

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Soolantra 10 mg/g krém

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram krému obsahuje 10 mg ivermektínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Jeden gram krému obsahuje 35 mg cetylalkoholu, 25 mg stearylalkoholu, 2 mg metylparabenu (E218), 1 mg propylparabenu (E216) a 20 mg propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Dermálny krém.

Biely až bledožltý hydrofilný krém.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Soolantra je indikovaná na topickú liečbu zápalových (papulopustulózných) lézií rosacey u dospelých pacientov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Jedna aplikácia denne, podáva sa v trvaní do 4 mesiacov. Soolantru je počas liečebnej kúry potrebné aplikovať denne. Liečebnú kúru je možné opakovať.

V prípade, ak nedôjde k zlepšeniu po 3 mesiacoch, liečbu treba prerušiť.

##### *Osobitné populácie*

##### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná úprava dávkovania.

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je potrebné postupovať s opatrnosťou.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania (pozri tiež časť 4.8).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Soolantry u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Len na kožné použitie.

Liek sa aplikuje na kožu v množstve vo veľkosti hrášku na každú z piatich oblastí tváre: čelo, brada, nos a obidve líca. Liek je potrebné rozotrieť v tenkej vrstve po celej koži tváre, pričom je potrebné vynechať oči, pery a sliznice.

Soolantru možno aplikovať iba na tvár.

Po aplikácii lieku je potrebné umyť si ruky.

Kozmetické prípravky sa na miesta aplikácie môžu naniest' po vysušení lieku.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Soolantra sa nesledovala u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Liek obsahuje:

- cetylalkohol a stearylalkohol, ktoré môžu vyvolávať lokálne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu),
- metylparaben (E218) a propylparaben (E216), ktoré môžu spôsobovať alergické reakcie (potenciálne i oneskorené),
- a propylénglykol, ktorý môže spôsobovať podráždenie kože.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie (pozri časť 5.2 pre Biotransformáciu).

Súčasné užívanie Soolantry s inými topickými alebo systémovo podávanými liekmi určenými na liečbu rosacey sa neskúmalo.

V *in vitro* štúdiách sa dokázalo, že metabolizmus ivermektínu prebieha primárne prostredníctvom CYP3A4. V dôsledku toho sa odporúča opatrnosť pri súčasnom podávaní silných inhibítorov CYP3A4, keďže sa tým môže významne zvýšiť prítomnosť liečiva v plazme.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o topickom použití ivermektínu u gravidných žien. Štúdie perorálnej reprodukčnej toxicity dokázali, že ivermektín je u potkanov a králikov teratogénny (pozri časť 5.3), avšak vzhľadom na nízku systémovú expozíciu po topickej aplikácii prípravku v rámci odporúčaného dávkovania je riziko z hľadiska bezpečnosti pre ľudský plod nízke. Soolantru sa neodporúča podávať počas gravidity.

#### Dojčenie

Ivermektín sa po perorálnom podaní vylučuje v nízkych koncentráciách do materského mlieka. Vylučovanie do materského mlieka sa po topickej aplikácii nehodnotilo. Dostupné farmakokinetické, resp. toxikologické údaje zo štúdií na zvieratách taktiež dokázali vylučovanie ivermektínu do mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Musí sa prijať rozhodnutie o potrebe prerušiť dojčenie alebo prerušiť, resp. vysadiť terapiu Soolantru, pričom je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos terapie pre matku.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve ivermektínu na plodnosť u ľudí. U potkanov sa pri podávaní ivermektínu nepreukázal účinok z hľadiska párenia alebo fertility.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Soolantra nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie uvádzanými nežiaducimi reakciami sú pocit pálenia kože, podráždenie kože, svrbenie a prejavy suchej kože, ktoré sa spolu vyskytovali u  $\leq 1$  % pacientov, ktorým sa tento liek aplikoval v rámci klinických skúšaní. Nežiaduce účinky bývajú zväčša mierne až stredne závažné, pričom po prerušení liečby sa zvyčajne zmiernia. Medzi pacientmi vo veku 18–65 rokov a pacientmi vo veku  $\geq 65$  sa nezaznamenali významné rozdiely v profile bezpečnosti.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sa klasifikujú triedami orgánových systémov a frekvenciou výskytu podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10,000$  až  $< 1/1,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10,000$ ), neznáme (z dostupných údajov sa nedali posúdiť) a uvádzali sa v rámci klinických štúdií Soolantry (pozri Tabuľku 1).

**Tabuľka 1 – Nežiaduce reakcie**

<u>Trieda orgánových systémov</u>	<u>Frekvencia výskytu</u>	<u>Nežiaduce účinky</u>
Choroby kože a podkožného tkaniva	Časté	Pocit pálenia kože
	Menej časté	Podráždenie kože, svrbenie, prejavy suchej kože
	Neznáme	Erytém
	Neznáme	Kontaktná dermatitída (alergická alebo iritačná)

##### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

#### 4.9 Predávkovanie

Nie sú hlásené prípady predávkovania Soolantrou.

Pri náhodnom alebo výraznom vystavení sa neznámym množstvám veterinárnych liekových foriem ivermektínu u ľudí, či už perorálnym užitím, inhaláciou, injekciou alebo expozíciou na kožnom povrchu sa najčastejšie uvádzali nasledujúce nežiaduce účinky: vyrážka, opuch, bolesti hlavy, závrat, slabosť, nauzea, vracanie a hnačka. Ostatné hlásené nežiaduce účinky zahŕňajú: záchvat, ataxiu, dýchavičnosť, bolesti brucha, parestéziu, žihľavku a kontaktnú dermatitídu.

Ak je to indikované, v prípade náhodného užitia by mala podporná terapia zahŕňať parenterálne podávanie tekutín a elektrolytov, podporu dýchania (v prípade nutnosti kyslík a mechanickú ventiláciu) a prípravky na kontrolu krvného tlaku v prípade klinicky významnej hypotenzie. Ak je to potrebné, môže byť indikované vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka, a to čo najskôr, s následným podaním preháňadiel a inými bežnými antidotami za účelom prevencie absorpcie užitej látky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká, ATC kód: D11AX22

## Mechanizmus účinku

Ivermektín patrí do skupiny avermektínu. Protizápalové účinky avermektínu sú výsledkom inhibície tvorby zápalových cytokínov vyvolanej lipopolysacharidmi. Protizápalové vlastnosti ivermektínu topicky aplikovaného na kožu sa pozorovali na zvieracích modeloch zápalu kože. Ivermektín taktiež spôsobuje úhyn parazitov, ktorý nastáva primárne v dôsledku selektívnej a vysokoafinitnej väzby na glutamátom riadené chloridové kanály v nervových a svalových bunkách bezstavovcov. Mechanizmus účinku Soolantry v liečbe zápalových lézií pri rosacei je neznámy, môže však súvisieť s protizápalovými účinkami ivermektínu, ako i s usmrcovaním roztočov rodu Demodex, ktoré sa uvádzajú ako faktor zápalu kože.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Soolantra aplikovaná raz denne pred spaním sa hodnotila v liečbe zápalových lézií pri rosacei v dvoch randomizovaných, vehikulom kontrolovaných dvojito zaslepených klinických štúdiách, ktoré mali identický dizajn. Tieto štúdie sa vykonali v súbore 1 371 pacientov vo veku 18 a viac rokov, ktorí sa liečili raz denne v trvaní 12 týždňov buď Soolantrou, alebo vehikulom.

Celkovo bolo 96 % pacientov kaukazskej rasy a 67 % tvorili ženy. Pri použití päťstupňovej stupnice celkového hodnotenia skúšajúcim (IGA) sa stav 79 % pacientov vo východiskovom stave hodnotil ako stredne ťažký (IGA = 3) a u 21 % pacientov sa hodnotil ako ťažký (IGA = 4).

Ko-primárne parametre účinnosti v oboch klinických štúdiách predstavovali miera úspešnosti na základe výsledku IGA (percento pacientov „čistých“ a „takmer čistých“ v 12. týždni štúdie) a absolútna zmena oproti východiskovému stavu z hľadiska počtu zápalových lézií. Stupnica IGA je založená na nasledujúcich definíciách:

**Tabuľka 2: Stupnica celkového hodnotenia skúšajúcim (IGA)**

Stupeň	Skóre	Klinický popis
Čistý	0	Bez prítomnosti zápalových lézií, bez erytému
Takmer čistý	1	Veľmi malý počet malých pupencov/pľuzgierikov, prítomný veľmi mierny erytém
Mierny	2	Niekoľko malých pupencov/pľuzgierikov, mierny erytém
Stredne ťažký	3	Niekoľko malých alebo veľkých pupencov/pľuzgierikov, stredne ťažký erytém
Ťažký	4	Početné malé a/alebo veľké pupence/pľuzgieriky, ťažký erytém

Výsledky oboch klinických štúdií dokázali, že Soolantra aplikovaná raz denne v trvaní 12 týždňov vykazovala štatistickú superioritu voči vehikulu (krém) z hľadiska miery úspešnosti IGA a absolútnej zmeny počtu zápalových lézií ( $p < 0,001$ , pozri tabuľku 3 a obrázky 1–4).

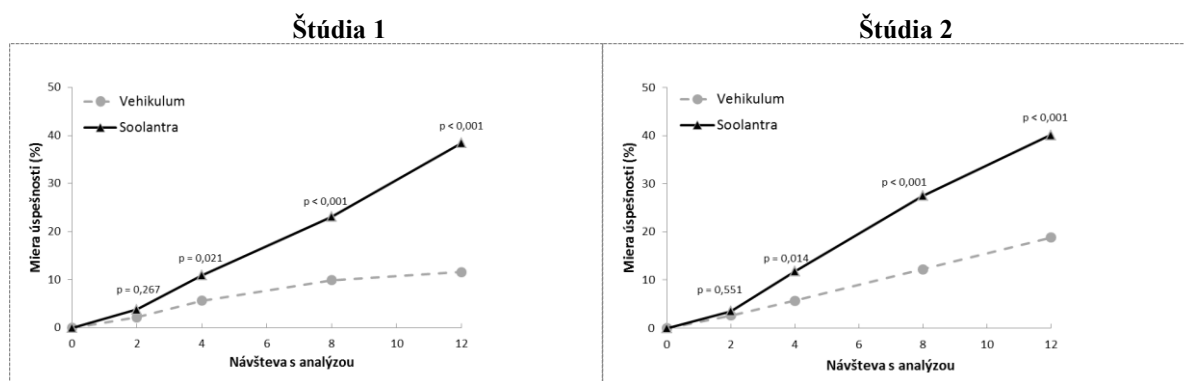
Nasledujúca tabuľka a obrázky poskytujú závery o účinnosti z oboch štúdií.

**Tabuľka 3: Výsledky účinnosti**

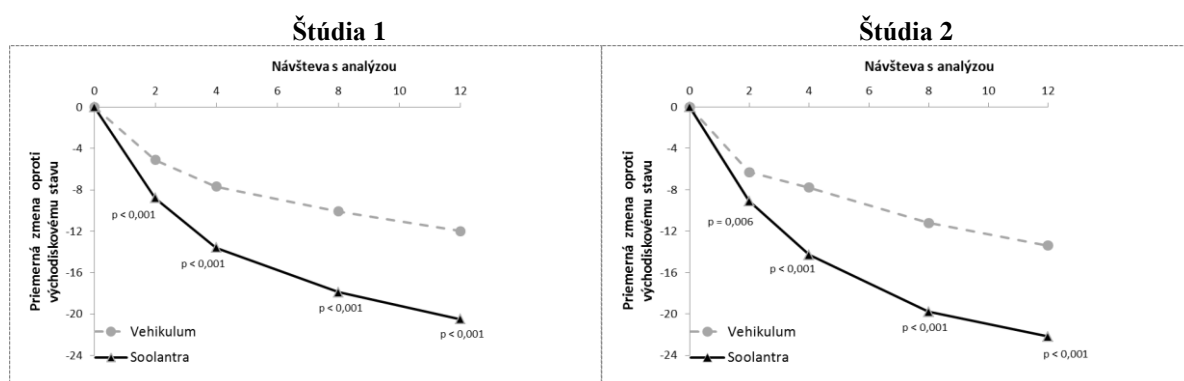
	Štúdia 1		Štúdia 2	
	Soolantra (n = 451)	Vehikulum (n = 232)	Soolantra (n = 459)	Vehikulum (n = 229)
<b>Celkové hodnotenie skúšajúcim</b>				
Počet (%) pacientov čistých alebo takmer čistých podľa IGA po 12 týždňoch	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)

Zápalové lézie				
Priemerný počet zápalových lézií vo východiskovom stave	31,0	30,5	33,3	32,2
Priemerný počet zápalových lézií po 12 týždňoch	10,6	18,5	11,0	18,8
Priemerná absolútna zmena (% zmeny) v počte zápalových lézií z východiskového stavu do 12 týždňov liečby	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)

Obrázky 1 a 2: Časový priebeh miery úspešnosti IGA v týždňoch



Obrázky 3 a 4: Časový priebeh priemernej absolútnej zmeny v počte zápalových lézií oproti východiskovému stavu



Soolantra preukázala štatistickú superioritu oproti vehikulu v oboch ko-primárnych parametroch účinnosti s časom do nástupu účinku po 4 týždňoch liečby ( $p < 0,05$ ).

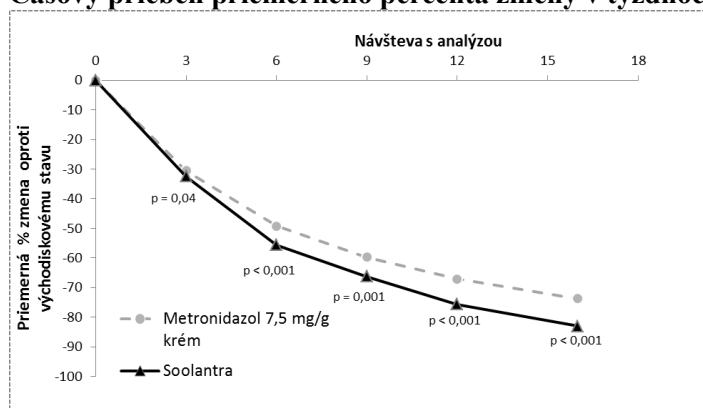
IGA skóre sa hodnotilo počas 40-týždňového predĺženia týchto dvoch klinických štúdií a percentá pacientov liečených Soolantrou a dosahujúcich IGA skóre 0 alebo 1 pokračovali v náraste až do 52 týždňov od začiatku liečby. Miera úspešnosti (IGA = 0 alebo 1) v 52. týždni bola 71 % v štúdiu 1 a 76 % v štúdiu 2.

Účinnosť a bezpečnosť tohto lieku v terapii zápalových lézií pri rosacei sa taktiež hodnotili v randomizovanej a aktívne kontrolovanej klinickej štúdiu zaslepenej z hľadiska skúšajúceho. Štúdiá sa vykonala v súbore 962 pacientov vo veku 18 a viac rokov, ktorí sa liečili v trvaní 16 týždňov buď Soolantrou podávanou raz denne alebo krémom s obsahom metronidazolu 7,5 mg/g, ktorý sa aplikoval dvakrát denne. V tejto štúdiu bolo 99,7 % pacientov kaukazskej rasy a 65,2 % bolo žien; podľa stupnice IGA sa vo východiskovom stave hodnotil stav 83,3 % pacientov ako stredne ťažký (IGA = 3) a stav 16,7 % pacientov ako ťažký (IGA = 4) (pozri obrázok 5).

Výsledky tejto štúdie dokázali štatistickú superioritu Soolantry voči krému s obsahom metronidazolu 7,5 mg/g na primárny parameter účinnosti (priemerná zmena v percente počtov zápalových lézií) so

znižením 83,0 % pre ivermektín a 73,7 % pre metronidazol po 16 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám ( $p < 0,001$ ). Superiorita Soolantry v 16. týždni sa potvrdila na miere úspešnosti založenej na IGA a skóre absolútnej zmeny v počte zápalových lézií (sekundárne parametre ( $p < 0,001$ )).

**Obrázok 5:**  
**Časový priebeh priemerného percenta zmeny v týždňoch**



Približne 300 pacientov vo veku 65 a viac rokov sa liečilo v rámci všetkých klinických štúdií tohto lieku. V profiloch bezpečnosti a účinnosti sa nepozorovali žiadne významné rozdiely medzi staršími pacientmi a pacientmi vo veku od 18 do 65 rokov veku.

Profil bezpečnosti, ktorý je popísaný v časti 4.8, ostal stabilný za podmienok dlhodobej aplikácie, tak ako bol pozorovaný počas dlhodobých terapií trvajúcich až jeden rok.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Soolantrou vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pri papulopustulárnej rosacei (informácia o použití v pediatrii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Absorpcia ivermektínu zo Soolantry sa hodnotila v klinickej štúdii u dospelých pacientov s ťažkou papulopustulárnou rosaceou v podmienkach maximálnej aplikácie. V rovnovážnom stave (po 2 týždňoch od začatia liečby) sa najvyššie priemerné koncentrácie ivermektínu v plazme ( $\pm$  štandardná odchýlka) dosahovali 10  $\pm$  8 hodín po aplikácii ( $C_{max}$ : 2,1  $\pm$  1,0 ng/ml, rozsah: 0,7–4,0 ng/ml) a najvyššia priemerná hodnota  $AUC_{0-24h}$  ( $\pm$  štandardná odchýlka) bola 36  $\pm$  16 ng.h/ml (rozsah: 14–75ng.h/ml). Hladiny systémovej expozície ivermektínu dosiahli plató po dvoch týždňoch liečby (podmienky rovnovážneho stavu). Pri dlhšom trvaní liečby v rámci klinických štúdií fázy III boli hladiny systémovej expozície ivermektínu podobné tým, ktoré sa pozorovali po dvoch týždňoch liečby. V podmienkach rovnovážneho stavu boli hladiny systémovej expozície ivermektínu ( $AUC_{0-24h}$ : 36  $\pm$  16 ng.h/ml) nižšie ako tie, ktoré sa dosiahli po jednorazovej perorálnej dávke 6 mg podanej zdravým dobrovoľníkom ( $AUC_{0-24h}$ : 134  $\pm$  66 ng.h/ml).

### Distribúcia

V *in vitro* štúdii sa dokázalo, že ivermektín sa z viac ako 99 % viaže na proteíny plazmy, pričom sa primárne viaže na ľudský sérový albumín. Nepozorovala sa žiadna významná väzba ivermektínu na erytrocyty.

### Biotransformácia

*In vitro* štúdie, v ktorých sa používali ľudské hepatálne mikrozómy a rekombinantné enzýmy CYP450 dokázali, že ivermektín sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4.

*In vitro* štúdie ukazujú, že ivermektín neinhibuje CYP450 izoenzýmy 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 alebo 2E1. Ivermektín neindukuje expresiu enzýmov CYP450 (1A2, 2B6, 2C9 alebo 3A4) v kultúre ľudských hepatocytov.

V rámci štúdie klinickej farmakokinetiky s maximálnym použitím lieku sa identifikovali dva hlavné metabolity ivermektínu, ktoré sa hodnotili v priebehu klinických štúdií fázy II (3''-O-demetylivermektín a 4a-hydroxyivermektín). Podobne ako v prípade materskej látky, metabolity dosiahli rovnovážny stav do 2 týždňov od začatia liečby, pričom do 12 týždňov sa nezaznamenal dôkaz akumulácie. Navyše systémová expozícia metabolitov (hodnotená parametrami  $C_{max}$  a AUC) dosiahnutá v rovnovážnom stave bola oveľa nižšia ako tá, ktorá sa pozorovala po perorálnom podaní ivermektínu.

#### Eliminácia

Priemerný terminálny polčas eliminácie bol 6 dní (priemer: 145 hodín, rozsah 92–238 hodín), vzťahoval sa na pacientov, ktorým sa liek aplikoval jedenkrát denne na kožu v trvaní 28 dní v rámci klinickej farmakokinetickej štúdie s maximálnym použitím lieku. Po topickej aplikácii Soolantry je vylučovanie liečiva závislé od absorpcie. Farmakokinetika ivermektínu sa nesledovala u pacientov poruchou funkcie obličiek a pečene.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie po opakovanom podávaní v trvaní až do 9 mesiacov cestou dermálnej aplikácie ivermektínu vo forme dermálneho krému 10 mg/g u miniprasiatok nedokázali prítomnosť toxických účinkov alebo lokálnu toxicitu v rámci hladiny systémovej expozície porovnateľnej s klinickou expozíciou.

Ivermektín nepreukázal genotoxicitu v súbore *in vitro* a *in vivo* testov. Dvojročná štúdia karcinogenosti prostredníctvom dermálnej aplikácie krému 10 mg/g u myši nedokázala vyšší výskyt tumorov.

Štúdie reprodukčnej toxicity po perorálnom podávaní ivermektínu preukázali teratogénne účinky u potkanov (rázštep podnebia) a králikov (karpálne flexúry) po aplikácii vysokých dávok (hranica expozície NOAEL [úroveň bez pozorovaných nežiaducich účinkov] bola minimálne 70-násobná v porovnaní s klinickou expozíciou).

Neonatálna toxicita v perorálnych štúdiách na potkanoch nesúvisela s expozíciou *in utero*, ale s postnatálnou expozíciou prostredníctvom materského mlieka, ktorej výsledkom boli vysoké koncentrácie ivermektínu v mozgu a plazme potomstva. Ivermektín vo forme 10 mg/g krému preukazuje kožnú dráždivosť, senzibilizačné a fotosenzibilizačné vlastnosti u morčiat, nie je však fototoxický.

#### Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Ivermektín je pre bezstavovce veľmi toxický, pričom riziko sa identifikovalo pre vodný kompartment, sediment, ako aj terestriálny kompartment. Pozornosť je potrebné venovať prevencii kontaminácie životného prostredia, obzvlášť v rámci vodného prostredia.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Glycerol  
Izopropylpalmitát  
Karbomér, kopolymér  
Dimetikón  
Edetan disodný  
Monohdrát kyseliny citrónovej  
Cetylalkohol  
Stearylalkohol  
Makrogolcetostearyléter  
Sorbitánstearát  
Metylparaben (E218)

Propylparaben (E216)  
Fenoxyetanol  
Propylénglykol  
Oleylalkohol  
Hydroxid sodný  
Purifikovaná voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

Po prvom otvorení tuby: spotrebujte do 6 mesiacov.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Laminované plastové biele tuby z materiálu polyetylén (PE)/alumínium (Al)/ polyetylén (PE) s:

- Bielou hlavou z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) a polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom pre 15 g, 30 g, 45 g alebo 60 g tuby
- Polypropylénovým (PP) bielym uzáverom pre 2 g tuby (uzáver, ktorý nie je detským bezpečnostným uzáverom)

Veľkosti balenia: 1 tuba s obsahom 2 g, 15 g, 30 g, 45 g alebo 60 g.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Je potrebné prijať opatrenia na prevenciu alebo redukciu kontaminácie, obzvlášť vo vodných médiách. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku je potrebné zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

46/0218/15-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. júna 2015



## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

**Február 2017**