

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Soolantra 10 mg/g κρέμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα γραμμάριο κρέμας περιέχει 10 mg ιβερμεκτίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Ένα γραμμάριο κρέμας περιέχει 35 mg κητυλικής αλκοόλης, 25 mg στεατυλικής αλκοόλης, 2 mg παραϋδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα (E218), 1 mg παραϋδροξυβενζοϊκού προπυλεστέρα (E216) και 20 mg προπυλενογλυκόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα.

Λευκή έως υποκίτρινη υδρόφιλη κρέμα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Soolantra ενδείκνυται για την τοπική θεραπεία των φλεγμονωδών βλαβών της ροδόχρου ακμής (βλατιδοφλυκταινωδών) σε ενήλικες ασθενείς.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Μία εφαρμογή την ημέρα για έως και 4 μήνες. Το Soolantra πρέπει να εφαρμόζεται καθημερινά καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου της θεραπείας. Ο κύκλος της θεραπείας μπορεί να επαναληφθεί. Μπορεί να εφαρμοστεί ως μονοθεραπεία ή ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας (βλ. Παράγραφο 5.1).

Σε περίπτωση που δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 3 μήνες, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

##### *Ειδικοί πληθυσμοί*

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν είναι αναγκαία προσαρμογή της δοσολογίας.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν είναι αναγκαία προσαρμογή της δοσολογίας στον γηριατρικό πληθυσμό (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Soolantra σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των

18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Δερματική χρήση μόνο.

Δερματική εφαρμογή ποσότητας του φαρμακευτικού προϊόντος σε μέγεθος μπιζελιού σε καθεμία από τις πέντε περιοχές του προσώπου: μέτωπο, σαγόι, μύτη και κάθε μάγουλο. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απλώνεται ως λεπτό στρώμα σε όλο το πρόσωπο, αποφεύγοντας τους οφθαλμούς, τα χείλη και τους βλεννογόνους.

Το Soolantra πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στο πρόσωπο.

Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά την εφαρμογή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Καλλυντικά προϊόντα μπορούν να εφαρμόζονται αφού το φαρμακευτικό προϊόν έχει στεγνώσει.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν παροδική επιδείνωση ροδόχρου ακμής, η οποία συνήθως υποχωρεί εντός 1 εβδομάδας υπό τη συνέχιση της θεραπείας όπως πιθανόν αναμένεται λόγω αντίδρασης στα πεθαμένα ακάρεα Demodex.

Σε περίπτωση σοβαρής επιδείνωσης με ισχυρή δερματική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Το Soolantra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει:

- κητυλική αλκοόλη και στεατυλική αλκοόλη, που μπορεί να προκαλέσουν τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα από επαφή),
- παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα (E216), που μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση),
- και προπυλενογλυκόλη, που μπορεί να προκαλέσει δερματικό ερεθισμό.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.2 για Βιομετασχηματισμό).

*In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η ιβερμεκτίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή όταν η ιβερμεκτίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, καθώς η έκθεση στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί σημαντικά.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με την τοπική χρήση της ιβερμεκτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες για την από του στόματος τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα έδειξαν ότι η ιβερμεκτίνη είναι τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3), εντούτοις, λόγω της χαμηλής συστηματικής έκθεσης μετά από τοπική εφαρμογή του προϊόντος στην προτεινόμενη δοσολογία, υπάρχει μια μικρή ανησυχία για την ασφάλεια του ανθρώπινου εμβρύου. Το Soolantra δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβερμεκτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Η απέκκριση στο μητρικό γάλα μετά από τοπική χορήγηση δεν έχει αξιολογηθεί.

Διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν επίσης δείξει απέκκριση της ιβερμεκτίνης στο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος σε θηλάζοντα παιδιά. Πρέπει να ληφθεί απόφαση αναφορικά με τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή/αποφυγή της θεραπείας με Soolantra λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους για την επίδραση της ιβερμεκτίνης στη γονιμότητα. Σε αρουραίους, δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με ιβερμεκτίνη.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Soolantra δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αίσθηση δερματικού καύσου, ο ερεθισμός του δέρματος, ο κνησμός και η ξηροδερμία, όλες εμφανιζόμενες στο 1% ή λιγότερο των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν στις κλινικές δοκιμές.

Τυπικά είναι ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και συνήθως μειώνονται όταν συνεχίζεται η θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας μεταξύ των ατόμων ηλικίας 18 έως 65 ετών και των ατόμων ηλικίας  $\geq 65$  ετών.

##### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα εμφάνισης, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα), και αναφέρθηκαν με το Soolantra σε κλινικές μελέτες (βλ. Πίνακα 1).

#### **Πίνακας 1 – Ανεπιθύμητες ενέργειες**

| <b><u>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</u></b>        | <b><u>Συχνότητα εμφάνισης</u></b> | <b><u>Ανεπιθύμητες ενέργειες</u></b>   |
|---|-----------------------------------|--|
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές                            | Αίσθηση δερματικού καύσου  |
|   | Όχι συχνές                        | Ερεθισμός του δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία<br>Επιδείνωση ροδόχρου ακμής*        |
|   | Μη γνωστές                        | Ερύθημα<br>Δερματίτιδα από επαφή (αλλεργική ή ερεθιστική)<br>Οιδηματώδες πρόσωπο |
| Παρακλινικές εξετάσεις                          | Μη γνωστές                        | Τρανσαμινάσες Αυξημένες*   |

\*Ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν κατά τη συλλογή δεδομένων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για την Ελλάδα στον Εθνικό

Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>) και για την Κύπρο στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας (CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν αναφορές υπερδοσολογίας με το Soolantra.

Σε τυχαία ή σημαντική έκθεση σε μη γνωστές ποσότητες των κτηνιατρικών σκευασμάτων της ιβερμεκτίνης σε ανθρώπους, είτε με κατάποση, εισπνοή, ένεση ή έκθεση σε επιφάνειες του σώματος, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί πιο συχνά: εξάνθημα, οίδημα, κεφαλαλγία, ζάλη, εξασθένιση, ναυτία, έμετος και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν: σπασμούς, αταξία, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, παραισθησία, κνίδωση και δερματίτιδα από επαφή.

Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης, η υποστηρικτική θεραπεία, εάν ενδείκνυται, πρέπει να περιλαμβάνει παρεντερικά υγρά και ηλεκτρολύτες, αναπνευστική υποστήριξη (οξυγόνο και μηχανικό αερισμό, εάν είναι απαραίτητο) και παράγοντες αύξησης της πίεσης, εάν παρατηρείται κλινικά σημαντική υπόταση. Μπορεί να ενδείκνυται πρόκληση εμετού και/ή πλύση στομάχου το συντομότερο δυνατό, ακολουθούμενες από καθαρτικά και άλλα μέτρα ρουτίνας για την αντιμετώπιση δηλητηρίασης, εάν είναι αναγκαίες για την πρόληψη της απορρόφησης των προσλαμβανόμενων υλικών.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά δερματολογικά σκευάσματα, Άλλοι δερματολογικοί παράγοντες, κωδικός ATC: D11AX22

#### Μηχανισμός δράσης

Η ιβερμεκτίνη είναι μέλος της ομάδας των αβερμεκτινών. Η αβερμεκτίνη έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω της αναστολής της επαγόμενης από λιποπολυσακχαρίτη παραγωγής φλεγμονωδών κυτοκινών. Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της δερματικής ιβερμεκτίνης έχουν παρατηρηθεί σε ζωικά μοντέλα φλεγμονής του δέρματος. Η ιβερμεκτίνη προκαλεί, επίσης, τον θάνατο των παρασίτων, κυρίως μέσω της επιλεκτικής και με υψηλή συγγένεια δέσμευσης των διόδων ιόντων χλωρίου που ελέγχονται από το γλουταμικό οξύ, η οποία συμβαίνει στα νεύρα και τα κύτταρα των μυών των ασπόνδυλων. Ο μηχανισμός δράσης του Soolantra στη θεραπεία των φλεγμονωδών βλαβών της ροδόχρου ακμής δεν είναι γνωστός, αλλά μπορεί να συνδέεται με τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις της ιβερμεκτίνης, καθώς και με την πρόκληση θανάτου στα ακάρεα Demodex, τα οποία έχουν αναφερθεί ότι αποτελούν παράγοντα φλεγμονής του δέρματος.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το Soolantra εφαρμοζόμενο μία φορά την ημέρα κατά την κατάκλιση αξιολογήθηκε στη θεραπεία των φλεγμονωδών βλαβών της ροδόχρου ακμής σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με φορέα κλινικές μελέτες, οι οποίες ήταν ταυτόσημες στον σχεδιασμό. Οι μελέτες διεξήχθησαν σε 1371 άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω, τα οποία έλαβαν θεραπεία μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες είτε με το Soolantra είτε με φορέα.

Συνολικά, το 96% των ατόμων ήταν Καυκάσιοι και το 67% ήταν γυναίκες. Χρησιμοποιώντας την κλίμακα Εκτίμησης του Μελετητή (IGA) 5 σημείων, το 79% των ατόμων βαθμολογήθηκε ως μέτριο (IGA=3) και το 21% βαθμολογήθηκε ως σοβαρό (IGA=4) κατά την έναρξη.

Τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και στις δύο κλινικές μελέτες ήταν το ποσοστό επιτυχίας με βάση την έκβαση κατά IGA (ποσοστό των ατόμων “καθαρό” και “σχεδόν καθαρό” κατά την Εβδομάδα 12 της μελέτης) και η απόλυτη μεταβολή του αριθμού των φλεγμονωδών βλαβών από την έναρξη. Η κλίμακα IGA βασίζεται στους ακόλουθους ορισμούς:

**Πίνακας 2: Κλίμακα Εκτίμησης του Μελετητή (Investigator Global Assessment (IGA) scale)**

| Βαθμός        | Βαθμολογία | Κλινική Περιγραφή  |
|---------------|------------|--|
| Καθαρό        | 0          | Χωρίς φλεγμονώδεις βλάβες, χωρίς ερύθημα                             |
| Σχεδόν Καθαρό | 1          | Πολύ λίγες μικρές βλατίδες/φλύκταινες, πολύ ήπιο ερύθημα             |
| Ήπιο          | 2          | Λίγες μικρές βλατίδες/φλύκταινες, ήπιο ερύθημα                       |
| Μέτριο        | 3          | Αρκετές μικρές ή μεγάλες βλατίδες/φλύκταινες, μέτριο ερύθημα         |
| Σοβαρό        | 4          | Πολυάριθμες μικρές και/ή μεγάλες βλατίδες/φλύκταινες, σοβαρό ερύθημα |

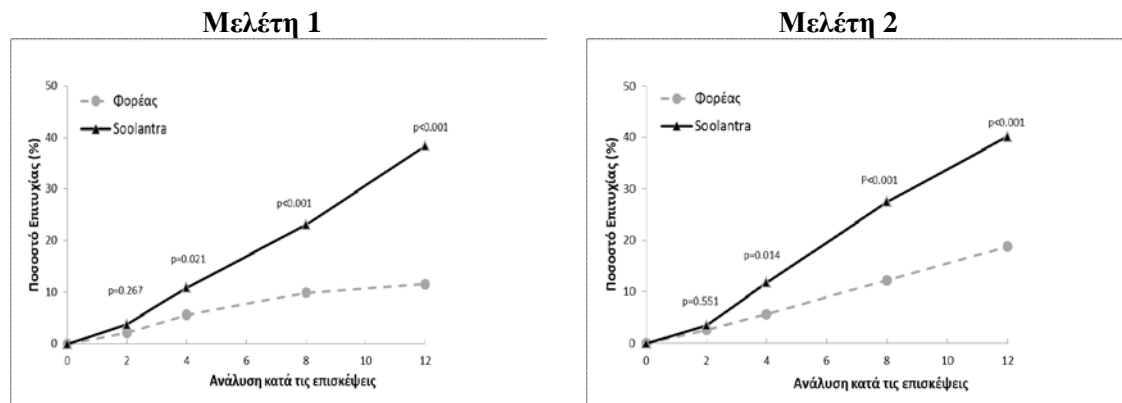
Τα αποτελέσματα και από τις δύο κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι το Soolantra εφαρμοζόμενο μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες ήταν στατιστικά ανώτερο από την κρέμα-φορέα αναφορικά με το ποσοστό επιτυχίας κατά IGA και την απόλυτη μεταβολή του αριθμού των φλεγμονωδών βλαβών ( $p < 0,001$ , βλ. πίνακα 3 και Εικόνα 1, Εικόνα 2, Εικόνα 3 και Εικόνα 4).

Ο ακόλουθος πίνακας και οι εικόνες παρουσιάζουν τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας και από τις δύο μελέτες.

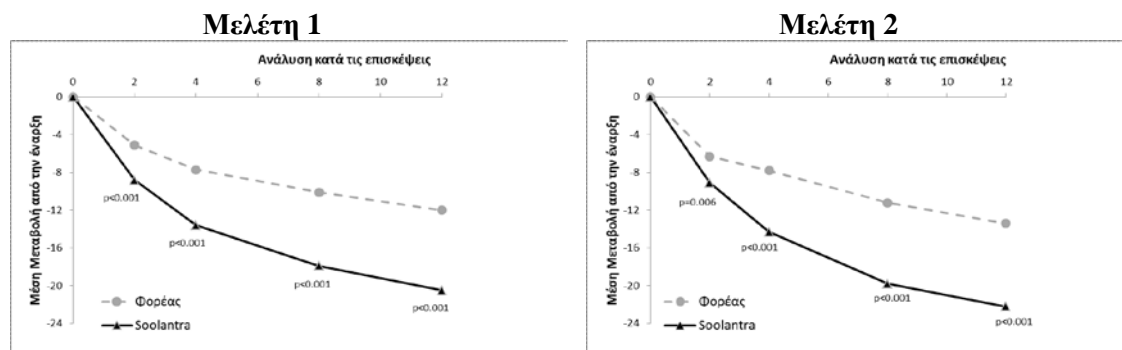
**Πίνακας 3: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας**

|  | Μελέτη 1          |                | Μελέτη 2          |                |
|--|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
|  | Soolantra (N=451) | Φορέας (N=232) | Soolantra (N=459) | Φορέας (N=229) |
| <b>Εκτίμηση του Μελετητή</b>   |                   |                |                   |                |
| Αριθμός (%) Ατόμων με Καθαρό ή Σχεδόν Καθαρό Δέρμα κατά IGA την Εβδομάδα 12                          | 173 (38,4)        | 27 (11,6)      | 184 (40,1)        | 43 (18,8)      |
| <b>Φλεγμονώδεις Βλάβες</b>   |                   |                |                   |                |
| Μέσος Αριθμός Φλεγμονωδών Βλαβών κατά την Έναρξη   | 31,0              | 30,5           | 33,3              | 32,2           |
| Μέσος Αριθμός Φλεγμονωδών Βλαβών κατά την Εβδομάδα 12  | 10,6              | 18,5           | 11,0              | 18,8           |
| Μέση Απόλυτη Μεταβολή (% Μεταβολή) του Αριθμού Φλεγμονωδών Βλαβών από την Έναρξη έως την Εβδομάδα 12 | -20,5 (-64,9)     | -12,0 (-41,6)  | -22,2 (-65,7)     | -13,4 (-43,4)  |

**Εικόνες 1 και 2: Ποσοστά Επιτυχίας κατά IGA σε σχέση με τον Χρόνο σε εβδομάδες**



**Εικόνες 3 και 4: Μέση Απόλυτη Μεταβολή του Αριθμού Φλεγμονωδών Βλαβών από την Έναρξη και Κατά τη Διάρκεια των εβδομάδων**



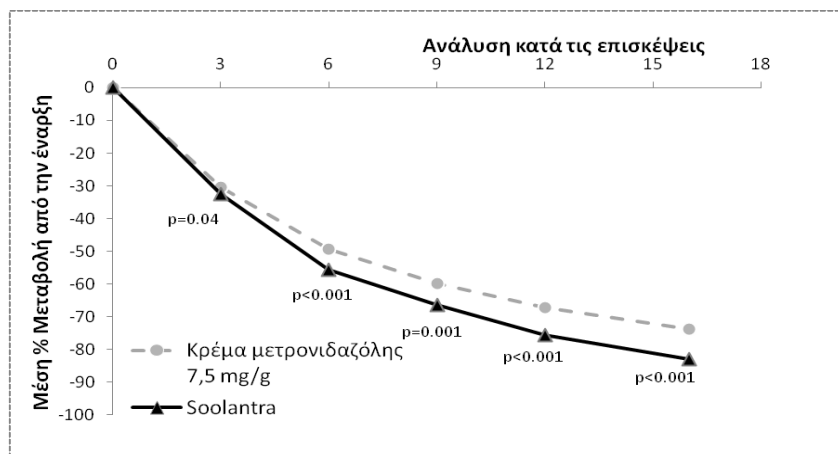
Το Soolantra ήταν στατιστικά ανώτερο από την κρέμα-φορέα και για τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας, με χρόνο έως την έναρξη της αποτελεσματικότητας τις 4 εβδομάδες θεραπείας ( $p < 0,05$ ).

Η κλίμακα IGA αξιολογήθηκε και στις δύο κλινικές μελέτες κατά τη διάρκεια παράτασης 40 εβδομάδων και τα ποσοστά των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με το Soolantra επιτυγχάνοντας βαθμολογία IGA 0 ή 1 συνέχισαν να αυξάνονται έως την Εβδομάδα 52. Το Ποσοστό Επιτυχίας (IGA=0 ή 1) την Εβδομάδα 52 ήταν 71% και 76% στις Μελέτες 1 και 2, αντιστοίχως.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος για τη θεραπεία των φλεγμονωδών βλαβών της ροδόχρου ακμής αξιολογήθηκαν, επίσης, σε μια τυχαίοποιημένη, τυφλή ως προς τον ερευνητή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία κλινική μελέτη. Η μελέτη διεξήχθη σε 962 άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω, τα οποία έλαβαν θεραπεία για 16 εβδομάδες είτε με το Soolantra μία φορά την ημέρα ή κρέμα Μετρονιδαζόλης 7,5 mg/g δύο φορές την ημέρα. Σε αυτήν τη μελέτη, το 99,7% των ατόμων ήταν Καυκάσιοι και το 65,2% ήταν γυναίκες, στην κλίμακα IGA το 83,3% των ατόμων βαθμολογήθηκε ως μέτριο (IGA=3) και το 16,7% βαθμολογήθηκε ως σοβαρό (IGA=4) κατά την έναρξη (βλ. εικόνα 5).

Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν ότι το Soolantra ήταν στατιστικά ανώτερο από την κρέμα Μετρονιδαζόλης 7,5 mg/g για το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (Μέση Ποσοστιαία Μεταβολή του Αριθμού Φλεγμονωδών Βλαβών) με μείωση 83,0% και 73,7% από την έναρξη μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας για τις ομάδες της ιβερμεκτίνης και της μετρονιδαζόλης, αντίστοιχα ( $p < 0,001$ ). Η υπεροχή του Soolantra την Εβδομάδα 16 επιβεβαιώθηκε από τα Ποσοστά Επιτυχίας βάσει της κλίμακας IGA και την Απόλυτη Μεταβολή του Αριθμού Φλεγμονωδών Βλαβών (δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία) ( $p < 0,001$ ).

**Εικόνα 5: Μέση ποσοστιαία μεταβολή κατά τη διάρκεια των εβδομάδων**



Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, έλαβαν θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν περίπου 300 άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων και των ατόμων ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Το προφίλ ασφάλειας, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.8, παρέμεινε σταθερό σε συνθήκες μακροχρόνιας χρήσης, όπως παρατηρήθηκε στις μακροχρόνιες θεραπείες διάρκειας έως ενός έτους.

#### Θεραπεία με ιβερμεκτίνη και 40 mg δοξυκυκλίνης κανάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Η μελέτη ANSWER αξιολόγησε την σχετική αποτελεσματικότητα του Soolantra (IVM) σε συνδυασμό με 40 mg δοξυκυκλίνης κανάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης (DMR) σε σχέση με IVM σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο αντί για DMR (PBO) στη θεραπεία βαριάς μορφής ροδόχρου ακμής. Ήταν μία 12-εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, τυφλή για τον ερευνητή, ελεγχόμενη μελέτη παράλληλων ομάδων σε 273 αρσενικά και θηλυκά άτομα ηλικίας  $\geq 18$  ετών με 20-70 φλεγμονώδεις βλάβες (βλατίδες και φλύκταινες) στο πρόσωπο και αρχική Βαθμολογία 4 στην Κλίμακα Εκτίμησης του Μελετητή (IGA).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική κατάσταση στον αριθμό των φλεγμονωδών βλαβών την Εβδομάδα 12. Παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση του αριθμού των φλεγμονωδών βλαβών με IVM + DMR σε σχέση με IVM + PBO (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση:  $-80,29 \pm 21,65$  % vs  $-73,56 \pm 30,52$ %,  $p=0,032$ ).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Soolantra σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου ακμή (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της ιβερμεκτίνης του Soolantra αξιολογήθηκε σε μία κλινική δοκιμή σε ενήλικα άτομα με σοβαρή βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου ακμή υπό συνθήκες μέγιστης χρήσης. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση (μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας), η υψηλότερη μέση τιμή ( $\pm$  τυπική απόκλιση) των συγκεντρώσεων της ιβερμεκτίνης στο πλάσμα μεγιστοποιήθηκε εντός  $10 \pm 8$  ωρών μετά τη δόση ( $C_{max}$ :  $2,1 \pm 1,0$  ng/mL εύρος: 0,7-4,0 ng/mL) και η υψηλότερη μέση τιμή ( $\pm$  τυπική απόκλιση) της  $AUC_{0-24hr}$  ήταν  $36 \pm 16$  ng $\times$ hr/mL (εύρος: 14-75 ng $\times$ hr/mL). Τα επίπεδα της συστηματικής έκθεσης στην ιβερμεκτίνη έφτασαν σε πλατώ έως τις δύο εβδομάδες θεραπείας (συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης). Σε μελέτες Φάσης 3 μεγαλύτερης διάρκειας της θεραπείας, τα επίπεδα συστηματικής έκθεσης στην ιβερμεκτίνη ήταν παρόμοια με εκείνα που

παρατηρήθηκαν μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας. Σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης, τα επίπεδα συστηματικής έκθεσης στην ιβερμεκτίνη ( $AUC_{0-24hr}$ :  $36 \pm 16 \text{ ng}\times\text{hr/mL}$ ) ήταν χαμηλότερα από αυτά που ελήφθησαν μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 6 mg ιβερμεκτίνης σε υγιείς εθελοντές ( $AUC_{0-24hr}$ :  $134 \pm 66 \text{ ng}\times\text{hr/mL}$ ).

#### Κατανομή

Μια *in vitro* μελέτη κατέδειξε ότι η ιβερμεκτίνη δεσμεύεται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99% στις πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως δεσμεύεται στην ανθρώπινη λευκωματίνη ορού. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική δέσμευση της ιβερμεκτίνης στα ερυθροκύτταρα.

#### Βιομετασχηματισμός

*In vitro* μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και ανασυνδυασμένα ένζυμα του CYP450 έχουν δείξει ότι η ιβερμεκτίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4.

*In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιβερμεκτίνη δεν αναστέλλει τα ισoenζυμα 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 ή 2E1 του CYP450. Η ιβερμεκτίνη δεν επάγει την έκφραση των ενζύμων του CYP450 (1A2, 2B6, 2C9 ή 3A4) σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα που έχουν προέλθει από καλλιέργεια.

Δύο σημαντικοί μεταβολίτες της ιβερμεκτίνης προσδιορίστηκαν σε μία κλινική φαρμακοκινητική μελέτη μέγιστης χρήσης και αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών Φάσης 2 (3'-Ο-δεμεθυλο-ιβερμεκτίνη και 4α-υδροξυ-ιβερμεκτίνη). Παρόμοια με τη μητρική ένωση, οι μεταβολίτες έφθασαν σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης έως τις 2 εβδομάδες θεραπείας, χωρίς ενδείξεις συσσώρευσης έως και 12 εβδομάδες. Επιπλέον, οι συστηματικές εκθέσεις στους μεταβολίτες (εκτιμώμενες με  $C_{max}$  και AUC) που λήφθηκαν στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν πολύ χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν μετά από του στόματος χορήγηση ιβερμεκτίνης.

#### Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είχε κατά μέσο όρο διάρκεια 6 ημέρες (μέση διάρκεια: 145 ώρες, εύρος: 92-238 ώρες) σε ασθενείς που λάμβαναν δερματική εφαρμογή του φαρμακευτικού προϊόντος μία φορά την ημέρα για 28 ημέρες, στην κλινική φαρμακοκινητική μελέτη μέγιστης χρήσης. Η αποβολή εξαρτάται από την απορρόφηση μετά από τοπική θεραπεία με Soolantra. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ιβερμεκτίνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης έως 9 μήνες μέσω δερματικής εφαρμογής της κρέμας ιβερμεκτίνης 10 mg/g σε μικροσκοπικούς χοίρους δεν έδειξαν τοξικές δράσεις ή τοπική τοξικότητα σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης συγκρίσιμα με την κλινική έκθεση.

Η ιβερμεκτίνη δεν είναι γονοτοξική σε μια σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών. Μία μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών μέσω της δερματικής εφαρμογής της κρέμας ιβερμεκτίνης 10 mg/g σε ποντίκια δεν έδειξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας μετά από του στόματος χορήγηση ιβερμεκτίνης έδειξαν τερατογόνο δράση σε αρουραίους (λυκόστομα) και σε κουνέλια (κάμψεις του καρπιαίου σωλήνα) σε υψηλές δόσεις (εύρος έκθεσης στο NOAEL τουλάχιστον 70 φορές σε σύγκριση με την κλινική έκθεση).

Η νεογνική τοξικότητα σε από του στόματος μελέτες σε αρουραίους δεν σχετιζόταν με την *in utero* έκθεση, αλλά με τη μεταγεννητική έκθεση μέσω του μητρικού γάλακτος, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα της ιβερμεκτίνης στον εγκέφαλο και στο πλάσμα των απογόνων.

Η κρέμα ιβερμεκτίνης 10 mg/g έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ερεθισμό, ευαισθητοποίηση και φωτοευαισθητοποίηση στο δέρμα των ινδικών χοιριδίων, αλλά δεν είναι φωτοτοξική.

#### Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου (ERA)



Η ιβερμεκτίνη είναι πολύ τοξική για τα ασπόνδυλα και έχει προσδιοριστεί κίνδυνος για το υδάτινο περιβάλλον, τα ζήματα και το έδαφος. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα, ώστε να αποφευχθεί η μόλυνση του περιβάλλοντος, ιδίως στους υδάτινους πόρους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Γλυκερόλη  
Παλμιτικός ισοπροπυλεστέρας  
Καρβομερές  
Διμεθικόνη  
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας  
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό  
Κητυλική αλκοόλη  
Στεατυλική αλκοόλη  
Κητοστεατυλικός αιθέρας πολυαιθυλενογλυκόλης  
Στεατικός εστέρας σορβιτάνης  
Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)  
Παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216)  
Φαινοξυαιθανόλη  
Προπυλενογλυκόλη  
Ελαϊκή αλκοόλη  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Κεκαθαρμένο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια  
Μετά το πρώτο άνοιγμα: χρήση εντός 6 μηνών.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Ελασματοποιημένα πλαστικά λευκά σωληνάρια από Πολυαιθυλένιο (PE)/Αλουμίνιο (Al)/ Πολυαιθυλένιο (PE) με:

- Λευκό πώμα ασφαλείας για παιδιά με κεφαλή από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) και πολυπροπυλένιο (PP) για τα σωληνάρια των 15 g, 30 g, 45 g ή 60 g
- Λευκό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) για τα σωληνάρια των 2 g (όχι πώμα ασφαλείας για παιδιά)

Μεγέθη συσκευασιών: 1 σωληνάριο των 2 g, 15 g, 30 g, 45 g ή 60 g.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Πρέπει να ληφθούν μέτρα μετριασμού για την πρόληψη ή τη μείωση της μόλυνσης, ιδίως στους υδάτινους πόρους.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GALDERMA INTERNATIONAL

Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin - La Défense 4

92 927 La Défense CEDEX, Γαλλία

Τηλ.: + 33 158 86 45 45

Fax: + 33 158 86 45 00

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Για την Ελλάδα: 92257/17/30-4-2018

Για την Κύπρο: 022320

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Για την Ελλάδα: 01 Ιουνίου 2016

Για την Κύπρο: 07 Ιουλίου 2016

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**