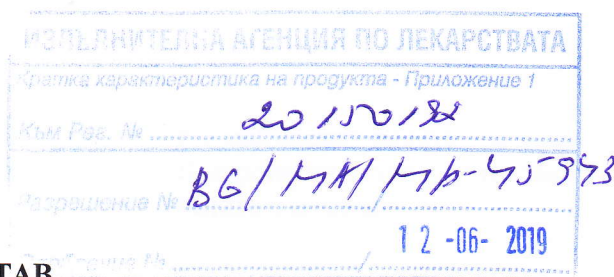


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Соолантра 10 mg/g крем
Soolantra 10 mg/g cream



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам от крема съдържа 10 mg ивермектин (ivermectin).

Помощни вещества с известно действие:

Един грам от крема съдържа 35 mg цетилов алкохол, 25 mg стеарилов алкохол, 2 mg метил парахидроксibenзоат (E218), 1 mg пропил парахидроксibenзоат (E216) и 20 mg пропилен гликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем.

Бял до бледо жълт хидрофилен крем.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Соолантра е показан за локално лечение на възпалителни лезии от розацея (папуло-пустулозна) при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Едно приложение на ден, за период до 4 месеца. Соолантра трябва да бъде нанасян ежедневно през курса на лечението. Курсът на лечение може да бъде повторен. В случай, че няма подобрение след 3 месеца, лечението трябва да бъде прекратено.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст (виж още точка 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Соолантра при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.



Начин на приложение

Само за кожно приложение.

Кожно приложение на количество с размер на грахово зърно от лекарствения продукт на всяка от петте области на лицето: чело, брадичка, нос, всяка от бузите. Лекарственият продукт трябва да се нанесе на тънък слой по цялото лице, като се избягват очите, устните и мукозата.

Соолантра трябва да се нанася само по лицето.

Ръцете трябва да се измиват след прилагане на лекарствения продукт.

Козметика може да се нанася след изсъхване на лекарствения продукт.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при използване

Пациентите могат да получат преходно влошаване на розацеята, което обикновено отзвучава в рамките на 1 седмица при продължаване на лечението, което може да се очаква поради реакция към умиращите акари Demodex.

В случай на сериозно влошаване със силна дермална реакция, лечението трябва да се преустанови.

Соолантра не е проучван при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Лекарственият продукт съдържа:

- цетилов алкохол и стеарилов алкохол, които могат да предизвикат локални кожни реакции (напр. контактен дерматит),
- метил парахидрокси бензоат (E218) и пропил парахидроксибензоат (E216), които могат да предизвикат алергични реакции (вероятно забавени),
- и пропилен гликол, който може да причини раздразнение по кожата

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия (виж точка 5.2 за Биотрансформация).

Едновременната употреба на Соолантра с други локални или системни лекарствени продукти за лечение на розацея не е изследвана.

Ин витро проучвания показват, че ивермектин се метаболизира основно от CYP3A4. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато ивермектин се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A4, тъй като плазмената експозиция може да бъде значително увеличена.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на ивермектин при локално прилагане при бременни жени. Перорални проучвания за репродуктивна токсичност са показали, че ивермектин е тератогенен при плъхове и зайци (виж точка 5.3). Въпреки това, поради ниската системна експозиция след локално приложение на продукта в предложената дозировка, при хората съществува малко безпокойство за безопасността на плода. Не се препоръчва използването на Соолантра по време на бременност.

Кърмене

След перорално приложение, ивермектин се отделя в кърмата в малки концентрации. Не е оценена екскрецията в човешкото мляко след локално приложение. Наличните фармакокинетични/токсикологични данни при животни също показват екскреция на ивермектин в млякото. Не може да се изключи риск при кърмачета. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи лечение със Соолантра, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.



Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на ивермектин върху фертилитета при хора. При плъхове, третирането с ивермектин няма ефект върху чифтосването или фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Соолантра не повлиява, или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са усещане за парене по кожата, раздразнение по кожата, сърбеж и суха кожа, всички те се появяват при 1 % или по-малко от пациентите, които са лекувани с лекарствения продукт в клиничните проучвания. Те обикновено са леки до умерени по тежест и обикновено намаляват при продължаване на лечението. Не са наблюдавани значими разлики в профила на безопасност между субектите на 18-65 години и индивиди на възраст ≥ 65 години.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системно органни класове и честота, с използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) и са били съобщавани при Соолантра в клинични проучвания (виж Таблица 1).

Таблица 1 – Нежелани лекарствени реакции

<u>Системо органен клас</u>	<u>Честота</u>	<u>Нежелани реакции</u>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Усещане за изгаряне по кожата
	Нечести	Раздразнение по кожата, сърбеж, суха кожа Влошаване на розацеята*
	С неизвестна честота	Еритем Контактен дерматит (алергичен или иритативен) Подуване на лицето ¹

* Нежелани реакции, съобщавани от постмаркетингови данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, София 1303, ул. „Дамян Груев“ 8, тел.: +359 2 8903417; www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма доклади за предозиране със Соолантра.

¹ Промяна, свързана с процедура SE/H/1428/001/IA/014, одобрена на 10 април 2018 г. - Промяна Тип IAIN C.I.3 за прилагане на резултата от процедура PSUSA след процеса на лингвистичен преглед (добавяне на нежелана реакция подуване на лицето с неизвестна честота)



В случай на случайно или значително излагане на неизвестни количества от ветеринарномедицински продукти на ивермектин при хора, било чрез поглъщане, вдишване, инжектиране или излагане на повърхностите на тялото, най-често са съобщени следните нежелани реакции: обрив, оток, главоболие, замаяване, слабост, гадене, повръщане и диария. Други нежелани реакции, които са съобщени, включват: гърчове, атаксия, диспнея, коремна болка, парестезия, уртикария и контактен дерматит. В случай на инцидентно поглъщане, подкрепящата терапия, ако е препоръчана, трябва да включва парентерални течности и електролити, подпомагане на дишането (кислород и механична вентилация, ако е необходимо) и пресорни агенти, ако присъства клинично значима хипотония. Ако е необходимо, за да се предотврати абсорбцията на погълнатия материал, може да се предизвика повръщане и/или да се направи стомашна промивка възможно най-скоро, последвано от пургативи и други рутинни мерки за борба с отрови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други дерматологични препарати, други дерматологични продукти, АТС код: D11AX22

Механизъм на действие

Ивермектин е член на клас авермектин. Авермектин има противовъзпалителни ефекти чрез инхибиране на липополизахарид-индуцираното производство на възпалителни цитокини. Противовъзпалителни свойства на кожен ивермектин са наблюдавани при възпаление на кожата на животински модели. Ивермектин също така причинява смъртта на паразити, предимно чрез селективно свързване и с висок афинитет към глутамат-затворените хлоридни канали, които възникват в нервните и мускулните клетки на безграбначни. Механизмът на действие на Соолантра при лечение на възпалителни лезии от розацея не е известен, но може да бъде свързан с анти-възпалителните ефекти на ивермектин, който също така причинява смъртта на Demodex акари, за които е отчетено, че са фактор във възпаление на кожата.

Клинична ефикасност и безопасност

Соолантра, нанасян веднъж дневно преди лягане, е оценен в лечението на възпалителни лезии от розацея, в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани клинични проучвания, които са идентични по дизайн. В тях са участвали 1371 души на възраст от 18 години и нагоре, те са третирани веднъж дневно за период от 12 седмици. Едната група е третирана веднъж дневно със Soolanttra, а другата с плацебо средство.

96 % от общия брой участници са представители на Европеидната раса, и 67 % са жени. Чрез използването на 5 точковата скала на Обща оценка на изследовател (IGA), на изходно ниво, 79 % от участниците са отбелязани с умерена степен (IGA=3), 21 % от участниците са отбелязани с тежка степен (IGA=4).

Първичните крайни точки за ефикасност при двете клинични проучвания, са степента на успеваемост базирана на резултата от IGA (процент на лицата "чист" и "почти чист" в 12-та седмица на проучването) и абсолютната промяна спрямо изходните стойности в броя на възпалителните лезии. Скалата IGA се базира на следните определения.

Таблица 2: Скала Обща оценка на изследовател (IGA)

Степен	Резултат	Клинично описание
Чист	0	Без присъствие на възпалителни лезии, без еритем



Почти чист	1	Много малко папули/ пустули, много лек еритем
Лека	2	Няколко малки папули/ пустули, лек еритем
Умерена	3	Няколко малки или големи папули/ пустули, умерен еритем
Тежка	4	Многобройни малки и/ или големи папули/ пустули, тежък еритем

Резултатите от двете клинични проучвания показват, че Соолантра, прилаган веднъж дневно в продължение на 12 седмици, е статистически по-добър от вехикулум крем, по отношение на степента успеваемост по IGA и по отношение на абсолютната промяна в броя на възпалителните лезии ($p < 0.001$, виж Таблица 3 и Графика 1, Графика 2, Графика 3 и Графика 4).

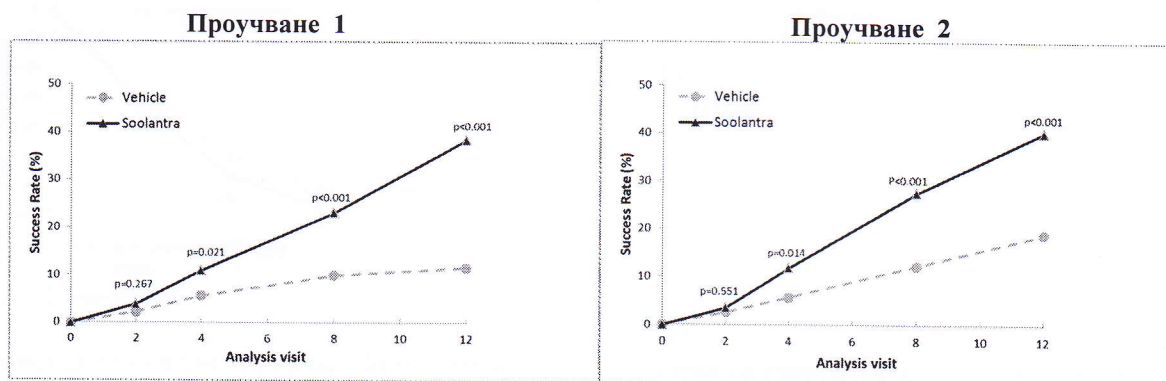
В таблицата и графиките, които следват, са представени резултатите за ефикасност и на двете проучвания.

Таблица 3: Резултати за ефикасност

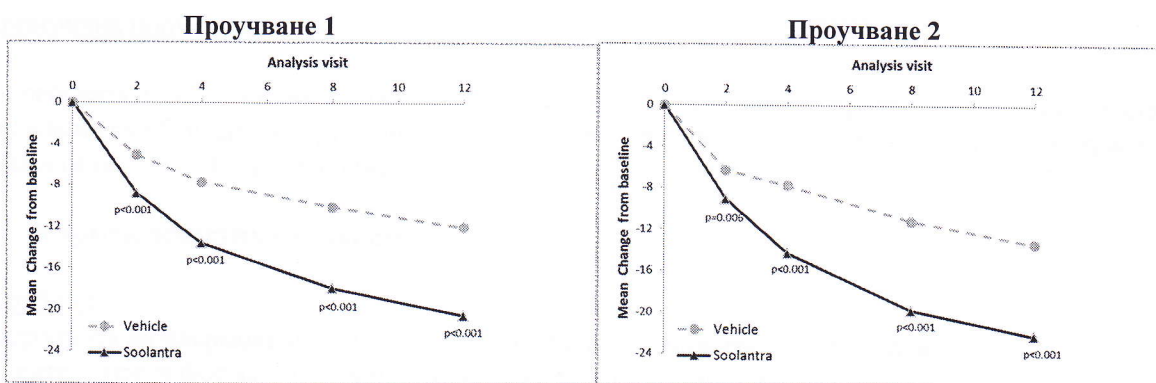
	Проучване 1		Проучване 2	
	Соолантра (N=451)	Вехикулум (N=232)	Соолантра (N=459)	Вехикулум (N=229)
Обща оценка на изследовател				
Брой (%) от субектите с „Чист“ или „Почти чист“ по IGA в седмица 12	173 (38.4)	27 (11.6)	184 (40.1)	43 (18.8)
Възпалителни лезии				
Среден брой възпалителни лезии в изходно ниво	31.0	30.5	33.3	32.2
Среден брой възпалителни лезии в седмица 12	10.6	18.5	11.0	18.8
Средна абсолютна промяна (% промяна) в броя на възпалителните лезии от изходно ниво в седмица 12	-20.5 (-64.9)	-12.0 (-41.6)	-22.2 (-65.7)	-13.4 (-43.4)



Графики 1 и 2: Успеваемост по IGA в течение на времето в седмици



Графики 3 и 4: Средна абсолютна промяна в броя на възпалителните лезии от изходно ниво в течение на времето в седмици



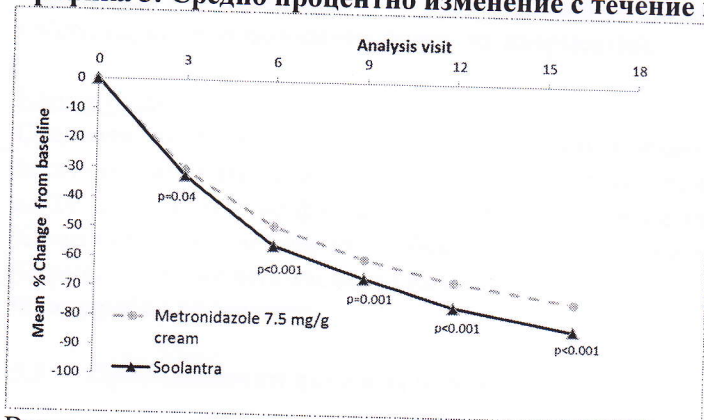
Соолантра превъзхожда статистически вехикулум крем по отношение ефикасност в една от първичните крайни точки, с време на поява на ефикасност в 4-та седмица от лечението ($p < 0.05$).

По време на 40-седмичното продължение на двете клинични проучвания е извършено оценяване на резултата по IGA, и процентът от пациентите постигнали 0 или 1 резултат по IGA след лечение с Соолантра, продължава да се увеличава до седмица 52. Успеваемостта (IGA = 0 или 1) в седмица 52 в Проучвания 1 и 2 е съответно 71% и 76%.

Ефикасността и безопасността на лекарствения продукт за лечение на възпалителни лезии от розацея също са оценени в рандомизирано, изследовател-на слъпо, активно контролирано клинично проучване. Проучването е проведено върху 962 лица на възраст 18 и повече години, които са били лекувани в продължение на 16 седмици или със Соолантра веднъж дневно или с Метронидазол 7,5 mg/ g крем два пъти дневно. В това проучване 99,7% от пациентите са представители на Европейската раса, и 65.2% са жени; на изходно ниво, по скалата на IGA, 83,3% от пациентите са отбелязани с умерена степен (IGA = 3), и 16,7% са отбелязани с тежка степен (IGA = 4) (виж Графика 5).

Резултатите от проучването показват, че по отношение първична крайна точка за ефикасност Соолантра превъзхожда статистически Метронидазол 7,5 mg /g крем (среден процент промяна в броя на възпалителните лезии) с намаление от изходното ниво съответно с 83,0% за ивермектин и 73,7% за метронидазол групи, след 16 седмици проведено лечение ($p < 0.001$). Превъзходството в успеваемостта на Соолантра на 16-та седмица е потвърдено на база IGA и в абсолютна промяна в броя на възпалителните лезии (вторични крайни точки ($p < 0.001$)).

Графика 5: Средно процентно изменение с течение на времето в седмици



Във всички клинични проучвания с лекарствения продукт са участвали приблизително 300 пациента, на възраст 65 години и повече. Не са наблюдавани значителни разлики в профила на безопасност и ефикасност при възрастни индивиди и при тези на възраст 18-65 години. Профилът на безопасност, описан в 4.8, остава стабилен при дълготраен прием на лекарствения продукт в рамките на едногодишно лечение.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарства освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания със Соолантра при всички подгрупи от педиатрична популация с папуло-пустулозна розацея (виж точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на ивермектин от Соолантра е оценена в клинично проучване, в което участват пациенти с тежка форма на папуло-пустулозна розацея, приемащи максимална дневна доза от медикамента. При стабилизирано състояние (2 седмично лечение), най-високата измерена стойност ($\pm$ стандартно отклонение) на концентрация на ивермектин в плазмата 10 $\pm$ 8 часа след приема е 2.1 ± 1.0 ng/mL в диапазон: 0.7 - 4.0 ng/mL, и най-високата стойност ($\pm$ стандартно отклонение) на AUC₀₋₂₄ часа е 36 ± 16 ng.час/mL в диапазон 14-75ng.час/mL. Нивата на системна експозиция на ивермектин се достигат в рамките на двуседмично лечение (стабилно състояние). В по-дългите експозиция на ивермектин в организма са сходни с тези, получени в рамките на двуседмично лечение. При стабилно състояние, нивата на системна експозиция на ивермектин (AUC₀₋₂₄ часа: 36 ± 16 ng.час/mL) са по-ниски от нивата му, получени при перорален прием на 6 mg единична доза ивермектин от здрави доброволци (AUC₀₋₂₄ hr: 134 ± 66 ng.hr/mL).

Разпределение

Ин витро проучване показва, че инвермектин е повече от 99 % свързан с плазмените протеини и е свързан предимно с човешкия серумен албумин. Наблюдава се незначително свързване на ивермектин с еритроцитите.

Биотрансформация

Ин витро проучване, в което са използвани човешки чернодробни микrozоми и рекомбинантни CYP450 ензими показва, че ивермектин се метаболизира предимно от CYP3A4. Ин витро проучване показва, че инвермектин не инхибира CYP450 изоензими 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 или 2E1. Ивермектинът не индуцира експресията на ензим CYP450 (1A2, 2B6, 2C9 или 3A4) в култивирани човешки хепатоцити. Два основни метаболита на ивермектин са идентифицирани във фармакокинетично проучване за максимално използвано количество и са оценени по време на Фаза 2 на клиничните проучвания (3'-О-диметил ивермектин и 4а-хидрокси ивермектин). Подобно на изходното вещество, двата метаболита достигат стабилно състояние през втората седмица на лечението и не се наблюдава тяхно количествено натрупване до 12 седмици. Освен това системните метаболитни експозиции (изчислени

със Смах и AUC), получени по време на стабилно състояние са много по-ниски от тези, наблюдавани при перорален прием на ивермектин.

Елиминиране

Средната продължителност на терминалния полуживот е 6 дни (средно: 145 часа, диапазон 92-238 часа) при пациенти, които нанасят веднъж дневно лекарствения продукт върху кожата си в рамките на 28 дни, в клинично фармакокинетично проучване за максимално използвано количество. Елиминирането е зависимо от абсорбцията след локално лечение със Соолантра. Фармакокинетичните свойства на ивермектин не са били проучени при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Клинично проучване за многократно прилагане, в което ивермектин 10mg/g крем се нанася върху кожата на мини свинчета в рамките на 9 месеца, не показва проявата на токсични ефекти или локална токсичност при нива на системна експозиция, сравними с тези при клинична експозиция. Ин витро и ин vivo тестове показват, че ивермектин не е генотоксичен.

Двугодишно проучване за канцерогенност, по време на което ивермектин 10 mg/g крем се нанася върху кожата на мишки, не показва повишени рискове за образуване на тумори.

Проучвания за репродуктивна токсичност, при които ивермектин се приема перорално, показват проявата на тератогенни ефекти при мишки (палатосхизис) и зайци (карпални деформации) при свръх дози (марж на експозиция в NOAEL минимум 70 пъти в сравнение с клиничната експозиция).

Неонаталната токсичност при плъхове, които перорално приемат ивермектин, не е свързана толкова с маточната експозиция, колкото със следродилната експозиция чрез майчиното мляко, което води до високи нива на ивермектин в мозъка и в плазмата на потомството.

Съществува доказателство, че при морски свинчета, ивермектин 10 mg/g крем е дразнещ, сенсibiliзирац и фотосенсибилизацияц за кожата, но не е фототоксичен.

Оценка на риска за околната среда

Ивермектин е много токсичен за безгръбначни и е идентифициран риск за водните, седиментните и сухоземните подгрупи. Трябва да се следи да се избягва замърсяването на околната среда, по-специално на водната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол
Изопропил палмитат
Карбомер
Диметикон
Динатриев едетат
Лимонена киселина монохидрат
Цетилов алкохол
Стеарилов алкохол
Макрогол цетостеарил етер
Сорбитан стеарат
Метил парахидроксибензоат (E218)
Пропил парахидроксибензоат (E216)
Феноксietанол
Пропилен гликол



Олеилов алкохол
Натриев хидроксид
Пречистената вода

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

2 години
След първо отваряне: 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полиетилен (PE)/Алуминий (Al)/ Полиетилен (PE) ламинирани бели пластмасови туби с:

- Бял накрайник от полиетилен с висока плътност (HDPE) и запушалка от полипропилен (PP), защитена от отваряне от деца, за тубите от 15 g, 30 g, 45 g или 60 g.
- Бяла капачка от полипропилен (PP) за тубите от 2 g (без запушалка защитена от отваряне от деца).

Количества в една опаковка: 1 туба от 2 g, 15 g, 30 g, 45 g или 60 g

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Трябва да бъдат вземани мерки, за да се предотврати или намали замърсяването, по-специално на водната среда.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Galderma International
Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin – La Défense 4
La Défense Cedex 92927
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150192

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

Дата на първо разрешаване: 10.06.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Соолантра 10 mg/g крем
Soolantra 10 mg/g cream

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Форматка характеристика на продукта - Приложение 1
Клм Рег. № 2017018
Разрешение № BG/ММ/НБ-45893
12-06-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам от крема съдържа 10 mg ивермектин (ivermectin).

Помощни вещества с известно действие:

Един грам от крема съдържа 35 mg цетилов алкохол, 25 mg стеарилов алкохол, 2 mg метил парахидроксibenзоат (E218), 1 mg пропил парахидроксibenзоат (E216) и 20 mg пропилен гликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем.

Бял до бледо жълт хидрофилен крем.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Соолантра е показан за локално лечение на възпалителни лезии от розацея (папуло-пустулозна) при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Едно приложение на ден, за период до 4 месеца. Соолантра трябва да бъде нанасян ежедневно през курса на лечението. Курсът на лечение може да бъде повторен. В случай, че няма подобрение след 3 месеца, лечението трябва да бъде прекратено.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст (виж още точка 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Соолантра при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

