunerii sistemice ale ivermectinei au atins un platou după două săptămâni de tratament (starea de echilibru) în tratamentul de mai lungă durată al studiilor de Fază 3, nivelurile expunerii sistemice au fost similare acelor observate după două săptămâni de tratament. La starea de echilibru, nivelurile expunerii sistemice ale ivermectinei ($ASC_{0-24\text{ore}}$ 36 ± 16 ng.ora/ml) au fost mai scăzute decât cele obținute după administrarea orală a unei singure doze de 6 mg de ivermectină la voluntari sănătoși ($ASC_{0-24\text{ore}}$ 134 ± 16 ng.ora/ml).

Distribuție

Un studiu *in vitro* a demonstrat că ivermectina se leagă de proteinele plasmatică în proporție mai mare de 99% și se leagă în principal de albumina serică umană. Nu a fost observată nicio legare semnificativă a ivermectinei de eritrocite.

Metabolizare

Studiile *in vitro* care au utilizat microzomi hepatici umani și enzime recombinante ale citocromului CYP450 au arătat că ivermectina este metabolizată în principal prin intermediul izoenzimei CYP3A4. Studiile *in vitro* arată că ivermectina nu inhibă izoenzimele 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 sau 2E1 ale citocromului CYP450. Ivermectina nu induce expresia enzimelor citocromului CYP450 (1A2, 2B6, 2C9 sau 3A4) în hepatocitele umane de cultură.

Doi metaboliți principali ai ivermectinei au fost identificați în cadrul unui studiu clinic farmacocinetic de utilizare maximală și au fost evaluați în timpul studiilor clinice de fază 2 (3"-O-demetil ivermectină și 4a-hidroxi ivermectină). Similar compusului-mamă, metaboliții au atins starea de echilibru după cel mult 2 săptămâni de tratament, fără nicio dovadă de acumulare timp de până la 12 săptămâni. Mai mult, expunerile sistemice la metaboliți (estimate cu C_{\max} și ASC) obținute la starea de echilibru au fost mult mai scăzute decât cele observate în urma administrării orale a ivermectinei.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică terminal a fost în medie de 6 zile (medie: 145 de ore, limite: 92-238 de ore) la pacienții care au efectuat o aplicare cutanată a medicamentului o dată pe zi timp de 28 de zile, în cadrul studiului clinic farmacocinetic de utilizare maximală. Eliminarea este dependentă de absorbție în urma tratamentului cu Soolantra. Farmacocinetica ivermectinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală și hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu doze repetate timp de până la 9 luni prin aplicarea dermică a ivermectinei 10 mg/g cremă la miniporci nu au demonstrat efecte toxice sau toxicitate locală la concentrații de expunere sistemică comparabile cu expunerea clinică.

Ivermectina nu a fost genotoxică într-o baterie de teste *in vitro* și *in vivo*. Un studiu de carcinogenitate cu durată de 2 ani, efectuat prin aplicarea dermică de ivermectină 10 mg/g cremă la șoarece, nu a demonstrat nicio creștere a incidenței tumorilor.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere după administrarea orală a ivermectinei au demonstrat efecte teratogene la șobolan (palatoschizis) și iepure (hiperflexie carpiană) pentru doze crescute (limita de expunere la concentrația fără efecte adverse observabile [NOAEL] egală cu cel puțin 70x expunerea clinică).

Toxicitatea neonatală în studiile cu administrare orală la șobolan nu a fost asociată cu expunerea in utero, ci cu expunerea postnatală prin laptele matern, care a determinat concentrații ridicate de ivermectină în creier și plasmă la pui.

Există dovezi că ivermectina 10 mg/g cremă este un iritant cutanat și agent sensibilizator și fotosensibilizator la cobai, însă nu este fototoxică.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Ivermectina este foarte toxică pentru nevertebrate și a fost identificat un risc pentru compartimentul acvatic, sedimente și terestru. Trebuie avută grijă pentru a preveni contaminarea mediului, în particular mediul acvatic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicerol
Palmitat de izopropil
Copolimer carbomeric tip B
Dimeticonă 20 Cst.
Edetat disodic
Acid citric monohidrat
Alcool cetilic
Alcool stearic
Eter cetostearil macrogol
Stearat de sorbitan tip I
Parahidroxibenzoat de metil (E 218)
Parahidroxibenzoat de propil (E 216)
Fenoxietanol
Propilenglicol
Alcool oleilic
Hidroxid de sodiu
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
După prima deschidere: 6 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tuburi de culoare albă din plastic laminat cu polietilenă (PE)/aluminu (Al)/polietilenă (PE) cu:

- Un cap din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) de culoare albă și închidere de siguranță pentru copii din polipropilenă (PP) pentru tuburile de 15 g, 30 g, 45 g sau 60 g
- Un capac din polipropilenă (PP) de culoare albă pentru tuburile de 2 g (fără închidere de siguranță pentru copii)

Mărimi de ambalaj: 1 tub de 2 g, 15 g, 30 g, 45 g sau 60 g.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Trebuie luate măsuri de ameliorare pentru prevenirea sau reducerea contaminării, în special a mediilor acvatice.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GALDERMA INTERNATIONAL
Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin, La Défense 4, 92927 LA DEFENSE CEDEX
92927
Franta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7674/2015/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2019