



NEW, ONCE-DAILY

soolantra[®]
(IVERMECTIN) 10 mg/g CREAM

М О Н О Г Р А Ф И Я

СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем не е предназначен за орално, офталмологично или интравлагинално приложение. СООЛАНТРА крем е предназначен само за пациенти над 18 годишна възраст.

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

ВЪВЕДЕНИЕ.....	3
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ	4
ПРЕДПОЛАГАЕМА ВРЪЗКА МЕЖДУ ПАПУЛО-ПУСТУЛОЗНАТА РОЗАЦЕЯ И ВЪЗПАЛЕНИЕТО	12
ПРЕДПОЛАГАЕМА ВРЪЗКА МЕЖДУ ПАПУЛО-ПУСТУЛОЗНАТА РОЗАЦЕЯ И ПАРАЗИТИТЕ (ДЕМОДЕКСОВИ АКАРИ).....	14
СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g КРЕМ	16
КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ: ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ	20
ПОКАЗАНИЕ И УПОТРЕБА	45
ПОЛУЖИВОТ	45
СЪОБРАЖЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ	45
ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ	47
КАК СЕ ПРЕДЛАГА	48
РОЛЯ НА СООЛАНТРА КРЕМ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА	49
РЕФЕРЕНЦИИ	51



NEW, ONCE-DAILY

soolantra[®]
(IVERMECTIN) 10 mg/g CREAM

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА РОЗАЦЕЯ

Розацеята е често срещано, хронично възпалително заболяване на кожата. Терминът „розацея“ се отнася до широк спектър от клинични прояви. Най-честата клинична изява е персистиращ еритем, който засяга централната част на лицето - нос, бузи, чело и брадичка, което може да се характеризира с допълнително зачервяване на кожата/флаш и възпалителни лезии под формата на папули и пустули. При някои пациенти се наблюдава прогресия от подтип 1 (еритемотелангиектатична розацея или ЕТР) към друг подтип (папуло-пустулозна розацея).¹⁻⁵

Повече от 40 милиона души в цял свят страдат от розацея.⁶ Един на всеки 10 души във Великобритания развива розацея.⁷ В САЩ приблизително 16 милиона души имат розацея. В Европа разпространението на розацея варира между 1,5% до 10% от населението.⁸ Розацеята най-често се наблюдава при пациенти със светла кожа - фототип I - II, каквито са например тези от европейски произход, но може да засегне и пациенти с по-тъмна кожа - фототип IV-VI. Обикновено се появява на възраст между 20 и 50 години, като засяга жени и мъже, и разпределението между половете варира спрямо годините.⁴⁻⁹

ЕМОЦИОНАЛНА И СОЦИАЛНА СТИГМА

За пациенти с това състояние, ежедневното справяне с лицевия еритем, папулите, пустулите или другите симптоми (напр. зачервяване, дразнене или парене) може да причини неудобство или депресия, както и да доведе до ниска самооценка, чувство на срам и липса на увереност.

Данни от проведено проучване* на National Rosacea Society за възприятие на розацея показват, че розацеята разваля първото впечатление на широката общественост що се отнася до външния вид на пациенти с розацея. Интервюираните докладват, че се чувстват несправедливо и неточно преценявани и твърдят, че розацеята оказва негативно влияние в професионалния им живот. Жените страдащи от розацея са възприемани от тях самите и от останалите хора като по-малко привлекателни и успешни в професионалната сфера. Тези резултати имат и далеч по-сериозни последствия. Розацеята може да има негативно отражение върху кариерните възможности, професионалното развитие, социалните функции и личните взаимоотношения на пациентите.⁴⁻¹²

НЕТОЧНО ДИАГНОСТИЦИРАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ

Розацеята е състояние, което се диагностицира трудно, тъй като пациентите често не обсъждат симптомите със своя лекар. Според проучването повече от половината пациенти не посещават лекар при първа проява на симптомите и почти 50% от тях изчакват повече от 7 месеца, за да бъдат диагностицирани.^{10,12}

Неправилната диагноза е и резултат от невъзможността лекарите да разпознаят симптомите на заболяването, често го бъркат с акне вулгарис; липсва точен диагностичен лабораторен тест.⁸ И двата кожни проблема имат сходно проявление и наличие на папули и пустули. Лекарите трябва да оценят наличието и вида на лезиите и свързаните с тях вторични характеристики. Диференциалната диагноза на розацея най-често включва акне, себореен дерматит, периорален дерматит, карциноиден синдром и лупус еритематозус.^{13,14} Розацеята може да окаже значително психологическо, социално и професионално бреме. Без лекарствена терапия, розацеята може прогресивно да се влоши и да доведе до значителни психологически и физически последици.¹⁰

* Интервюираните включват 1009 души от населението и 502 жени с розацея.

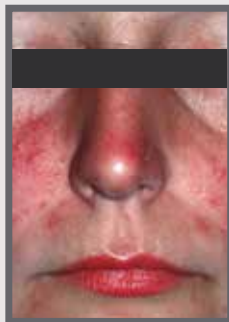


ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ НА РОЗАЦЕЯТА

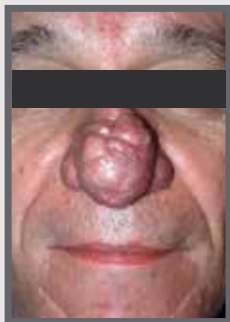
СТАДИИ



ЕРР



Папуло-пустулозна розацея



Фиматозна розацея



Очна розацея

Розацеята засяга предимно централните части на лицето - нос, бузи, чело и брадичка. Това кожно състояние съчетава различни симптоми, които варират в периодите на обостряне и ремисия.²

Първични белези²:

- Папули и пустули
- Персистиращ еритем
- Телангиектазии
- Зачервяване на лицето (преходен еритем)

Вторични белези²:

- Парене или смъдене
- Плаки
- Сухота на кожата
- Оток
- Очни прояви - дразнене, сърбеж и зачервяване на очите, чувствителност към светлината
- Фиматозни промени - удебеляване на кожата, ринофима

Исторически, розацеята е групирана в 4 подтипа^{2,3,15}:

- Еритемотелангиектатична
- Папуло-пустулозна
- Фиматозна
- Очна

Важно е да се отбележи, че тежестта на заболяването не винаги е ясно определена и пациентите могат да имат симптоми на повече от един подтип розацея.² Съществуват и други по-редки подтипове, като грануломатозна розацея, която е изключително трудна за лечение и се проявява с червено-кафяви папули и нодули по повърхността на долните и горните клепачи, върху скулите и около устата. Останалата част от кожата по лицето е зачервена.³

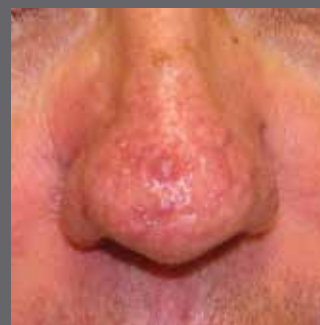
Въпреки че, при до 90% от пациентите присъства централен дифузен лицев еритем, лекарите са съветвани да вземат предвид и дали пациента проявява периодични или постоянни симптоми на розацея, като възпалителни лезии.¹⁶ В едно проучване на пациенти с умерена до тежка розацея, 75% от тях са били с папуло-пустулозна розацея.⁴

Възможно е да е по-подходящо да се провежда лечение на база клиничните симптоми, тъй като много от тях могат да се наблюдават при различните подтипове розацея. Например, папуло-пустулозна розацея е съпътствана с еритем.^{2,4} Папуло-пустулозната розацея често се асоциира с вторични характеристики, като усещане за парене/щипане и сухота по лицето.⁴ Повишена чувствителност на кожата и нарушена кожна бариера са други съпътстващи характеристики при розацея.⁵



ПРИМЕРИ ЗА ПАПУЛО-ПУСТУЛОЗНА РОЗАЦЕЯ

Папуло-пустулозната розацея се различава клинично от еритемотелангиектатичната (ЕТР) поради наличието на възпалителни лезии. Това обикновено са папули и пустули, които са разположени в централната част на лицето, като се забелязва и еритем около лезиите. Въпреки, че при някои пациенти с папуло-пустулозна розацея може да има малко или много на брой възпалителни лезии с лек до недифузен лицев еритем, това всъщност не е еритем около лезиите.⁵



ОТКЛЮЧАЩИ ФАКТОРИ

Причините за поява на розацея все още не са добре известни, но определени фактори могат да отключат и дори обострят заболяването.

**Демодексови акари**

Кожните акари присъстват по кожата на повечето здрави хора, но са изключително изявиени при хора с розацея и е възможно да предизвикат възпаление.^{5,17,18}

**Физическа активност**

Усилени тренировки или дейности, които ви карат да чувствате горещина.⁸

**Температура и атмосферни условия**

Излагане на слънце (най-често), промяна на температурата, прекомерна горещина или влажност, студено време или силен вятър.⁸

**Козметични продукти**

Козметични продукти, спрейове за коса, които съдържат алкохол или аромати, парфюмирани слънцезащитни продукти или репеленти (от особено значение е за хората с изключително чувствителна кожа).^{8,17}

**Храна**

Пикантни храни, горещи ястия.⁸

**Лекарствени продукти**

Съдоразширяващи лекарства, никотинова киселина и амил нитрат, калциеви блокери и опиати.⁸

**Напитки**

Горещи напитки като кафе и чай, алкохол.⁸



Ултравиолетова (UV) слънчева светлина и UV лъчи са честите отключващи фактори.¹⁷

**Емоции**

Стрес и безпокойство.⁸



НАРУШЕНА КОЖНА БАРИЕРА

Според последни проучвания, компонентите на епидермиса, които поддържат физическата бариера са свързани с имунната функция на епидермиса. Например, кератиноцитите транспортират също така и антимикробни пептиди като кателицидин и неговия ензим каликреин 5 (KLK-5), които са двете основни молекули за имунната функция на кожата. Дерматози като атопичен дерматит, който се среща при хората, показват как дефект в елементите на физическата бариера водят до аномални състояния, които нарушават имунната функция на кожата.¹⁹

Патогенезата на розацеята включва възпаление, вазомоторна нестабилност и бариерна дисфункция. Една от хипотезите за поява на розацеята е нарушение на функцията на кожната бариера, което позволява на различни иританти да навлизат в по-дълбоките слоеве на епидермиса и дермата, предизвиквайки вазодилатация, зачервяване, възпаление и повишена трансепидермална загуба на вода (TEWL).^{17,20,21} Пациенти с розацея често усещат кожата си чувствителна, което включва физически дискомфорт, усещане за парене, сърбеж, смъдене, подуване и сухота.²¹⁻²³

Недостатъчното развитие на роговия слой допринася за чувствителността на кожата и нейната реактивност. Нарушение на роговия слой се забелязва при всички подтипове на розацея и предизвиква свързаните симптоми. Пациентите с розацея обичайно описват кожата си като чувствителна и повечето от тях са силно реактивни към някои отключващи фактори на околната среда, като например козметични продукти.²⁰

Важно е пациентите с розацея да използват подходящи продукти за кожата си, предписани им от техния дерматолог, и козметика със съставки, които няма да отключат раздразнение, чувство на парене и смъдене.^{20,21}

Терапиите, които подобряват функцията на роговия слой също така подобряват реактивността и раздразнителността на кожата. Подобни реакции между нормално чувствителна кожа и кожа с розацея показват, че вещества, които възстановяват и подсилват бариерната функция, могат да редуцират и някои от симптомите при розацея като парене/смъдене и също така, да облекчат еритема и възпалението.²⁰ Наличните локални средства са предназначени за третиране на папули, пустули и еритем.²²

Вехикулумът е средство в локалната терапия на розацея, което трябва да поддържа активността на лекарството докато доставя точната доза на кожата по оптимален начин. Трябва да позволява пенетрацията на активната съставка в кожата, без да уврежда кожната бариера. Вехикулумът има значение за 50% до 75% от ефективността на активното вещество. Лесната употреба и поносимост от кожата са от съществено значение.^{20,22}

Кожата при пациенти с розацея е изключително чувствителна към фактори като храна, околна среда и други отключващи фактори (напр. Демодексови акари), които могат да влошат симптомите на розацея и да предизвикат възпалителни реакции.^{5, 8, 17, 18, 20}



ПСИХОСОЦИАЛЕН АСПЕКТ

Акне и розацея са често срещани кожни проблеми, със сериозни козметични последствия за кожата на лицето. Докато акнето е типично по време на пубертета, розацеята е разпространена сред възрастни и носи своя психологически товар.^{9,14,24} Психосоциалният аспект на състоянието, често е пренебрегван.²⁴ Без подходящата диагноза и лечение, розацеята може прогресивно да се влоши и може да има не само физическо отражение, но също така и психическо, тъй като е изключително видима. Пациентите с розацея са подложени на различни емоционални и социални предраствъци, най-честия, сред които е ниско самочувствие в отговор на промените, настъпващи по лицето им, както и на другите загрозяващи проявления в хода на прогресиране на заболяването.^{2,10,24} Един пример за последното е червеното лице и нос, които са често срещани сред пациенти с розацея: появата им погрешно е считана за злоупотреба с алкохол. При папуло-пустулозна розацея могат да се появят подутини и пъпки, които да усложнят ситуацията. Друго често погрешно схващане е, че розацеята е причинена от лоша хигиена.¹⁰

В проучване проведено от National Rosacea Society, почти 70% от пациентите с розацея имат занижено самочувствие и самоувереност, а 41% признават, че избягват публичен контакт или отлагат социални ангажменти. Сред пациентите с розацея, почти 30% са пропуснали възможност за работа заради състоянието си.¹⁰

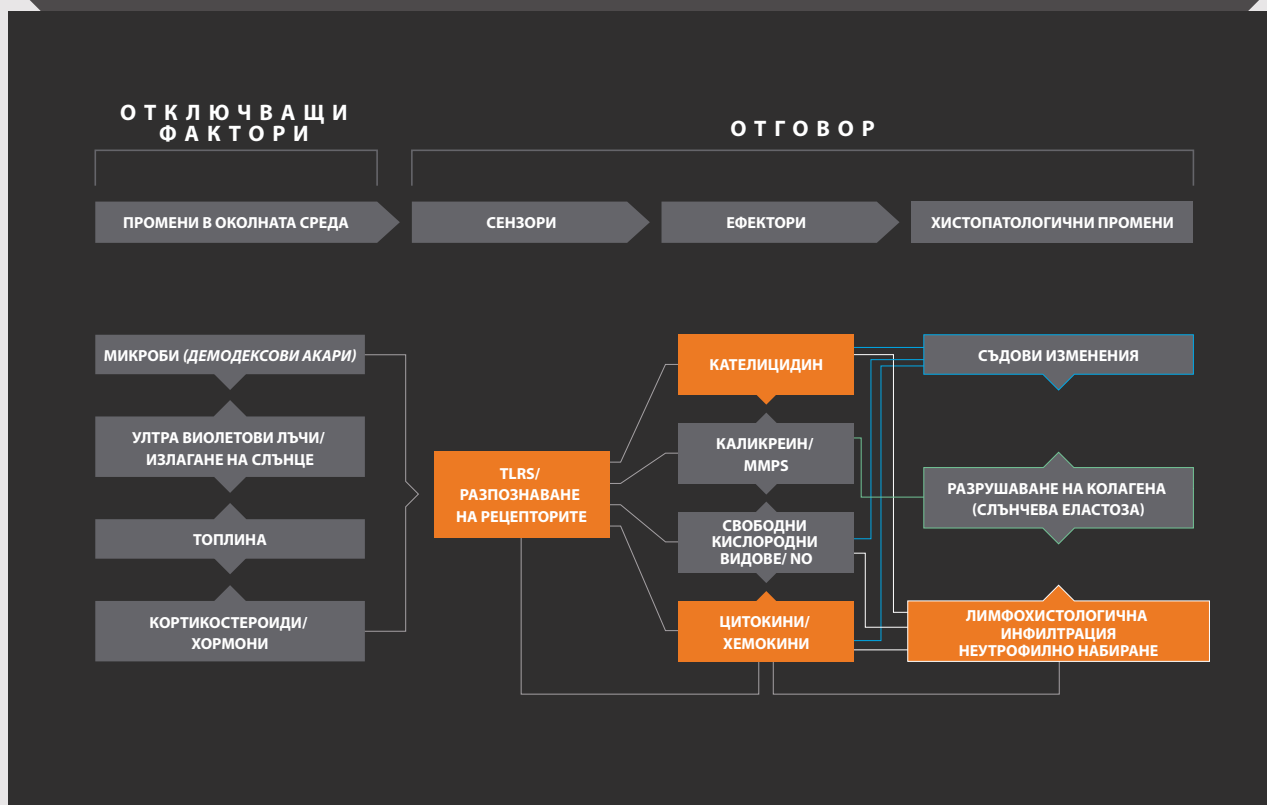
Притеснението, което имат някои пациенти относно тяхното състояние може да причини паническо разстройство, което на свой ред ги кара да се усамотяват и изолират професионално. По-голямата част от тях изпитват затруднение в ежедневието си и в започването на нови взаимоотношения. Депресията, породена от козметичния дефект, често съпътства пациентите страдащи от розацея. В допълнение към притеснението, предизвикано от розацея, е и погрешното схващане сред обществото относно заболяването, например, че това са хора, които са алкохолици или с лоша хигиена.^{10,24}

Индексът розацея-специфично качество на живот (RosaQoLtm™) е разработен да оцени тежестта на заболяването в ежедневието и въздействието върху качеството на живот на пациента, той показва, че зачервяването и външния вид на кожата са едни от най-важните фактори за пациента. Личният дискомфорт и стресът могат да направят трудно за пациента оценяването на терапевтичното подобрение като така се засяга връзката лекар-пациент и придържането към терапията.²⁴

Една от главните цели на терапията е да се подобри качеството на живот на пациента. Чрез подобряване външния вид на кожата (т.е. намаляване броя на лезиите, еритема), тежкия психологичен и социален ефект на розацеята и качеството на живот на пациентите могат значително да се облекчат. Обучението на пациента за състоянието му е един от основните фактори за успешна и всеобхватна терапия.²⁴



МОЛЕКУЛНАТА ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА РОЗАЦЕЯТА ВКЛЮЧВА КОМПОНЕНТ НА ЗНАЧИТЕЛЕН ИМУНЕН ОТГОВОР²⁵



Adapted from Yamasaki K et al. *J Dermatol Sci.* 2009;55:77-81.²⁵

TLRs= toll-like receptors

MMPs= матрикс металопротеинази

ROS= свободни кислородни видове

NO= азотни оксиди

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА РОЗАЦЕЯТА

Счита се, че основно патофизиологията на розацея е свързана с нарушения в имунната система, които водят до неправилен и пресилен отговор на имунната система към стимулиращите фактори. Някои от промените характерни за розацея включват повишаване на възпалителните медиатори и реактивния кислород продуцирани от неутрофили и микробни компоненти, като *Демодексови акари* и бариерна дисфункция.^{20,24}

ЕПИДЕРМАЛНА БАРИЕРНА ДИСФУНКЦИЯ

Епидермалната бариерна дисфункция е свързана с повишена трансепидермална загуба на вода в централната част на лицето, което играе важна роля за възникването на розацея, и частично обяснява клинично наблюдаваната чувствителност на кожата при розацея.¹⁷



ВЪЗПАЛИТЕЛНИ КЛЕТКИ И МОЛЕКУЛНИ ИЗМЕНЕНИЯ

При розацея, има подчертано инфилтриране на кожата с Т лимфоцити, макрофаги, мастоцити и неутрофили или Б клетки.^{1,26} Инфилтрацията на възпалителни клетки предполага участието на вродения имунен отговор при папуло-пустулозна розацея. Освен това, придобитият имунен отговор също се активира при другите подтипове розацея, като това е в голяма степен при папуло-пустулозна розацея.¹

Подтиповете розацея споделят голяма част от променените генни сетове.²⁷ Скоросен подробен транскриптома анализ на съответните гени в подтиповете розацея разкри, че имунният отговор при розацея е свързан с експресия на T_H1/T_H17 , въпреки, че съществуват малки разлики между всеки подтип. Б клетките се наблюдават рядко, което показва различен отключващ фактор предизвикващ розацея. Няма активиране и пролиферация на плазмени клетки.²⁸

От вродените имунни клетки, макрофагите и мастоцитите са в изобилие, неутрофилите са само в гнойните пъпки, което корелирани добре с данните на транскриптома анализа. Не са открити разлики за Лангерхансовите клетки, NK клетките или базофилите в пациенти с розацея сравнени с контролите. Данните сочат необходимостта от по-добро разбиране на основните имунни пътища в патофизиологията на розацея, тъй като това може да доведе до нови, по-специфични терапии за това често хронично възпалително заболяване на кожата.²⁸

Реактивните кислородни видове повишават възпалителните реакции, разрушават колагена и матрикса в дермата. Възпаление, което предизвиква ангиогенеза, може също да доведе и до развитието на телангиектазии.^{24,25}

ПОВИШЕНО РЕГУЛИРАНЕ НА КАТЕЛИЦИДИН ВЪЗПАЛЕНИЕ

Кателицидинът е главен противомикробен пептид (AMP) открит в кератиноцитите, отговорен за физиологичния отговор на антибактериалната имунна защита. Кателицидин AMPs е с повишена експресия в кожата на пациенти с розацея. Повишената експресия на кателицидин AMP и едновременно повишаване на KLK-5, ензим участващ в преработката на кателицидина, допринасят за хемоатрактанти на възпалителните клетки, ангиогенезата, вазоактивността и измененията в извънклетъчния матрикс. Например, кателицидин пептидният продукт LL-37, повишава хемотаксиса на неутрофилите, потенциално допринася за формирането на възпалителните лезии при папуло-пустулозна розацея.^{1,25}

Активирането на toll-like рецептор 2 (TLR2), който играе важна роля в патофизиологията на розацея, води до задействането на няколко каскади включващи отделянето на AMPs, продукцията на проинфламаторни цитокини, хемокини, и ангиогенезата.²⁹

Стимулирането на вродената имунна система обикновено води до контролирано повишаване на цитокини и противомикробни молекули в кожата. Цитокините и хемокините представляват ключови медиатори на имунната система и молекулното характеризиране на различните подтипове розацея в сравнение със здрава кожа. Това означава, че различни цитокини и хемокини са отговорни за нарушаване регулацията на имунните отговори при розацея; въпреки това не са напълно известни специфични цитокини и хемокини участващи в образуването и съществуването на розацея.^{25,26,29}



ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ИМУННАТА СИСТЕМА

Папуло-пустулозната розацея се проявява при пациентите с персистиращ еритем в централната част на лицето и с преходни папули и пустули, тя обикновено не се проявява в периокуларните зони. Въпреки приликата с акне вулгарис, все още не е напълно ясно дали възпалителните лезии от розацея са на фоликулна основа. Проучване показва, че едва 20% от папулите имат фоликулен произход, докато повечето хистологични проучвания на еритемотелангиectатична и папуло-пустулозна розацея доказват нисък процент на периаднексиално възпаление.³⁰

Папуло-пустулозната розацея се характеризира с Т клетки (T_H1) клетъчен инфилтрат, илюстрирано от присъствието на $CD4^+$ лимфоцити, макрофаги, мастоцити, неутрофили и повишена генна експресия на IL-8, характерни за придобития имунен отговор. Въпреки това не са идентифицирани факторите, които задействат IL-8 свързаната каскада, която се асоциира с развитието на папуло-пустулозни лезии при някои пациенти.³¹

Папуло-пустулозната розацея показва повишена регулация на гените отговорни за вазорегулацията, наблюдава се че кръвоносните съдове, засегнати от розацеята, запазват способността си да отговарят на вазоактивни стимули (което ги прави отлична мишена за вазоактивни агенти).¹ Съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF) е един от най-важните фактори отговорни за пропускливостта на съдовете и е с повишена експресия в кожата на пациенти с лезии. Съдовият ендотелен растежен фактор също така предизвиква ангиогенеза, което може да се прояви като телангиectазии, кожни възпаления и развитието на папули, пустули и нодули, наблюдавани при папуло-пустулозна розацея.^{25,32}



В се повече доказателства подкрепят ролята на патологичния вроден имунен отговор в развитието на розацея. Има няколко потенциални механизма, които взаимодействат с кожната имунна система и моделират вродения имунен отговор. Разнообразието от потенциални отключващи фактори стимулира откриването им от имунната система, която е свръхрегулирана и хиперактивна в 3 подтипа на розацеята (напр. еритемотелангектична, папуло-пустулозна розацея и фиматозна). Основната изява на розацеята изглежда да са възпалителните дерматози. Друга патофизиологична връзка се свързва със статуса, функцията, и нарушена пропускливост на роговия слой при розацея, особено при еритемотелангектичната и папуло-пустулозната розацея. Барьерната пропускливост на роговия слой и вродения отговор на имунната система са преплетени, както структурно така и функционално. Клиничните последици от този възпалителен процес включват остри промени, свързани огнища и възпалителни лезии на розацея.⁵

Повишените нива на кателицидин противомикробни пептиди и преработването им в серин протеази са характерни за лезиите при розацея. Кателицидин пептидите са последицие от пост-транслационна аномалия свързана с повишаване на триптичен ензим в роговия слой (SCTE, още познат като KLK-5). Тези молекули на вродения имунитет могат да бъдат ключови елементи в патогенезата и нови цели за ефективни терапии.^{18,33}

Повърхностната протеазна активност е основен елемент в регулирането на възпалителните сигнали. Това подчертава значението на общата ензимна активност, процес който ще бъде повлиян от различни фактори на околната среда като температура и рН.

Подобни клинични асоциации оказват допълнителна подкрепа на хипотезата, че розацеята е проява на аномалия в експресията на антимикробен пептид и преработката му.³³

Експресията на кателицидин корелира с ефективната антибактериална защита на кожната тъкан при дерматологичните заболявания. Като се има предвид, че ефектите на кателицидина надолу по веригата имитират някои особености на розацеята, предполага се че нарушената експресия на кателицидин може да бъде основен фактор за това заболяване. Резултати от проучвания предполагат, че повишената експресия и нарушената преработка на кателицидин може да са в основата на възпалението свързано с розацея. Кожните акари от рода на *Демодекс* могат да се открият в кожата на повечето здрави възрастни, но са в пъти повече при хора с розацея. Възможно е *Демодексови акари* да оказват влияние върху нивата на експресия и преработка на кателицидина като по този начин, в някои случаи взаимодействия с повишения вроден имунен отговор на кожа предразположена към розацея- особено папуло - пустулозна розацея.^{34,35} Докато балансът между кателицидин и SCTE е нарушен при розацея, други серин протеази и протеазни инхибитори могат да участват в регулиране натрупването на продукти на кателицидин в крайното стационарно състояние.^{5,18,33}

Протеолитичното преработване на белтъчния прекурсор на кателицидина в активен пептид е основна стъпка за функцията и контролира способността на кателицидина да действа като противомикробна и противовъзпалителна молекула. Повишената продукция на кателицидин в комбинация с повишената протеолитична преработка може да предизвика класическа проява на розацея. Протеазната активност е по-висока в кожата на лицето, където възникват симптоми на розацея, за разлика от незасегнатите части на тялото.³³



ПОВИШЕН ВРОДЕН ИМУНЕН ОТГОВОР: РОЗАЦЕЯ И ПРОТЕОЛИТИЧНА
ПРЕРАБОТКА НА КАТЕЛИЦИДИН ПЕПТИДИТЕ¹⁸



Adapted from Bevins CL et al. *Nature Med.* 2007;13(8):904-905.¹⁸

Моделът на кателицидин розацеята е илюстриран на диаграмата. Повишената продукция на KLK-5 (или SCTE) при розацея води до повишена експресия на биологично активния LL-37 и няколко кателицидин изоформи специфични за розацея. Свръх експресията на тези пептиди (по отношение на нормалната кожа) изглежда води до хронична възпалителна среда в рамките на кожата, водещо до характерните признаци на розацея.^{18,19,33}

В проучване е установено, че LL-37 и други розацея-асоциирани пептиди предизвикват освобождаване на IL-8 в култивирани кератиноцити.¹⁹



ДЕМОДЕКСОВИ АКАРИ

В здрава кожа, паразитните микроорганизми се намират върху и в епидермиса и експресират молекули, които активират TLRs. Въпреки изобилието на тези микроорганизми по кожата, обикновено те не предизвикват възпаление.¹⁹

Няколко микроорганизма са показали растеж или имунореактивност при пациенти с розацея.³⁶ При някои кожни заболявания, също както розацеята, кожата не понася микробната или физическата среда. Абнормалната чувствителност към околната среда е отличителен белег на розацеята, която се влошава от външни отключващи фактори като UV лъчи, топлина, и множество микроби (напр. *Демодексови акари*, сътрапезници на организма).

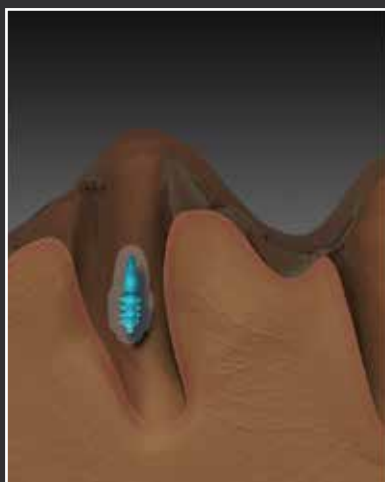
Тези външни стимули причиняват на индивиди с това заболяване развитието на класически симптоми, включително възпаление на лицето, абнормална васкуларна дилатация и пролиферация и формирането на грануломи.^{19,37}

С напредване на възрастта непрекъснато се увеличава плътността на *Демодексовите акари*, при възрастните достига 100%. Висока плътност на *Демодексови акари* е била намерена в кожа засегната от розацея, която корелира с обобщеното повишаване на възпалителните маркери; 35% до 50% от пациентите с розацея има повишени нива на *Демодексови акари* (>5 акари/см²). В мултицентрово, проспективно проучване за оценка на връзката между плътността на *Демодексовите акари*, подтиповете розацея и кожни вродени имунни маркери, е установена **6 пъти по-висока плътност на *Демодексови акари* при розацея** спрямо контролна група на същата възраст.^{34,36}

ДЕМОДЕКСОВИ АКАРИ НАЧИН НА ДЕЙСТВИЕ И КОЛОНИЗАЦИЯ-ХИПОТЕЗИ СВЪРЗАНИ С ВЪЗПАЛЕНИЕТО

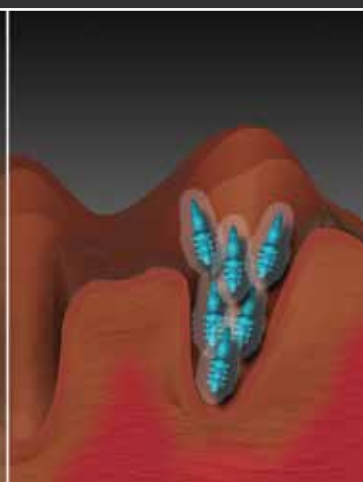
34,38

ЗДРАВА КОЖА



Демодексови акари при 100% от възрастната популация.

КОЖА С РОЗАЦЕЯ



При пациенти с розацея плътността на Демодексовите акари е 6 пъти по-висока.



ДЕМОДЕКСОВИ АКАРИ (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

Хистологични изследвания доказват, че соларната дегенеративна еластоза дезорганизира променения колаген и екстрафоликулните *Демодексови акари*, които от своя страна допринасят за патогенезата на розацеята и предизвикват възпалителна реакция в генетично предразположени лица. Проучване открива части от *Демодексови акари* в центъра на грануломи и в цитоплазмата на гигантски клетки, в подкрепа на хипотезата, че грануломатозната реакция произтича от нашествието на акари в дермата.³⁷ Заразяването с *Демодексови акари* може да има генетична предразположеност (напр., липсата на HLA-A2 алел или присъствието на Cw2 алел).³⁹ *Демодексовите акари* могат да пренасят различни видове бактерии като *Bacillus oleronius*, които са изолирани от *Демодексови акари* при пациенти с папуло-пустулозна розацея. Бактерията продуцира 2 високо имуногенни протеина, които са реактивни на серум от пациенти с папуло-пустулозна розацея.

Отделянето на *Bacillus oleronius* от мъртви *Демодексови акари* играе роля в развитието на дерматологични изменения свързани с розацеята (възпаление), при пациенти които са реагирали на *Bacillus* протеини.^{35,40}

Липсата на HLA-A2 фенотип се свързва с дълбоките папулни и папуло-пустулозни лезии. A2 съответства на достатъчно CD8 клетки. Cw2 фенотип е предпоставка за развитието на демодицидоза и фагоцитна активност.³⁹

Отключващи фактори

- TLR2 и NALP-3 се повишават при розацея; по-високи нива на NALP-3 се наблюдават при папуло-пустулозна розацея^{19,34}
- Антигените за домашните акари (напр., хитин и бета-глюкани) могат да активират TLR2^{41,42}
- Домашните акари могат да активират NLRP3 инфламазоми⁴³

ПРЕДПОЛАГАЕМА РОЛЯ НА МИКРООРГАНИЗМИТЕ В РАЗВИТИЕТО НА РОЗАЦЕЯ³⁶

СТЪПКА 1: Незасегнатата предразположена към розацея кожа има повишена експресия на микроби и нормална флора.

СТЪПКА 2: Паразитните агенти могат да действат като отключващи фактори за възпалението на розацеята, чрез активиране на познавателни рецептори или променена толерантност.

СТЪПКА 3: Физиологични и възпалителни промени могат да създадат микросреда, която е подходяща за растеж или промяна в метаболизма на микробни видове.

СТЪПКА 4: Промени в паразитната флора и въвеждането на непаразитен агент могат да доведат до активиране на биологични възпалителни пътеки, влошаване на заболяването или поява на подтип - специфични симптоми.

Adapted from Holmes AD. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:1025-1032.³⁶



ОПИСАНИЕ

СООЛАНТРА е бял до бледо жълт хидрофилен крем показан за локално лечение на възпалителни лезии при розацея при възрастни пациенти. Един грам от крема съдържа 10 mg от ивермектин, 35 mg цетилов алкохол, 25 mg стеарилов алкохол, 2 mg метил парахидроксибензоат (E218), 1 mg пропил парахидроксибензоат (E217) и 20 mg пропилен гликол.⁴⁴

СООЛАНТРА крем принадлежи към фармакотерапевтичната група: други дерматологични продукти, други дерматологични; АТС код: D11AX22.⁴⁴

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ (МОА) И ФАРМАКОДИНАМИКА

Ивермектин е от класа на авермектин. Авермектинът има противовъзпалителен ефект чрез инхибиране на липополизахарид-индуцираното производство на възпалителни цитокини.⁴⁴

Ивермектин унищожава паразитите, предимно чрез селективно свързване и с висок афинитет към глутамат-затворените хлоридни канали, които възникват в нервните и мускулни клетки.⁴⁴ Също така повишава клетъчния и хуморален имунен отговор.⁴⁵

Механизмът на действие на СООЛАНТРА крем при лечение на възпалителни лезии от розацея не е известен, но може да бъде свързан с противовъзпалителните и антипаразитни ефекти на ивермектин, който също така причинява смъртта на *Демодексови акари*, за които е доказано че са фактор при възпаление на кожата.⁴⁴

* Механизмът на действие на СООЛАНТРА крем за лечение на лезии от розацея не е потвърден.



ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция

Абсорбцията на ивермектин от СООЛАНТРА крем е била оценявана в клинично проучване при възрастни пациенти с тежка папуло-пустулозна розацея прилагачи максимална дневна доза от продукта. При достигане на стабилно състояние (след 2 седмично лечение) най-високата измерена стойност ($\pm$ стандартно отклонение) на ивермектин в плазмата 10 $\pm$ 8 часа след приема ($C_{\max}$: 2.1 ± 1.04 ng/mL в диапазон: 0.7-4.0 ng/mL) и най-висока стойност ($\pm$ стандартно отклонение) $AUC_{0-24 \text{ часа}}$ е 36 ± 16 ng.hr/mL в диапазон: 14-75 ng.hr/mL. В допълнение, системната експозиция при продължително лечение (фаза 3 на клиничните проучвания), доказва че няма натрупване на ивермектин в плазмата за период по-дълъг от 52 седмици. Тези нива са достигнати под стабилното състояние и са по-ниски от тези наблюдавани при перорален прием на ивермектин.⁴⁴

Разпределение, биотрансформация, елиминиране

Ин витро проучване показва, че ивермектин е повече от 99% свързан с плазмените протеини и е свързан предимно с човешкия серумен албумин. Наблюдава се незначително свързване на ивермектин с еритроцитите.⁴⁴

Ивермектин се метаболизира предимно в черния дроб.^{44,46}

Елиминиране

Средната продължителност на терминалния полуживот е 6 дни (средно: 145 часа, диапазон 92-238 часа) при пациенти, които нанасят продукта веднъж дневно върху кожата си в продължение на 28 дни, в клинично фармакокинетично проучване за максимално използвано количество.⁴⁴

Ивермектин се отделя главно в изпражненията (98%) и урината (1%).⁴⁶



КАК ДЕЙСТВА ИВЕРМЕКТИН: ПРЕДПОЛАГАЕМ ДВОЕН МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ*

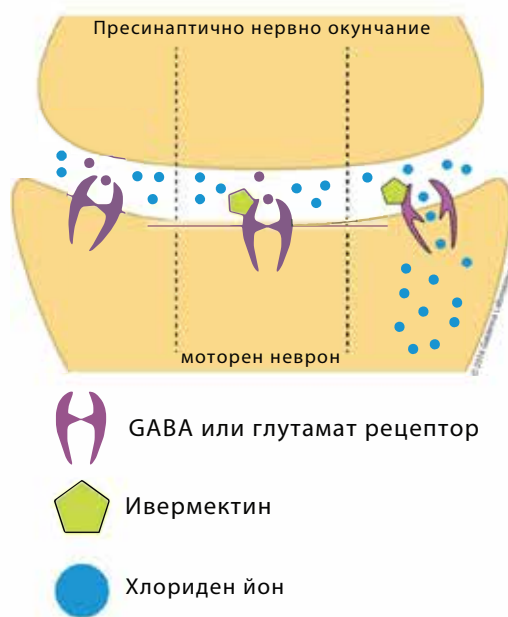
Противопаразитен

Широкоспектърен противопаразитен агент, използван преди повече от 20 години, принадлежащ към класа на макролидните антибиотици познати като авермектини използван за лечението на *Демодексови* акари при животни и нематодни инфекции при хора, акари и въшки⁴⁶

- Ивермектин селективно се свързва с GABA или глутамат-затворените хлоридни рецепторни канали⁴⁶
 - Свързването с ивермектин отваря канала
- Навлизането на хлорни йони предизвиква хиперполяризация на моторните неврони⁴⁶
 - В резултат настъпва парализа
- GABA и глутамат не засягат моторните неврони при хората⁴
 - Ивермектин селективно парализира безгръбначните

* Механизмът на действие на СОЛАНТРА крем за лечение на лезии от розацея не е потвърден.

АНТИПАРАЗИТЕН МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ (МОА)^{46*}



Adapted from Holmes AD. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:1025-1032.³⁶



КАК ДЕЙСТВА ИВЕРМЕКТИН: ПРЕДПОЛАГАЕМ ДВОЕН МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ* ПРОДЪЛЖЕНИЕ

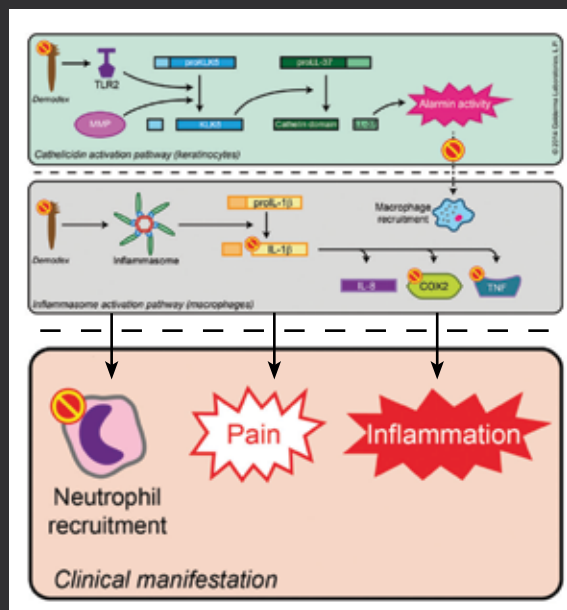
Противовъзпалителен ефект

Противовъзпалителни и имуномодулиращи ефекти са наблюдавани *ин витро* и *ин vivo*

- Авермектин показва значително регулиране на проинфламаторните цитокини TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, и възпалително медираните пътища MAPK и NF-kB в липополизахаридите (LPS)-индуцирано възпаление при *in vitro* проучвания^{47,48}
 - Повишава продукцията на противовъзпалителен цитокин IL-10⁴⁷
 - Инхибира инфилтрацията на възпалителни клетки и продукцията на T_H2 възпалителни цитокини в миши бронхоалвеоларен разтвор⁴⁹
- Инхибира азотния оксид (NO) и простагландин E₂ (PGE₂) продукция чрез LPS- стимулиране на макрофагите⁴⁸
- Редуцират клетъчния и хуморален имунен отговор⁴⁵
- Намаляване на неутрофилната фагоцитоза, хемотаксиса и оксидантната продукция на фагоцити (подобно на макролидните антибиотици)^{47,50}

* Механизмът на действие на СОЛАНТРА крем в лечението на лезии от розацея не е потвърден.

ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ПЪТИЩА В РОЗАЦЕЯТА^{19,33,34,51}



ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ 1 И 2 ЧАСТ А

ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ НА ИВЕРМЕКТИН 1% КРЕМ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАПУЛО-ПУСТУЛОЗНА РОЗАЦЕЯ: РЕЗУЛТАТИ ОТ ДВЕ РАНДОМИЗИРАНИ, ДВОЙНО-СЛЕПИ, ВЕХИКУЛУМ-КОНТРОЛИРАНИ ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ

Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et al. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3):316-323.

Методология част А

Две идентични фаза 3, мултицентрови, рандомизирани, паралелно-групови, двойно-слепи, вехикулум-контролирани проучвания оценяващи ефикасността и безопасността на СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем прилаган веднъж дневно срещу вехикулум в продължение на 12 седмично лечение при пациенти на 18 и повече години с папуло-пустулозна розацея (част А). За да се документира безопасността на продукта, избраните пациенти са смесени в отношение 2:1 прилагащи СООЛАНТРА крем (веднъж дневно всеки ден преди лягане) или вехикулум крем (веднъж дневно всеки ден преди лягане) по цялото лице в продължение на 12 седмици.⁵²

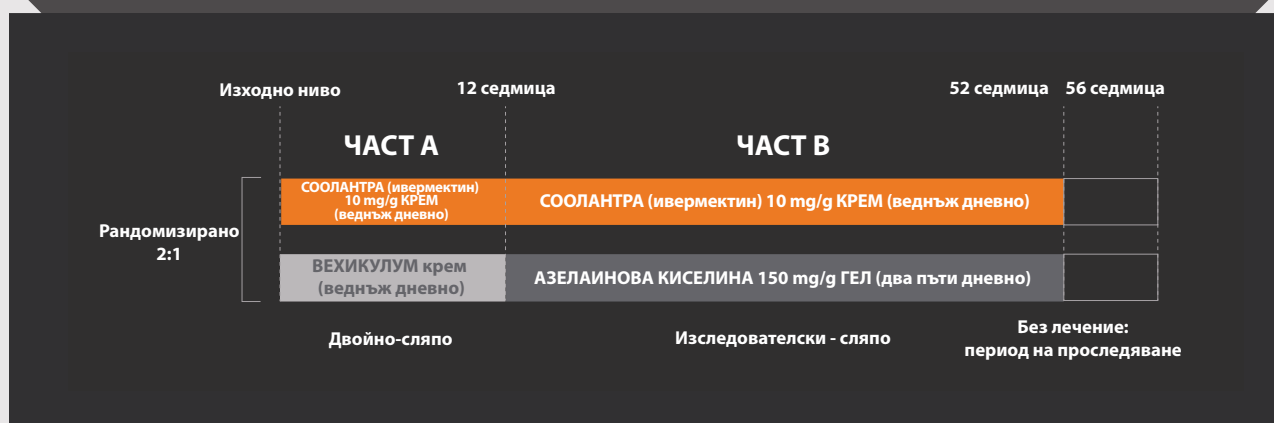
Проучване 1⁵²

- 12 седмици: СООЛАНТРА крем веднъж дневно: n=451; вехикулум веднъж дневно: n=232

Проучване 2⁵²

- 12 седмици: СООЛАНТРА крем веднъж дневно: n=459; вехикулум веднъж дневно: n=229

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО⁵²



Ключови критерии за включване⁵²:

- Мъже или жени на възраст 18 години или по-възрастни
- Папуло-пустулозна розацея с IGA оценка 3 (умерена) или 4 (тежка)
- Между 15 или 70 възпалителни лезии (папули и пустули) по лицето



ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ 1 И 2 ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

Крайни цели на проучването

Времето за поява на ефикасност е част от протокола на проучването и се определя като най-ранния момент, в който е постигнато подобрене и за двете крайни цели с ниво 0.05 в продължение до 12 седмици.⁵²

Първични крайни цели⁵²:

Процент на успеваемост IGA намерение за лечение, последно наблюдаван (ITT-LOCF), се определя като процент лица достигнали IGA оценка 0 (чист) или 1 (почти чист). Абсолютна промяна в броя на възпалителните лезии от изходно ниво до 12 седмица.

Вторични крайни цели⁵²:

Процент промяна в броя на възпалителните лезии от изходно ниво до седмица 12

Други крайни точки за ефикасност⁵²:

Пациентите оценяват подобрието на розацеята по скала от 1 до 5

Други оценки⁵²:

- Въпросници за качеството на живот попълвани за периода от изходно ниво до седмица 12: RosaQoLTM и DLQI
- Пациентите оценяват резултатите на въпросника
- Оценка на еритема по скала от 0 (няма) до 4 (тежък)
- Брой възпаления
- Плазмена концентрация на СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем при всички пациенти в избраните центрове и тези с брой на неутрофилните клетки (NCC)<1.5 G/L

Оценка за безопасност⁵²:

- Всички нежелани реакции
- Локални кожни признаци и симптоми (боцкане/парене, сухота, сърбеж) по скалата от 1 до 3
- Рутинни лабораторни тестове за безопасност, жизнени показатели, физически преглед

IGA скала⁵²

Степен ^a	Оценка	Клинично описание
Чист	0	липсват възпалителни лезии и 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

Adapted from Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:316-323.⁵²

^aIGA was assessed before inflammatory lesion counts.



ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ 1 И 2 ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

Демография на проучването⁵²

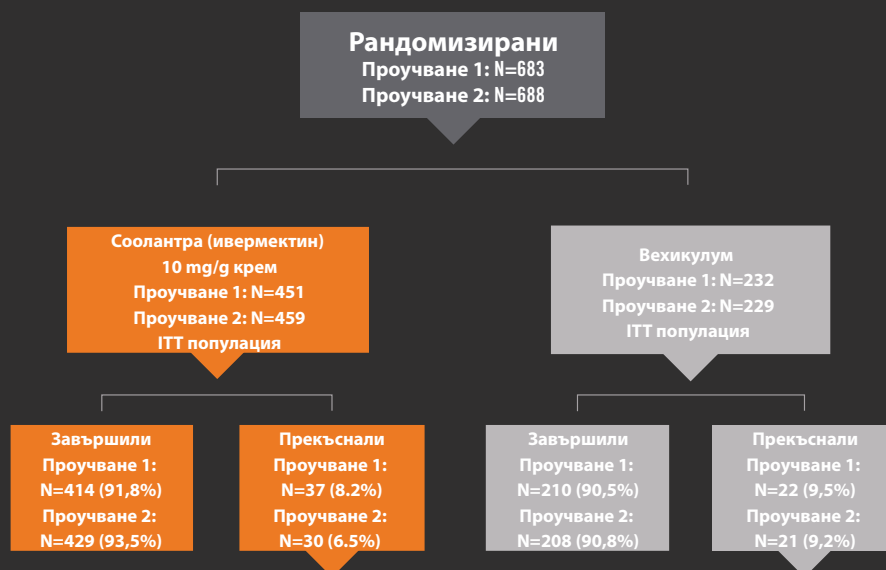
Демография и основни клинични характеристики (ITT популация)			
		Проучване 1	Проучване 2
		Общо (n=683)	Общо (n=688)
Възраст, години	Средно ± SD Мин, Макс	50.4 ± 12.09 19, 88	50.2 ± 12.29 18, 89
Пол, n (%)	Мъже, жени	466 (68.2%) 217 (31.8%)	459 (66.7%) 229 (33.3%)
Раса	Бяла Черна или афро американска Азиатска Други	657 (96.2%) 9 (1.3%) 6 (0.9%) 11 (1.6%)	656 (95.3%) 10 (1.5%) 15 (2.2%) 7 (1.0%)
Брой възпалителни лезии	Средно ± SD	30.9 ± 14.33	32.9 ± 13.70
IGA скала	3=умерена 4=тежка	560 (82.0%) 123 (18.0%)	522 (75.9%) 166 (24.1%)

Adapted from Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:316-323.⁵²

SD= стандартна девиация.

ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ 1 И 2 ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА УЧАСТНИЦИТЕ ⁵²



Причини за прекъсване	Проучване 1		Проучване 2	
	Соолантра 10 mg/g крем N=451	Вехикулум N=232	Соолантра 10 mg/g крем N=459	Вехикулум N=229
Бременност	2 (0,4%)	0	1 (0,2%)	0
Липса на Ефективност	0	1 (0,4%)	1 (0,2%)	0
Нежелани реакции	7 (1,6%)	4 (1,7%)	6 (1,3%)	4 (1,7%)
По желание на пациента	18 (4,0%)	7 (3,0%)	9 (2,0%)	8 (3,5%)
Нарушаване на протокола	2 (0,4%)	1 (0,4%)	4 (0,9%)	0
Изгубен за проследяване	7 (1,6%)	8 (3,4%)	8 (1,7%)	8 (3,5%)
Други	1 (0,2%)	1 (0,4%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)

Adapted from Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:316-323.⁵²

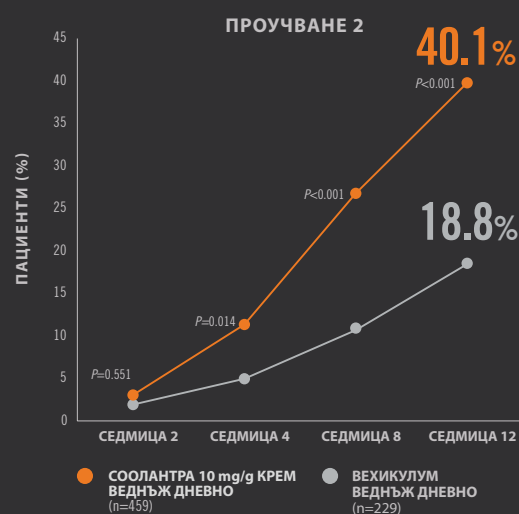
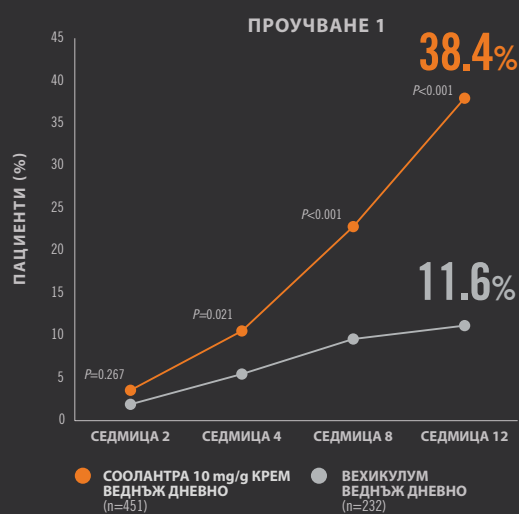


ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ 1 И 2 ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g Крем-
Превъзходство и непрекъснато подобрене наблюдавано още на седмица 4⁵²

Статистически значима разлика между лекарствените средства е наблюдавана още на седмица 4 в двете проучвания⁵²

ПРОЦЕНТ НА УСПЕВАЕМОСТ (IGA ОЦЕНКА ОТ 0 ИЛИ 1)
ЗА ЧИСТ ИЛИ ПОЧТИ ЧИСТ (ITT-LOCF)^{44,52}



Adapted from Summary of Product Characteristics and Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:316-323.^{44,52}
ITT-LOCF=intent-to-treat, last observation carried forward.

- Значителна част от пациентите постигат IGA успеваемост (чист или почти чист) на седмица 12 в проучвания 1 и 2: респективно 38,4% и 40,1% за СООЛАНТРА крем срещу 11,6% и 18,8% за вехикулум, ($P<0,001$)⁵²

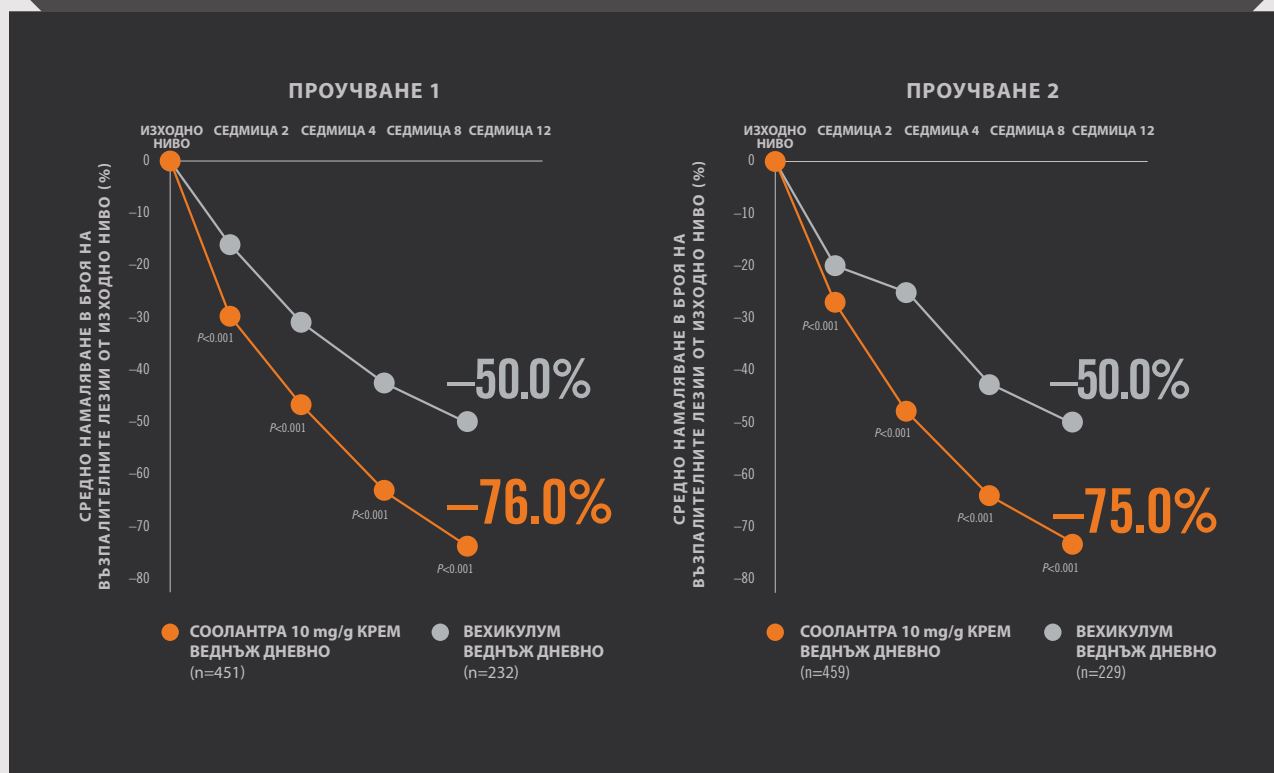
- Наблюдава се значителна разлика между лечението при двете проучвания още на седмица 4 (респективно 10,9% и 11,8% срещу 5,6% и 5,7%, $P<0,05$)



ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ 1 И 2 ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

Значителен процент намаляване броя на възпалителните лезии още на седмица 2 при използването на СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем^{44,52}

ЗНАЧИМО И НЕПРЕКЪСНАТО НАМАЛЯВАНЕ В БРОЯ
НА ВЪЗПАЛИТЕЛНИТЕ ЛЕЗИИ ОТ СЕДМИЦА 2 ДО
СЕДМИЦА 12 (ITT-LOCF)⁵²



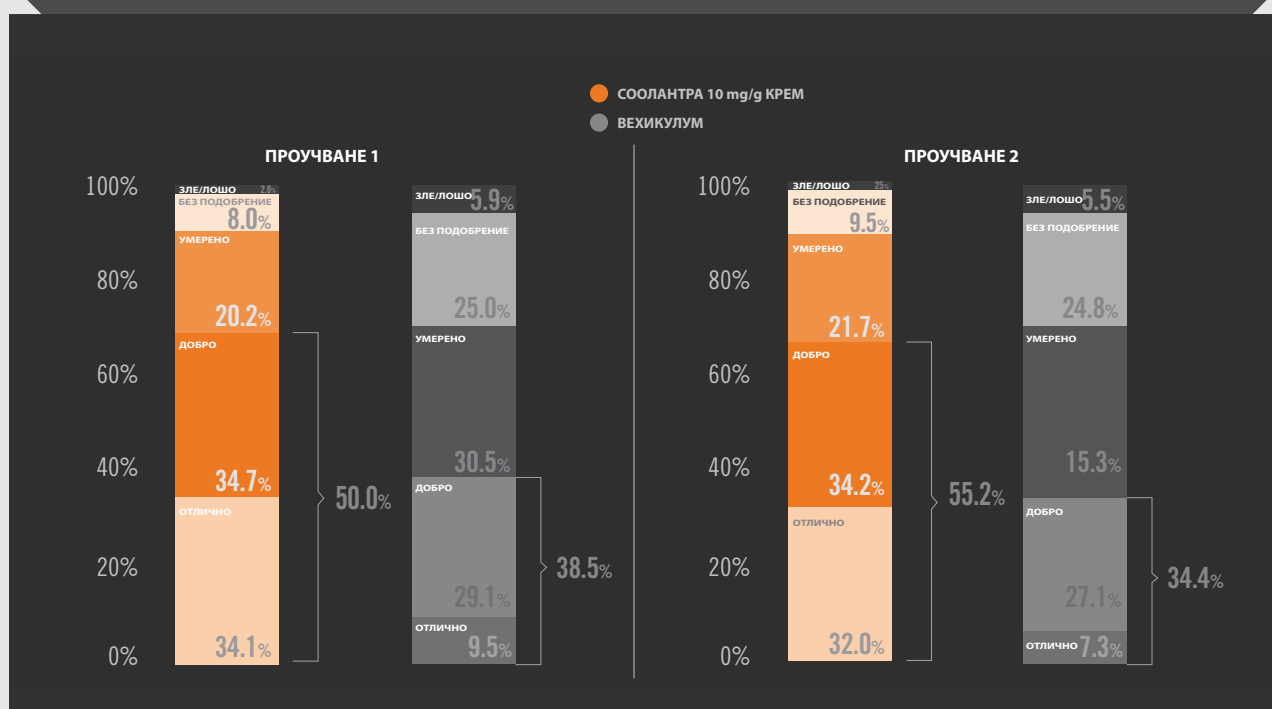
Adapted from Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:316-323.⁵²

- Средната разлика в броя на възпалителните лезии между СООЛАНТРА крем и вехикулум от изходно ниво до седмица 12: - 8.13 лезии за Проучване 1 и - 8.22 за Проучване 2 (двете $P<0.001$ срещу вехикулум)⁵²
- В проучвания 1 и 2, средното намаляване в броя на възпалителните лезии от изходното ниво при прилагане на СООЛАНТРА крем е 76.0% и 75.0%, респективно, срещу 50.0% за двете вехикулум групи ($P<0.001$); значителна разлика се наблюдава още на седмица 2⁵²



ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ 1 И 2 ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

ПАЦИЕНТИТЕ ОЦЕНЯВАТ ПОДОБРЯВАНЕТО НА РОЗАЦЕЯТА В ПРОУЧВАНЕ 1 И ПРОУЧВАНЕ 2 НА СЕДМИЦА 12⁵²



Adapted from Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:316-323.⁵²

- Подобрението в състоянието след лечението се оценява от пациентите като отлично или добро, респективно в 69.0% и 66.2% за СОЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем в сравнение с 38.6% и 34.4% за вехикулум ($P < 0.001$)⁵²
- След 12 седмично лечение е докладвано по-голямо подобрение в оценка качество на живот за СОЛАНТРА крем в сравнение с вехикулум; повече пациенти (≈53%) от групата на СОЛАНТРА крем отколкото в групата на вехикулум (≈35%), вярват че тяхното заболяване не оказва ефект върху качеството им на живот ($P < 0.001$)⁵²
 - Пациентите са попълнили и двата въпросника за качество на живот, които оценяват подобрението в качеството на живот: RosaQoL™ (5-степенна скала) и DLQI (30-степенна скала)⁵²
- В двете проучвания за RosaQoL™, подобрението в качеството на живот от изходното състояние е по-високо за СОЛАНТРА крем⁵²



ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ 1 И 2 ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

ПРЕДИ И СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ СЪС СООЛАНТРА (ИВЕРМЕКТИН) 10 mg/g КРЕМ
ПРИЛАГАН ВЕДНЪЖ ДНЕВНО⁵²

ИЗХОДНО НИВО



IGA Оценка 4/ТЕЖКА
брой лезии: 63

СЕДМИЦА 12



IGA Оценка 1/ПОЧТИ ЧИСТ
брой лезии: 2



Subject 181718129-008



ИЗХОДНО НИВО



IGA Оценка 4/ТЕЖКА
брой лезии: 47

СЕДМИЦА 12



IGA Оценка 1/ПОЧТИ ЧИСТ
брой лезии: 2



Subject 181718129-012



Photos from Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:316-323.⁵²



ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ 1 И 2 ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

СВЪРЗАНИ С ЛЕЧЕНИЕТО НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ СРЕЩАНИ
ПРИ $\geq 1\%$ ОТ ПАЦИЕНТИТЕ^{44,52,53}

ПРОУЧВАНЕ 1

	СООЛАНТРА 10 mg/g КРЕМ ВЕДНЪЖ ДНЕВНО (n=452)	ВЕХИКУЛУМ ВЕДНЪЖ ДНЕВНО (N=231)
ОБЩ БРОЙ НА СВЪРЗАНИТЕ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, n	24	25
ОБЩ БРОЙ НА ПАЦИЕНТИТЕ СЪС СВЪРЗАНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, n(%)	19 (4.2)	18 (7.8)
УСЕЩАНЕ ЗА ПАРЕНЕ ПО КОЖАТА	8 (1.8)	6 (2.6)
РАЗДРАЗНЕНИЕ ПО КОЖАТА	5 (1.1)	3 (1.3)
СЪРБЕЖ	2 (0.4)	4 (1.7)
БОЛКА ПО КОЖАТА	1 (0.2)	5 (2.2)

ПРОУЧВАНЕ 2

	СООЛАНТРА 10 mg/g КРЕМ ВЕДНЪЖ ДНЕВНО (n=458)	ВЕХИКУЛУМ ВЕДНЪЖ ДНЕВНО (n=230)
ОБЩ БРОЙ НА СВЪРЗАНИТЕ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, n	17	20
ОБЩ БРОЙ НА ПАЦИЕНТИТЕ СЪС СВЪРЗАНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, n(%)	12 (2.6)	15 (6.5)
УСЕЩАНЕ ЗА ПАРЕНЕ ПО КОЖАТА	1 (0.2)	4 (1.7)
РАЗДРАЗНЕНИЕ ПО КОЖАТА	1 (0.2)	6 (2.6)
СЪРБЕЖ	3 (0.7)	0
БОЛКА ПО КОЖАТА	0	1 (0.4)

СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем-
Общ профил на безопасност сравним с този на
вехикулум^{44,52}



ОСНОВНИ ПРОУЧВАНИЯ 1 И 2 ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

В Проучване 1:

- Честотата на нежеланите лекарствени реакции е сравнима между СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем и вехикулум⁵²
- Най-често срещаната свързана с лечението нежелана реакция е усещането за парене по кожата - 1.8% със СООЛАНТРА крем срещу 2.6% с вехикулум⁵²

В Проучване 2:

- Най-често срещаните свързани с лечението нежелани лекарствени реакции със СООЛАНТРА крем са сърбеж и суха кожа; лабораторни тестове не показват клинично значими отклонения⁵²
- Честотата на нежеланите лекарствени реакции е сравнима между проучвания 1 и 2 (респективно 40.5% и 36.5% за СООЛАНТРА крем срещу 39.4% и 36.5% за вехикулум)⁵²
- По-малко пациенти от групата на СООЛАНТРА крем съобщават за свързани с лечението нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението дерматологични нежелани лекарствени реакции, и свързани с лечението нежелани лекарствени реакции водещи до прекратяване на лечението, в сравнение с вехикулум групата⁵²
- Като цяло малък процент от пациентите докладват свързани с лечението сериозни нежелани реакции; не са наблюдавани свързани с лечението сериозни нежелани лекарствени реакции⁵²

ОБОБЩЕНИЕ НА КЛИНИЧНОТО ПРОУЧВАНЕ

Доказано е, че СООЛАНТРА крем прилаган веднъж дневно⁵²:

- Значително по-добре, отколкото вехикулум, намалява броя на възпалителните лезии и подобрява качеството на живот на пациента според скалата за оценка IGA спрямо вехикулум
- Бързо начало на действие-статистически значима разлика между групите още на втората седмица
- Постигане на по-голямо подобрение в сравнение с вехикулум крема, както е докладвано от пациентите в групата на СООЛАНТРА крем
 - безопасен с добра поносимост
 - броят на нежеланите реакции е сходен при 2-те лекувани групи



ОСНОВНИ, ДЪЛГОСРОЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ 1 И 2 ЧАСТ Б

ДЪЛГОСРОЧНА БЕЗОПАСНОСТ НА ИВЕРМЕКТИН 1% КРЕМ СПРЯМО АЗЕЛАИНОВА КИСЕЛИНА 15% ГЕЛ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЛЕЗИИ ОТ РОЗАЦЕЯ: РЕЗУЛТАТИ ОТ ДВЕ 40-СЕДМИЧНИ КОНТРОЛИРАНИ, ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ-СЛЕПИ ПРОУЧВАНИЯ

Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et al; Ivermectin Phase III Study Group. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1380-1390.

Методология Част В

За да се оцени дългосрочната безопасност на СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем, са проведени две 40-седмични проучвания като разширения на 2-те първоначални фаза 3 проучвания на СООЛАНТРА крем за сравняване дългосрочната безопасност на СООЛАНТРА крем с азелаинова киселина 150 mg/g гел.^{44,54}

Пациентите, които първоначално са лекувани със СООЛАНТРА крем веднъж дневно в първоначалните 12 седмични проучвания, продължават да използват СООЛАНТРА крем веднъж дневно в 40 седмични разширения на проучванията за целия период на лечение от 52 седмици. Пациентите първоначално са лекувани с вехикулум крем веднъж дневно, след което с азелаинова киселина 150 mg/g гел два пъти дневно.⁵⁴

Проучване 1⁵²

- 40-седмично разширение: СООЛАНТРА крем прилаган веднъж дневно: n=412; азелаинова киселина 150 mg/g гел прилаган два пъти дневно: n=210

Проучване 2⁵⁴

- 40-седмично разширение: СООЛАНТРА крем прилаган веднъж дневно: n=428; азелаинова киселина 150 mg/g гел прилаган два пъти дневно: n=208

Оценка за безопасност⁵⁴

- Нежелани реакции
- Белези и симптоми на локалната поносимост (оценени в скала от 0 [чисто] до 3 [тежко])
- Лабораторни тестове за безопасност (хематологични и кръвни химични параметри)

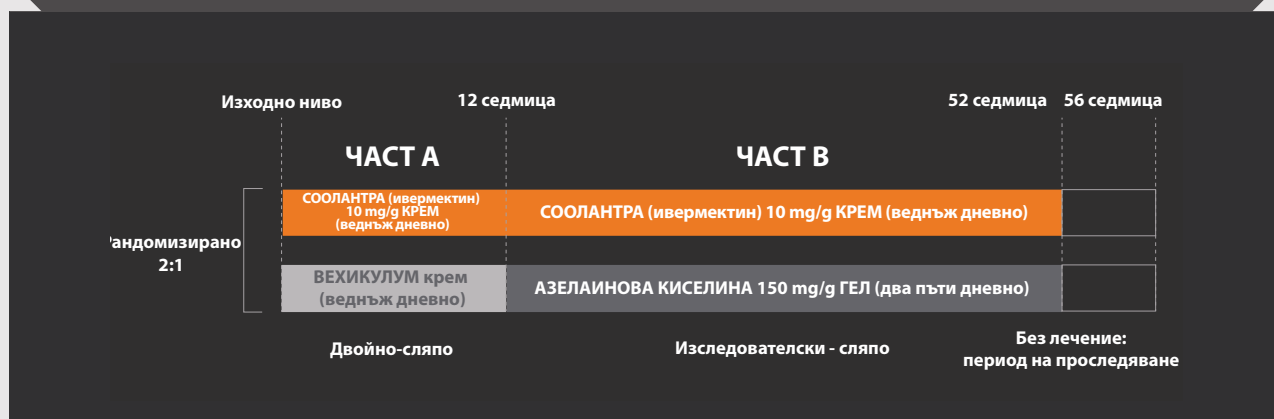
Оценка на ефикасността⁵⁴

- Ефикасността е била оценявана при всяко посещение по време на проучването с използване на IGA



ОСНОВНИ, ДЪЛГОСРОЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ 1 И 2 ЧАСТ Б ПРОДЪЛЖЕНИЕ

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО ⁵⁴



- 40-седмично, дългосрочно разширение на клинично проучване със СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем или азелаинова киселина 150 mg/g гел⁵⁴
- Пациентите от Част А лекувани със СООЛАНТРА крем, в Част Б продължават да прилагат СООЛАНТРА крем веднъж дневно⁵⁴
- Пациентите от Част А лекувани с вехикулум крем, в Част Б се лекуват с азелаинова киселина 150 mg/g гел прилаган два пъти дневно⁵⁴
- Азелаинова киселина 150 mg/g гел е използван като активно вещество за сравняване на безопасността⁵⁴

Оценки⁵⁴:

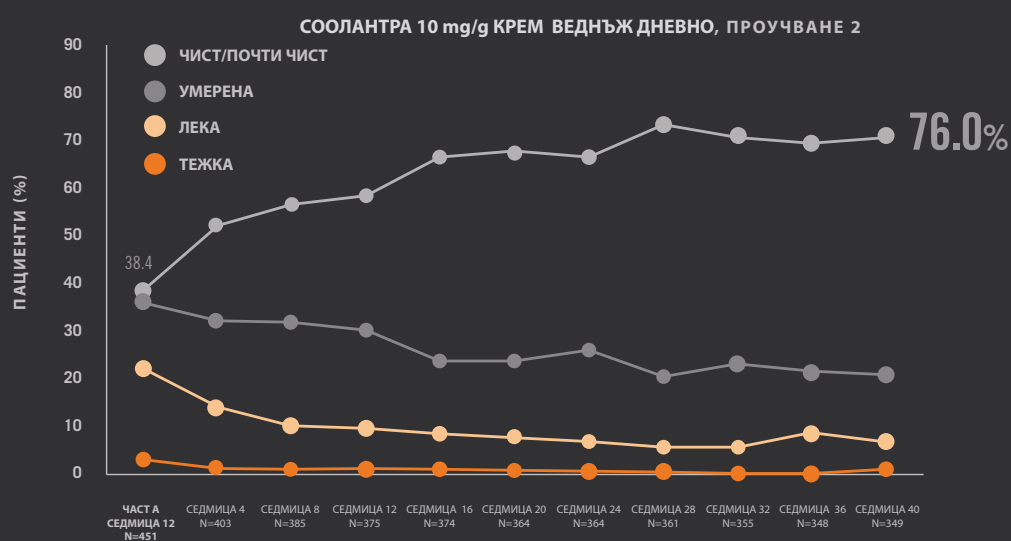
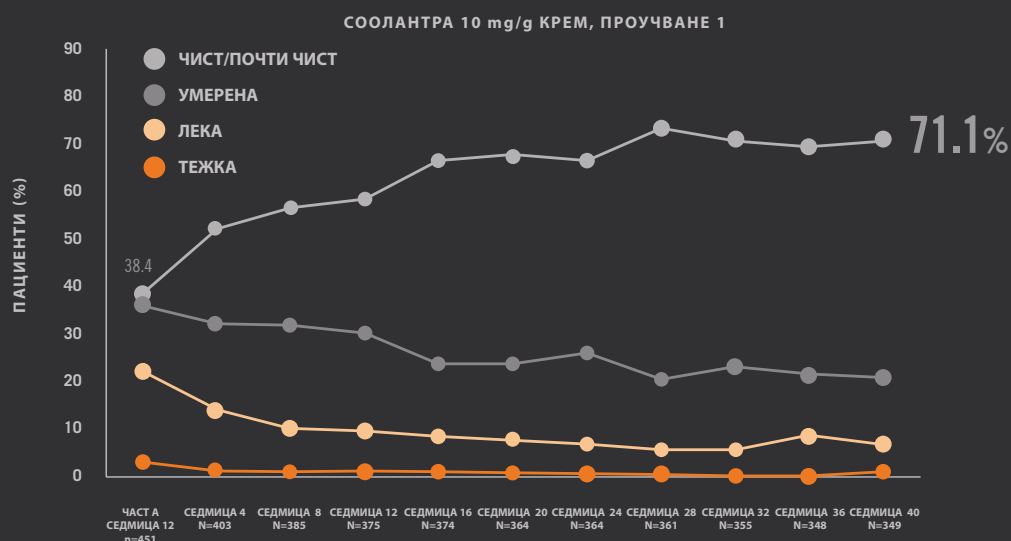
- Безопасност
- IGA



ОСНОВНИ, ДЪЛГОСРОЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ 1 И 2 ЧАСТ Б ПРОДЪЛЖЕНИЕ

НЕПРЕКЪСНАТО ПОДОБРЕНИЕ ПРИ ДЪЛГОСРОЧНА УПОТРЕБА^{44,54}

БРОЯТ ПАЦИЕНТИ ДОСТИГНАЛИ ЧИСТ ИЛИ ПОЧТИ ЧИСТ (IGA СКАЛА ОТ 0 ДО 1) ПРОДЪЛЖАВА ДА НАРАСТВА С ВРЕМЕТО ПРИ ЛЕЧЕНИЕ СЪС СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g КРЕМ^{44,54}

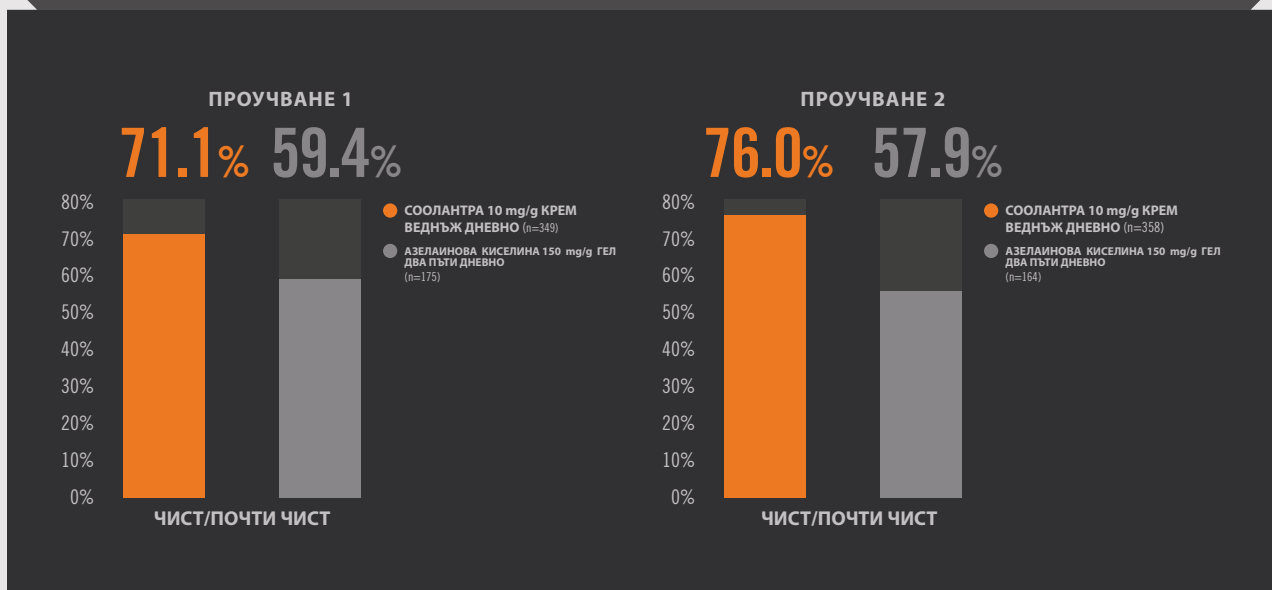


Adapted from Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1380-1390.⁵⁴



ОСНОВНИ, ДЪЛГОСРОЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ 1 И 2 ЧАСТ Б ПРОДЪЛЖЕНИЕ

КРАЙ НА 40-СЕДМИЧНАТА ФАЗА НА РАЗШИРЕНИЕТО НА КЛИНИЧНОТО ПРОУЧВАНЕ; IGA 0 ИЛИ 1^{44,54}



Adapted from Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1380-1390.⁵⁴

Основните проучвания са разделени на 2 части, Част А (12 седмици) и Част Б (40 седмици). В Част А, СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем прилаган веднъж дневно (n=910) е сравняван с вехикулум прилаган веднъж дневно (n=461) за ефикасност и безопасност. В Част Б, СООЛАНТРА крем прилаган веднъж дневно (n=840) е сравняван с азелаинова киселина 150 mg/g гел прилаган два пъти дневно (n=418) за оценка на дългосрочната безопасност. Пациентите сравнявани в Част А и Б (N=1161) са прилагали СООЛАНТРА крем веднъж дневно за 52 седмици (активно лекуваната група) или вехикулум веднъж дневно за 12 седмици последвано от азелаинова киселина гел 150 mg/g гел прилаган два пъти дневно за 40 седмици (контролна група). Ефикасността не е била крайна точка в Част Б на проучването и IGA оценката между двете групи не може да бъде сравнявана директно, защото групата прилагала СООЛАНТРА крем е имала допълнително 12 седмици активно лечение за разлика от групата с азелаинова киселина 150 mg/g гел.⁵³

Повече пациенти са оценени с изчистени или почти изчистени след прилагане на СООЛАНТРА крем за 1 година.⁵⁴

- В Проучване 1 на 52 седмица, 71.1% от пациентите лекувани със СООЛАНТРА крем имат IGA оценка от чист или почти чист в сравнение с 38.4% от пациентите в края на Част А, седмица 12⁵⁴
- В Проучване 2, процентът на пациентите лекувани със СООЛАНТРА крем оценени с чист или почти чист се е удвоил от изходното ниво до края на проучването - от 40.1% до 76.0% на 52 седмица⁵⁴



ОСНОВНИ, ДЪЛГОСРОЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ 1 И 2 ЧАСТ Б ПРОДЪЛЖЕНИЕ

ПРЕГЛЕД НА ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ⁵⁴

	ПРОУЧВАНЕ 1		ПРОУЧВАНЕ 2	
	СООЛАНТРА 10 mg/g КРЕМ ВЕДНЪЖ ДНЕВНО (n=412)	ВЕХИКУЛУМ/АЗЕЛАИНОВА КИСЕЛИНА 150 mg/g ГЕЛ ДВА ПЪТИ ДНЕВНО (n=210)	СООЛАНТРА 10 mg/g КРЕМ ВЕДНЪЖ ДНЕВНО (n=428)	ВЕХИКУЛУМ/АЗЕЛАИНОВА КИСЕЛИНА 150 mg/g ГЕЛ ДВА ПЪТИ ДНЕВНО (n=208)
НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ	249 (60.4%)	127 (60.5%)	254 (59.3%)	122 (58.7%)
СВЪРЗАНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ	8 (1.9%)	14 (6.7%)	9 (2.1%)	12 (5.8%)
СВЪРЗАНИ С ЛЕЧЕНИЕТО ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ С ЧЕСТОТА $\geq 0.5\%$				
УСЕЩАНЕ ЗА ПАРЕНЕ ПО КОЖАТА	1 (0.2%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)	3 (1.4%)
РАЗДРАЗНЕНИЕ ПО КОЖАТА	2 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.2%)	4 (1.9%)
СУХА КОЖА	2 (0.5%)	4 (1.9%)	0	2 (1.0%)
СЪРБЕЖ	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)	4 (1.9%)
ДИСКОМФОРТ НА КОЖАТА	0	0	0	2 (1.0%)
БОЛКА ПО КОЖАТА	0	5 (2.4%)	1 (0.2%)	0
АБНОРМАЛЕН КОСМЕН РАСТЕЖ	2 (0.5%)	0	0	0
БОЛКА В ОЧИТЕ	0	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
БЛЕФАРИТ	0	1 (0.5%)	0	0
ИНФЕКЦИИ НА УРИНАРНИЯ ТРАКТ	0	1 (0.5%)	0	0
НЕВОЛНА ЕКСПОЗИЦИЯ	0	0	0	1 (0.5%)
КСЕРОЗА	0	0	0	1 (0.5%)

Adapted from Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1380-1390.⁵⁴

В Проучване 1:

- Честота на нежеланите лекарствени реакции свързани с проучването (1.9%) е по-ниска при СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем след 1 година (52 седмици) лечение⁵⁴
- Прекратяване на проучването поради нежелани реакции е сравнимо между лекуваните групи: 5 пациента прилагали СООЛАНТРА крем спрямо 4 пациента лекувани с азелаинова киселина 150 mg/g гел⁵⁴

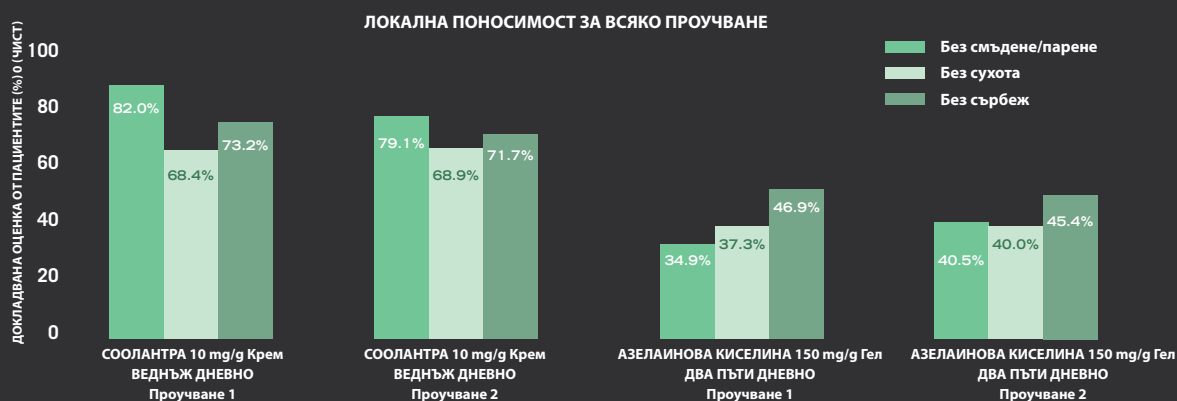
В Проучване 2:

- Честотата на нежеланите лекарствени реакции свързани с проучването (2.1%) е по-ниска при СООЛАНТРА крем след 1 година (52 седмици) лечение⁵⁴
- Една тежка нежелана реакция (кожно възпаление) е свързана с употребата на азелаинова киселина 15% гел⁵⁴
- Три пациента в групата на СООЛАНТРА крем и 5 пациента в групата на азелаинова киселина 150 mg/g гел са прекратили участието си в 40-седмичното разширение на клиничните проучвания клинично проучване поради появата на нежелана реакция⁵⁴



ОСНОВНИ, ДЪЛГОСРОЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ 1 И 2 ЧАСТ Б ПРОДЪЛЖЕНИЕ

ПОВЕЧЕТО ОТ ПАЦИЕНТИТЕ НЕ СА ПРОЯВИЛИ СМЪДЕНЕ,
ПАРЕНЕ, СУХОТА ИЛИ СЪРБЕЖ СЪС СООЛАНТРА КРЕМ СРЕЩУ
АЗЕЛАИНОВА КИСЕЛИНА 150 mg/g ГЕЛ



Adapted from Stein Gold L et al. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1380-1390.⁵⁴

И в двете разширени проучвания:

- СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем е с добра поносимост, когато се прилага веднъж дневно в рамките на 1 година⁵⁴
- Няма усещане за смъдене/парене, няма сухота и сърбеж, докладвани от мнозинството пациенти лекувани със СООЛАНТРА крем - докато мнозинството от пациентите използвали азелаинова киселина 150 mg/g гел са имали някои от тези белези и симптоми на поносимост⁵⁴

Обобщение на проучването⁵⁴:

- СООЛАНТРА крем е с добра поносимост когато се прилага веднъж дневно до 52 седмици, не са наблюдавани сигнали за безопасност

- Честотата на всички нежелани лекарствени реакции е подобна между двете лекувани групи
- Най-често свързаните с лечението нежелани реакции са леки до умерени по тежест и не налагат прекъсване на лечението или прекратяване на проучването
 - В нито едно от двете проучвания няма тежки или сериозни нежелани реакции и такива водещи до прекратяване на проучването асоциирани с употребата на СООЛАНТРА крем
- Мнозинството от пациентите лекувани със СООЛАНТРА крем не са изпитали смъдене/парене, сухота, или сърбеж в нито едно от двете проучвания; напротив най-вече в групата на азелаинова киселина 150 mg/g гел във всяко проучване има някои от 3-те белега и симптома на локална поносимост



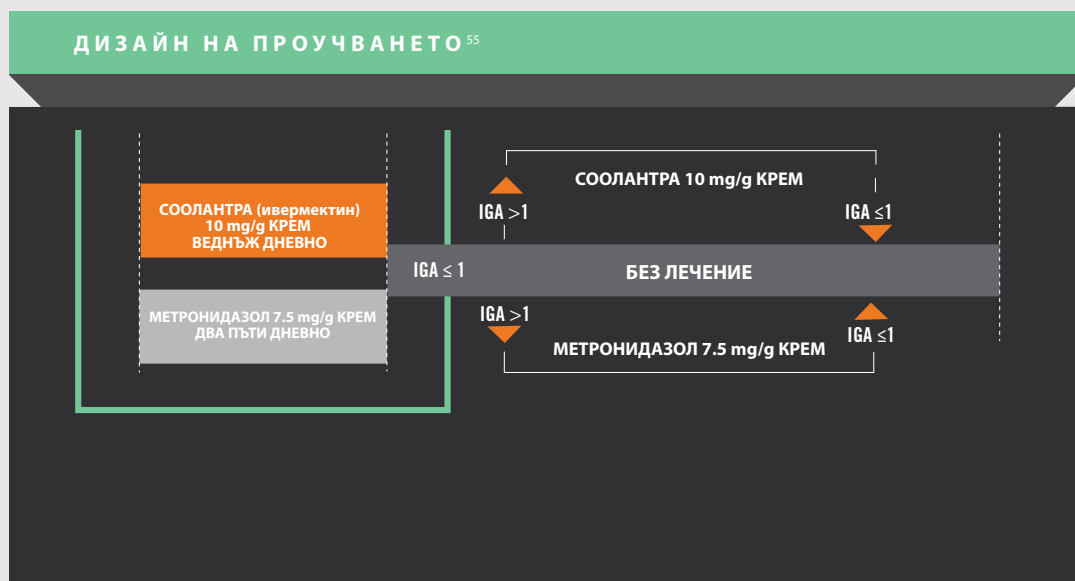
СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g КРЕМ СПРЯМО МЕТРОНИДАЗОЛ ПРОУЧВАНЕ ЧАСТ А

ПРЕВЪЗХОДСТВОТО НА ИВЕРМЕКТИН 1% КРЕМ НАД МЕТРОНИДАЗОЛ 0.75% КРЕМ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЛЕЗИИ ОТ РОЗАЦЕЯ: РАНДОМИЗИРАНО, ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ-СЛЯПО ПРОУЧВАНЕ

Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110.

Методология

Фаза 3, мултицентрово, изследователски-сляпо, паралелно-групово проучване за оценяване ефикасността и безопасността на СООЛАНТРА крем прилаган веднъж дневно (n=478) спрямо метронидазол 7.5 mg/g крем прилаган два пъти дневно (n=484) при пациенти на възраст 18 и повече години с папуло-пустулозна розацея (N=962) за 16 седмично лечение (Част А).⁵⁵



Критерии за включване⁵⁵:

Мъже или жени на възраст 18 и повече години с умерена до тежка папуло-пустулозна розацея (IGA оценка от 3 до 4) и 15 до 70 възпалителни лезии (папули или пустули)

КРАЙНИ ТОЧКИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Първични крайни точки⁵⁵:

- Процент промяна в броя на възпалителните лезии от изходно ниво до седмица 16

Вторични крайни точки⁵⁵:

- Успеваемост (процент на пациенти с оценка IGA от 0 [чист] или 1 [почти чист])
- IGA и абсолютна промяна в броя на лезиите

Други оценки⁵⁵:

- Общо подобрение (степени 1-5), както е оценено от пациентите



СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g СПРЯМО МЕТРОНИДАЗОЛ ПРОУЧВАНЕ ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

СЪЩАТА СКАЛА Е ИЗПОЛЗВАНА ПРИ ОСНОВНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ

IGA скала⁵⁵

Степен	Оценка	Клинично описание
Чист	0	липсват възпалителни лезии и 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

Adapted from Taieb A et al. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110.⁵⁵

- Същата IGA скала и Скала за Цялостно Подобрене на пациента е използвана в основните проучвания^{52,55}

ЧАСТ А

Демография на проучването⁵⁵

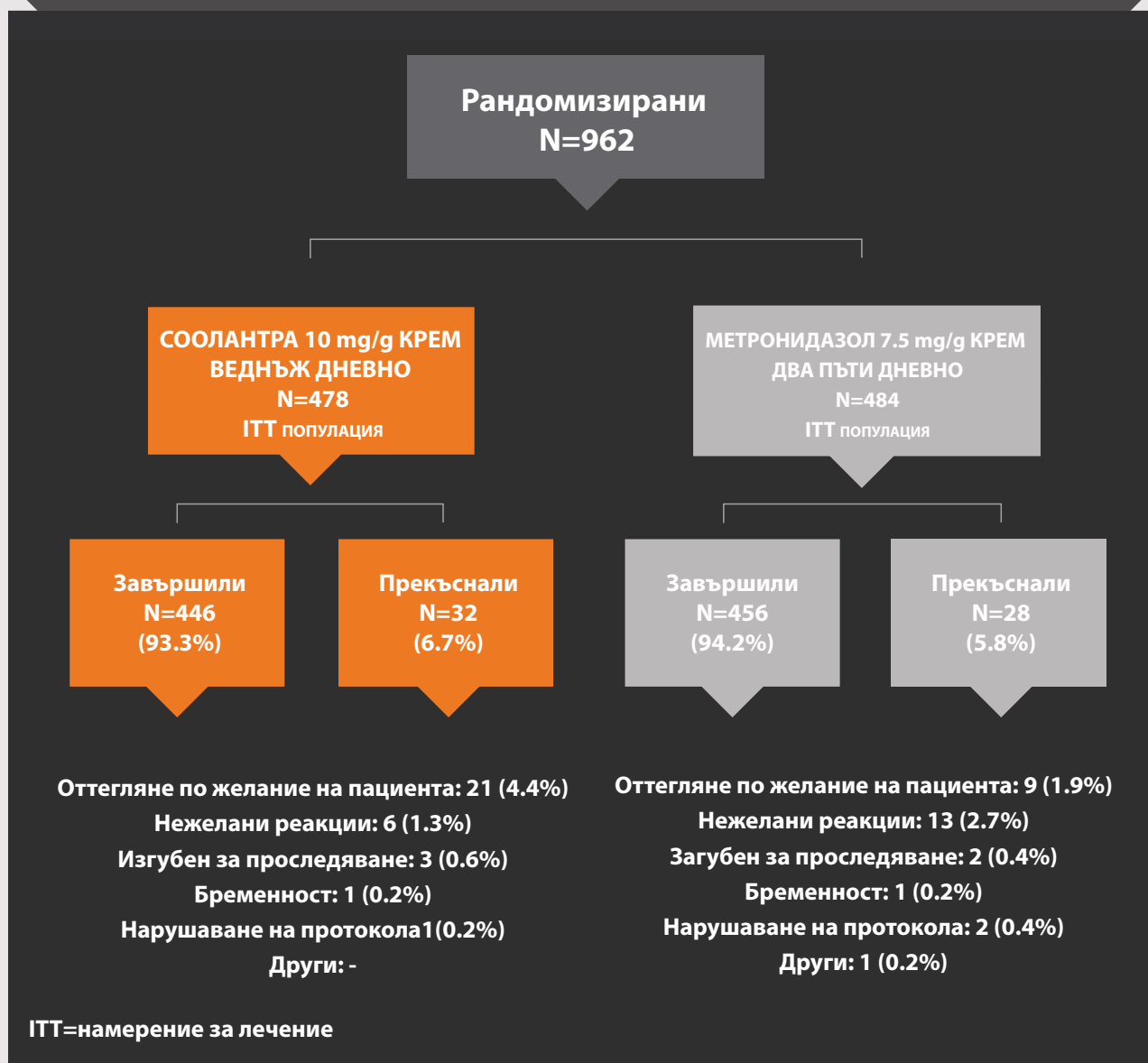
		СООЛАНТРА 10 mg/g КРЕМ (n=478)	МЕТРОНИДАЗОЛ 7.5% mg/g КРЕМ (n=489)	Общо (n=962)
Възраст	Средно ± SD Мин, Макс	51.22 ± 13.40 18, 85	51.87 ± 13.24 18, 90	51.54 ± 13.32 18, 90
Пол, n (%)	Жени Мъже	311 (65.1%) 167 (34.9%)	316 (65.3%) 168 (34.7%)	627 (65.2%) 335 (34.8%)
Раса	Азиатска Бяла	3 (0.6%) 475 (99.4%)	— 484 (100.0%)	3 (0.3%) 959 (99.7%)
Фототип на кожата	I II III IV V	18 (3.8%) 245 (51.3%) 178 (37.2%) 36 (7.5%) 1 (0.2%)	17 (3.5%) 234 (48.3%) 213 (44.0%) 19 (3.9%) 1 (0.2%)	35 (3.6%) 479 (49.8%) 391 (40.6%) 55 (5.7%) 2 (0.2%)
Брой възпалителни лезии	Средно ± SD	32.87 ± 13.95	32.07 ± 12.75	32.46 ± 13.36
IGA оценка	3=Умерена 4=Тежка	398 (83.3%) 80 (16.7%)	403 (83.3%) 81 (16.7%)	801 (83.3%) 161 (16.7%)

Adapted from Taieb A et al. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110.⁵⁵



СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g КРЕМ СРЕЩУ МЕТРОНИДАЗОЛ ПРОУЧВАНЕ ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ ⁵⁵



Adapted from Taieb A et al. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110.⁵⁵



СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g КРЕМ СРЕЩУ МЕТРОНИДАЗОЛ ПРОУЧВАНЕ ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

ЗНАЧИТЕЛНО ПО-ДОБРИ РЕЗУЛТАТИ С ПРИЛАГАНЕТО ВЕДНЪЖ
ДНЕВНО НА СООЛАНТРА КРЕМ 10 mg/g СРЕЩУ ДВА ПЪТИ
ДНЕВНО НА МЕТРОНИДАЗОЛ 7.5 mg/g КРЕМ^{44,55}

СРЕДНА ПРОМЯНА В БРОЯ НА ВЪЗПАЛИТЕЛНИТЕ ЛЕЗИИ ОТ ИЗХОДНО НИВО ДО СЕДМИЦА 16 (%)

СООЛАНТРА 10 mg/g КРЕМ
ВЕДНЪЖ ДНЕВНО
(N=478)

83.0%

МЕТРОНИДАЗОЛ 7.5 mg/g КРЕМ
ДВА ПЪТИ ДНЕВНО
(N=484)

73.7%

$P < 0.001$

Adapted from Taieb A et al. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1103-1110.⁵⁵

- Постигната първична крайна точка: на седмица 16, СООЛАНТРА крем значително намалява броя на възпалителните лезии от изходно ниво спрямо метронидазол 7.5 mg/g крем (респективно 83.0% спрямо 73.7%, $P < 0.001$)⁵⁵
 - Разлика се наблюдава най-рано на седмица 3 (ITT-LOCF) и продължава до седмица 16 ($P < 0.04$)



СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g КРЕМ СРЕЩУ МЕТРОНИДАЗОЛ ПРОУЧВАНЕ ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

IGA СКАЛА НА УСПЕВАЕМОСТ⁵⁵



Adapted from Taieb A et al. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110.⁵⁵

- На 16 седмица, 84.9% от пациентите в групата на СООЛАНТРА крем достигат IGA успеваемост (0, чист или 1, почти чист) спрямо 75.4% в групата на метронидазол 7.5 mg/g крем (ITT-LOCF) ($P<0.001$)⁵⁵
 - Разликата в IGA е най-висока на седмица 12 (14.9% превъзходство за СООЛАНТРА крем)
- 60% повече пациента са достигнали чист (IGA резултат 0) със СООЛАНТРА крем прилаган веднъж дневно (34.9%; n=167) спрямо метронидазол 7.5 mg/g крем прилаган два пъти дневно (21.7%; n=105); $P<0.001$ ⁵⁵

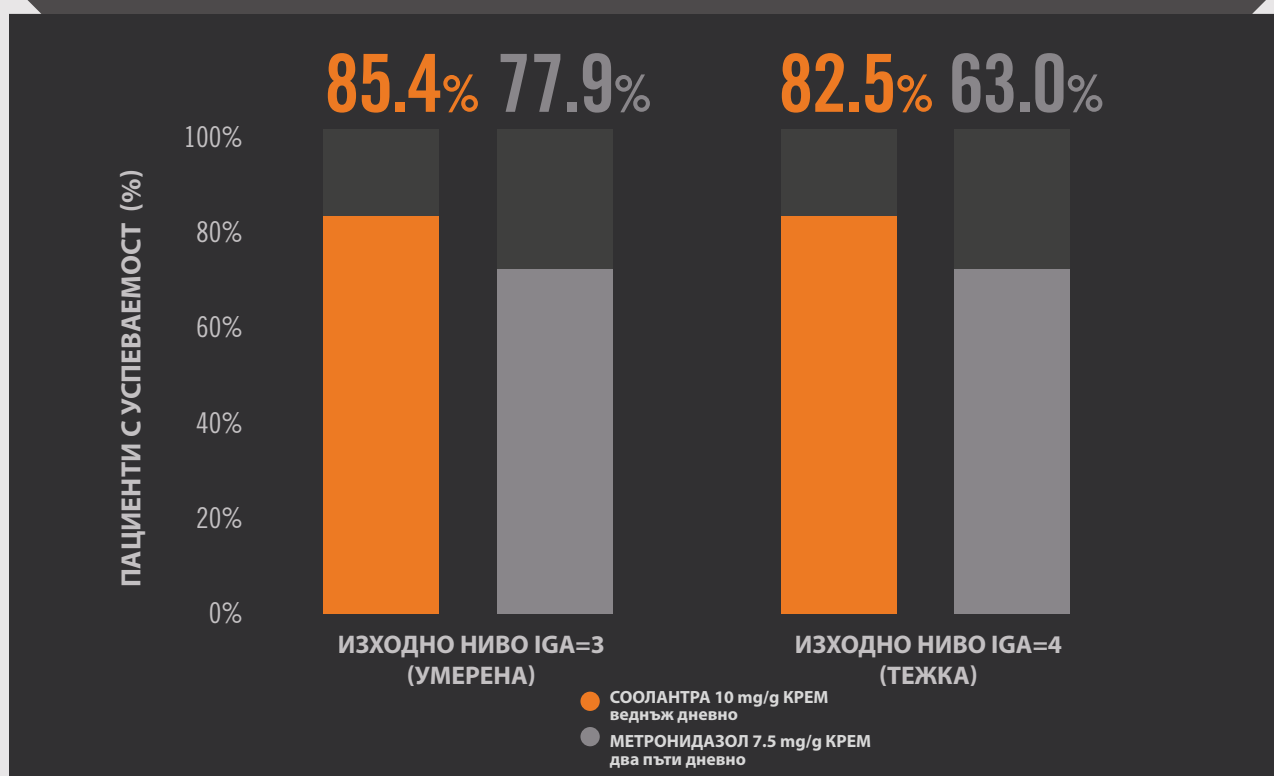
Значително по-голяма успеваемост със СООЛАНТРА крем срещу метронидазол 7.5 mg/g крем в head-to-head проучване ($P<0.001$)⁵⁵



СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g КРЕМ СРЕЩУ МЕТРОНИДАЗОЛ ПРОУЧВАНЕ ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

Повишена ефикасност с повишена тежест
на състоянието⁵⁵

УСПЕВАЕМОСТ СПОРЕД ТЕЖЕСТТА НА ИЗХОДНОТО НИВО⁵⁵

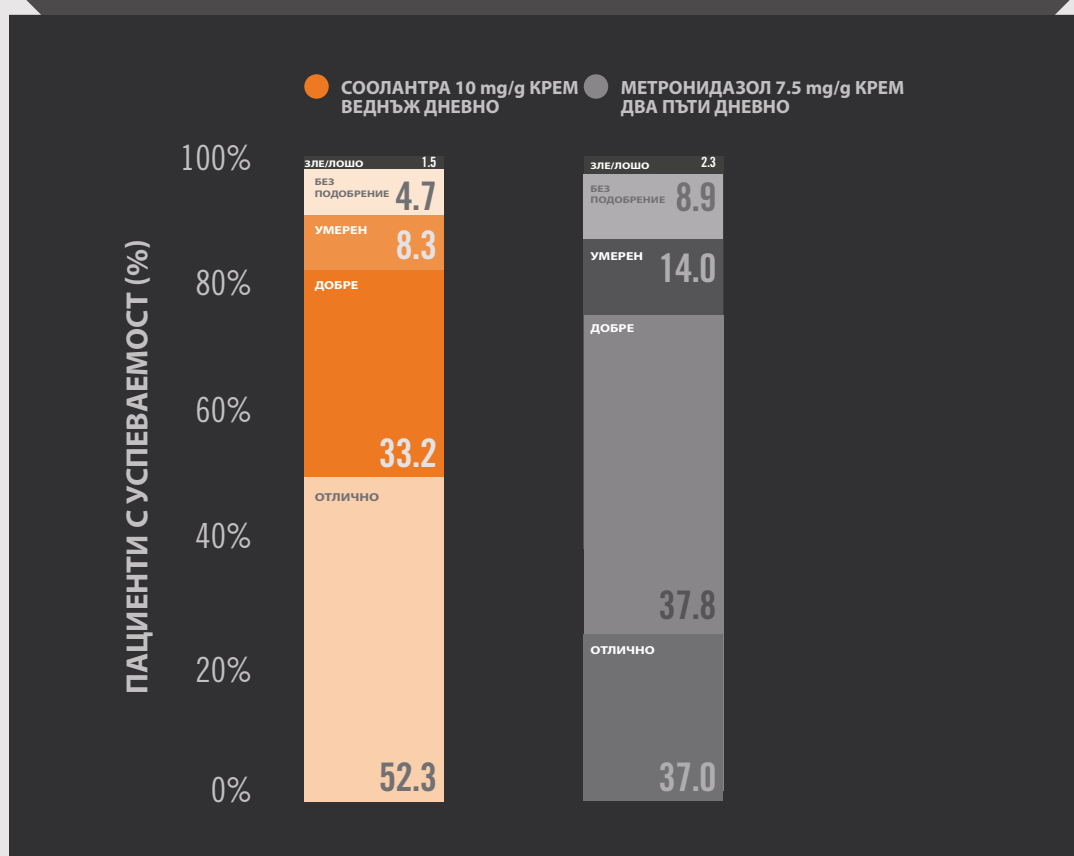


Adapted from Taieb A et al. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110.⁵⁵



СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g КРЕМ СРЕЩУ МЕТРОНИДАЗОЛ ПРОУЧВАНЕ ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

ГЛОБАЛНО ПОДОБРЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ НА СЕДМИЦА 16⁵⁵



Adapted from Taieb A et al. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110.⁵⁵

- На седмица 16, 85.5% от пациентите в групата на СООЛАНТРА крем оценяват своето цялостно подобрение като отлично или добро в сравнение с 74.8% от пациентите в групата на метронидазол 7.5 mg/g крем⁵⁵
- Повече пациенти прилагали СООЛАНТРА крем докладват за отлично подобрение (респективно 52.3% спрямо 37.0%)⁵⁵



СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g КРЕМ СРЕЩУ МЕТРОНИДАЗОЛ ПРОУЧВАНЕ ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

ПРЕДИ И СЛЕД ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ СЪС
СООЛАНТРА КРЕМ ВЕДНЪЖ ДНЕВНО⁵²



Photos from Taieb A et al. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110.⁵⁵



СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g КРЕМ СРЕЩУ МЕТРОНИДАЗОЛ ПРОУЧВАНЕ ЧАСТ А ПРОДЪЛЖЕНИЕ

СВЪРЗАНИ С ЛЕЧЕНИЕТО НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ^{44,55,56}

	СООЛАНТРА 10 mg/g КРЕМ веднъж дневно (n=478)	МЕТРОНИДАЗОЛ 7.5 mg/g КРЕМ два пъти дневно (N=484)
ОБЩ БРОЙ НА СВЪРЗАНИТЕ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, n	13	25
ОБЩ БРОЙ НА ПАЦИЕНТИТЕ СЪС СВЪРЗАНИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, N (%) *	11 (2.3%)	18 (3.7%)
РАЗДРАЗНЕНИЕ ПО КОЖАТА	0.6%	0.8%
ЕРИТЕМ	0.4%	0.2%
РОЗАЦЕЯ	0.4%	0.6%
СЪРБЕЖ	0.2%	0.4%
АЛЕРГИЧЕН ДЕРМАТИТ	0	0.4%

- Честотата на нежеланите реакции е била подобна между лекуваните групи⁵⁵
- Сравним процент на свързаните с лечението дерматологични нежелани реакции: 2.3% в групата на СООЛАНТРА крем и 3.7% в групата на метронидазол 7.5 mg/g крем⁵⁵

СООЛАНТРА крем има сходна честота на свързаните с лечението нежелани реакции като метронидазол 7.5 mg/g крем⁵⁵

ОБОБЩЕНИЕ НА ПРОУЧВАНЕТО⁵⁵

- СООЛАНТРА крем е доказано, че е значително по-ефективен от метронидазол 7.5 mg/g крем
- Значителни резултати срещу метронидазол 7.5 mg/g крем още на 3 седмица с непрекъснато подобрение
- Честотата на нежеланите реакции е сравнима между групите и локалната поносимост е по-добра за групата на СООЛАНТРА крем
- СООЛАНТРА крем постига висока удовлетвореност от пациентите
 - Повече пациенти, които прилагат СООЛАНТРА крем оценяват своето подобрение като отлично или добро



ПОКАЗАНИЕ И УПОТРЕБА

СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем е показан за кожно лечение на възпалителни лезии от розацея при възрастни пациенти.⁴⁴

ПОЛУЖИВОТ

При прилагане върху кожата веднъж дневно на СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем за 28 дни при проведено фармакокинетично проучване за максимално използване, е установено, че крайния полуживот на продукта е средно 6 дни (средно: 145 часа, в диапазона до 92-238 часа).

Клинични проучвания са установили ефикасността и безопасността при дългосрочно лечение със СООЛАНТРА крем, и са показали, че няма плазмено натрупване на ивермектин в продължение на 52 седмично лечение.⁴⁴

СЪОБРАЖЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ⁴⁴

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени по-долу:

- глицерол
- изопропил палмитат
- карбомер кополимер
- диметикон
- динариев едетат
- лимонена киселина монохидрат
- цетилов алкохол

- стеарилов алкохол
- макрогол цетостеарил етер
- сорбитан стеарат
- метил парахидроксibenзоат (E218)
- пропил парахидроксibenзоат (E216)
- феноксиетанол
- пропилен гликол
- олеилов алкохол
- натриев хидроксид
- пречистена вода



СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ⁴⁴

Бъбречно или чернодробно увреждане

СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем не е проучен 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 парахидроксибензоат (E218) и пропил парахидрокси бензоат (E216), които могат да предизвикат алергични реакции (вероятно забавени)
- пропилен гликол, който може да причини раздразнение по кожата

Употреба при специални популации

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на СООЛАНТРА крем при деца и подрастващи под 18 годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Бременност

Не се препоръчва използването на СООЛАНТРА крем 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 кърмачетата. **Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи лечение със СООЛАНТРА крем като се вземат предвид ползата от кърменето при детето или ползата от лечението за жената.**

Фертилитет

СООЛАНТРА крем не предизвиква репродуктивна заплаха при животински видове. Орални проучвания за репродуктивна токсичност са показали, че ивермектин има тератогенен ефект при плъхове и зайци.



ОБОБЩЕНИЕ НА ПРОФИЛА НА БЕЗОПАСНОСТ⁴⁴

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 със СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем в клинични 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 пациентите на 18-65 години и индивиди ≥ 65 години.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системно-органични класове и честота, с използване на следната конвенция: много чести ($>1/10$), чести ($>1/100$) до $1/100$, нечести ($>1/1000$ до $<1/100$), редки ($>1/10000$ до $<1/1000$), много редки ($<1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) и са били съобщавани за СООЛАНТРА крем в клинични проучвания.

Нежелани лекарствени реакции⁴⁴

Системоорганен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Усещане за изгаряне по кожата
	Нечести	Раздразнение по кожата, сърбеж, суха кожа

ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

СООЛАНТРА крем е предназначен единствено за приложение върху кожата на лицето при възрастни. Препоръчителната доза е едно приложение на ден. Количество колкото грахово зърно се нанася в петте области на лицето (чело, брадичка, нос, всяка от бузите).⁴⁴

Лекарственият продукт трябва да се нанася равномерно на тънък слой, като се избягват очите, устните и мукозата. Ръцете трябва да се измиват след всяко прилагане на продукта. Козметика може да се прилага след изсъхване на продукта.⁴⁴



СООЛАНТРА (ивермектин) 10 mg/g крем се предлага в туба от 2, 15, 30, 45 или 60 g крем. Хидрофилният крем е бял до бледо жълт. Един грам от крема съдържа 10 mg ивермектин, 35 mg цетилов алкохол, 25 mg стеарилов алкохол, 2 mg метил парахидроксибензоат (E218), 1 mg пропил парахидроксибензоат (E216) и 20 mg пропилен гликол.⁴⁴

Всеки СООЛАНТРА крем се предоставя в ламинирана пластмасова полиетилен (PE)/алуминий (AL)/полиетилен (PE) бяла туба 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.⁴⁴

В опаковката има една туба. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.⁴⁴

СООЛАНТРА крем има срок на годност 2 години. След първото отваряне на тубата, продуктът трябва да се използва в рамките на 8 седмици.⁴⁴

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.⁴⁴



Розацеята е често срещано, хронично възпалително заболяване на кожата с характерна клинична изява. Най-честата проява се характеризира с повишен кръвен поток в кожата, вазодилатация и възпалителни лезии под формата на папули и пустули, при някои пациенти, които ги имат или прогресират до папуло-пустулозна розацея.¹⁻⁵ Повече от 40 милиона души в цял свят са засегнати от розацея.⁶ Обикновено се появява на възраст между 20 и 50 години, засяга повече жени отколкото мъже.⁹ Без лекарствена терапия, розацеята може значително да се влоши и да окаже значителен ефект върху физическото и психическото състояние на пациента.¹⁰

Причината за възникването на розацеята не е напълно известна, това което се знае е, че определени фактори, могат да стимулират заболяването и да са причина симптомите на розацеята, като папули и пустули, да изглеждат много по-зле.⁸ Патофизиологията на розацея е многофакторна, включва имунната система, съдовия отговор и бариерната дисфункция.^{20,24}

Епидермалната бариерна дисфункция, включваща повишаване на TEWL, играе основна роля във възпалението при розацея (напр. папуло-пустулозната розацея), което частично обяснява клинично наблюдаваната чувствителна кожа на лицето при розацеята.¹⁷ Абнормалната чувствителност е обострена от външни отключващи фактори включващи UV лъчи, топлина, множество микроорганизми, като *Демодексови акари*, които заедно изглежда предизвикат възпаление на лицето, абнормална съдова дилатация и пролиферация, и формиране на грануломи.^{19,37} Отделянето на *Bacillus oleronius*, бактерии от мъртви клетки на *Демодексови акари*, може да играе роля в развитието на дерматологични изменения свързани с розацеята (напр. възпаление) при пациенти, които реагират на *Bacillus* белтъци.^{35,40} Процедурите, които подобряват бариерната функция на роговия слой, подобряват кожната реактивност и раздразнителност, и също така могат да облекчат възпалението.²⁰

RosaQoL™ разкри, че външния вид на кожата и възпалителните лезии са едни от най-важните фактори за пациента. Личният дискомфорт и стреса могат да затруднят пациентите да установят терапевтичното си подобрение и засягат както връзката пациент-лекар така и придържането към

терапията. Обучението на пациента за състоянието му е един от основните стъплове за успешно и правилно лечение. Чрез подобряване външния вид на кожата (напр. редуциране броя на лезиите), вредните психологични и социални ефекти от розацеята, качеството на живот на пациента и увереността могат да се облекчат. Следователно, една от основните цели на терапията е да се подобри качеството на живот на пациентите.²⁴

СООЛАНТРА крем е иновативен продукт, предназначен за локално приложение веднъж дневно, за лечение на възпалителни лезии от розацея при възрастни.^{44,52} Активната съставка на СООЛАНТРА крем е ивермектин, представител на клас авермектин. Ивермектин има противовъзпалителен ефект, който инхибира LPS-индуцираната продукция на възпалителни цитокини.^{44,46} Двойният механизъм на действие на СООЛАНТРА крем в лечението на възпалителни лезии от розацея може да се асоциира с противовъзпалителния ефект на ивермектин и смъртта на *Демодексовите акари*, съобщавани като фактор за възпалението на кожата.^{38,44,45}

Във фаза 3 на клиничните проучвания, изследователи и пациенти са съобщили, че СООЛАНТРА крем демонстрира значителна дългосрочна безопасност, поносимост и ефикасност спрямо вехикулум и метронидазол 7.5 mg/g крем, които са нанасяни два пъти дневно.^{44,52,55} В две 12-седмични проучвания при пациенти с папуло-пустулозна розацея бе доказано че СООЛАНТРА крем в степен на успеваемост по IGA значително по-добре намалява броя на възпалителните лезии и подобрява качеството на живот на пациента отколкото вехикулум.^{44,52} В две 40-седмични, изследователски- слепи разширения на клиничните проучвания сравняващи дългосрочната безопасност на СООЛАНТРА крем с тази на азелаинова киселина 150 mg/g гел, СООЛАНТРА крем е бил с добра поносимост при използване до 52 седмици. Процентът на нежеланите лекарствени реакции за СООЛАНТРА крем, вехикулум и азелаинова киселина 150 mg/g гел са сравними във всички проучвания.^{44,54}



Фаза 3, мултицентрово, изследователски - сляпо head-to-head проучване оценява ефикасността и безопасността на СООЛАНТРА крем прилаган веднъж дневно срещу метронидазол 7,5 mg/g крем прилаган два пъти дневно при пациенти с папуло-пустулозна розацея в 16 седмично лечение. Доказано бе, че СООЛАНТРА крем е значително по-ефективен от метронидазол 7,5 mg/g крем и постига висока удовлетвореност от пациента. Повече пациенти, които прилагат СООЛАНТРА крем оценяват своето подобрение като добро или отлично. Честотата на нежеланите реакции е сравнима между двете групи, както и локалната поносимост при групата на СООЛАНТРА е по-добра.^{44,55}

При първоначално 16 седмично проучване, СООЛАНТРА крем прилаган веднъж дневно е значително по-ефективен от метронидазол 7,5 mg/g крем прилаган два пъти дневно в намаляване броя на свързаните с розацея възпалителни лезии. Резултатите доказват, че СООЛАНТРА крем прилаган веднъж дневно превъзхожда метронидазол 7,5 mg/g крем прилаган два пъти дневно за всички крайни точки на проучването.

Освен това СООЛАНТРА крем се понася по-добре от метронидазол 7,5 mg/g крем.^{44,55}

В допълнение към клиничните ползи, СООЛАНТРА крем е удобен за използване. Пациентите трябва само да прилагат СООЛАНТРА крем в количество с размера на грахово зърно в тънък слой в петте зони на лицето (чело, нос, брадичка, всяка от бузите) веднъж дневно.⁴⁴

Резултатите от национално проучване за понастоящем лекуваните пациенти от розацея показват, че почти половината от тях са сменяли лекарствената си терапия поради липсата на терапевтичен ефект. Това подчертава необходимостта от нова ефективна терапия за папуло-пустулозната розацея.⁵² СООЛАНТРА крем е огромен напредък за пациенти и лекари, и е на път да се превърне в нов стандарт в локалното лечение на розацея.



1. Del Rosso JQ. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5(3):16-25.
2. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:907-912.
3. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, et al. Rosacea – s1 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(8):768-780.
4. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol.* 2013;169:555-562.
5. Del Rosso JQ, Gallo RL, Kircik L, et al. Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? The primary role, clinical relevance, and therapeutic correlations of abnormal innate immune response in rosacea-prone skin. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(6):694-700.
6. Shanler S, Ondo A. Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective α_1 adrenergic receptor agonist, oxymetazoline [abstract taken from *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(2):AB9]. Presented at: American Academy of Dermatology 66th Annual Meeting; February 1-5, 2008; San Antonio, TX.
7. Patient.co.uk website. Rosacea. <http://www.patient.co.uk/health/Rosacea.htm>. Accessed October 9, 2014.
8. Powell FC. Rosacea. *N Engl J Med.* 2005;352(8):793-803.
9. Fowler J Jr, Jackson JM, Moore A, et al; Brimonidine Phase III Study Group. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(6):650-656.
10. National Rosacea Society. 14 million Americans urged to face up to rosacea before it gets too late. <http://www.rosacea.org/press/archive/20050401.php>. Accessed on September 26, 2014.
11. Luftman DB. Best practices in: psychosocial impact of rosacea. *Skin & Allergy News.* <http://www.skinandallergynews.com/resources/best-practices.html>. 2011(suppl):1-2. Accessed November 12, 2014.
12. Rosacea SKINsights. National Rosacea First Impressions Survey Results Fact Sheet. Kelton Research. December 2009:1-2.
13. Feldman SR, Huang WW, Huynh TT. Current drug therapies for rosacea: a chronic vascular and inflammatory skin disease. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(6):623-629.
14. Ceilley RI. Advances in the topical treatment of acne and rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2004;3(5):S12-S22.
15. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):327-341.
16. McNamara D. Expert: treat rosacea presentation, not subtype. *Family Practice News.* [http://www.familypracticenews.com/index.php?id=2934&type=98&tx_thenews\[tt_news\]=126869&cHash=da03e20e36](http://www.familypracticenews.com/index.php?id=2934&type=98&tx_thenews[tt_news]=126869&cHash=da03e20e36). Accessed September 19, 2013.
17. Del Rosso JQ, Baum EW. Comprehensive medical management of rosacea: an interim study report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2008;1(1):20-25.
18. Bevins CL, Liu FT. Rosacea: skin innate immunity gone awry? *Nat Med.* 2007;13(8):904-905.
19. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2011;131:688-697.
20. Draelos ZD. Assessment of skin barrier function in rosacea patients with a novel 1% metronidazole gel. *J Drugs Dermatol.* 2005;4(5):557-562.
21. Farris PK. Skin care based on science: improving outcomes in rosacea. *Cosmet Dermatol.* 2012;25:72-78.
22. Jackson JM, Pelle M. Topical rosacea therapy: the importance of vehicles for efficacy, tolerability and compliance. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(6):627-633.
23. National Rosacea Society. *Rosacea Review*. New survey documents prevalence of burning, stinging and itching. http://www.rosacea.org/rr/2006/winter/article_3.php. Accessed September 26, 2014.
24. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea—global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:188-200.
25. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci.* 2009;55:77-81.
26. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15:2-11.
27. Steinhoff M, Sulk M, Cevikbas F, et al. Comparative transcriptomic analysis in rosacea subtypes displays features of the same disease complex without consecutive evolution. Poster presented at: 44th Annual European Society for Dermatological Research (ESDR) Meeting; September 2014; Copenhagen, Denmark.
28. Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, et al. Molecular and morphological characterization of the inflammatory infiltrate in rosacea: new insights into immune pathophysiology. Poster presented at: 44th Annual European Society for Dermatological Research (ESDR) Meeting; September 2014; Copenhagen, Denmark.
29. Gerber PA, Bühren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15:40-47.
30. Goldberg DJ, Berlin AL. Rosacea—epidemiology and pathophysiology. In: *Acne and Rosacea. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment*. London, UK: Manson Publishing Ltd; 2012:51-58.
31. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tanghetti E, Webster G, Thiboutot D. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis.* 2013;91(3S):1-8.



32. Goma AHA, Yaar M, Eyada MMK, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol*. 2007;34:748-753. 33. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007;13(8):975-980. 34. Casas C, Paul C, Lahfa M, et al. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. 2012;21:906-910. 35. Jarmuda S, McMahon F, Zaba R, et al. Correlation between serum reactivity to *Demodex*-associated *Bacillus oleronius* proteins, and altered sebum levels and *Demodex* populations in erythematotelangiectatic rosacea patients. *J Med Microbiol*. 2014;63:258-262. 36. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:1025-1032. 37. Aroni K, Tsagroni E, Lazaris AC, Patsouris E, Agapitos E. Rosacea: a clinicopathological approach. *Dermatology*. 2004;209(3):177-182. 38. Forton F, Germaux MA, Brasseur T, et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:74-87. 39. Mumcuoglu KY, Akilov OE. The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. *Dermatology*. 2005;210(2):109-114. 40. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. *Demodex*-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol*. 2012;166(4):753-760. 41. Koller B, Alisa Muller-Wiefel S, Rupec R, Korting HC, Ruzicka T. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *PLoS One*. 2011;6(2):1-7. 42. Ryu JH, Yoo JY, Kim MJ, et al. Distinct TLR-mediated pathways regulate house dust mite-induced allergic disease in the upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:549-561. 43. Dai X, Sayama K, Tohyama M, et al. Mite allergen is a danger signal for the skin via activation of inflammasome in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:806-814. 44. SOOLANTRA Cream Summary of Product Characteristics. 22 March 2015. 45. Stankiewicz M, Cabaj W, Jonas WE, et al. Influence of ivermectin on cellular and humoral immune responses of lambs. *Vet Immunol Immunopathol*. 1995;44:347-358. 46. Dourmishev AI, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol*. 2005;44:981-988. 47. Ci Xinxin, Li Hongyu, Yu Qinlei, et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23:449-455. 48. Zhang X, Song Y, Ci X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res*. 2008;57:524-529. 49. Yan S, Ci X, Chen N, et al. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res*. 2011;60:589-596. 50. Labro MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J Antimicrob Chemother*. 1998;41(suppl B):37-46. 51. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J*. 2006;20:2068-2080. 52. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3):316-323. 53. Clinical Study Report Synopses 18170 and 18171. Galderma S.A. 54. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et al; Ivermectin Phase III Study Group. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1380-1390. 55. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al; Ivermectin Phase III Study Group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1103-1110. 56. Clinical Study Report: RD.03.SPR.40173 Period A. Galderma S.A.



ул. "Плачковица" 9,
София 1164
office@elanapharm.com
02 /962 15 26
www.soolantra.bg

