

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Soolantra 10 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram kräm innehåller 10 mg ivermektin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Ett gram kräm innehåller 35 mg cetylalkohol, 25 mg stearylalkohol, 2 mg metylparahydroxibensoat (E218), 1 mg propylparahydroxibensoat (E216) och 20 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm.

Vit till blekgul hydrofil kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Soolantra är indicerat för topikal behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea (papulopustulös) hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

En applicering per dag i upp till 4 månader. Soolantra ska appliceras dagligen under behandlingskuren. Behandlingskuren kan upprepas. Krämen kan appliceras som monoterapi eller som en del av en kombinationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Om tillståndet inte har förbättrats efter 3 månader ska behandlingen avbrytas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet skall iakttas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se även avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Soolantra för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för kutan användning.

Kutan applicering av en ärtstor mängd kräm till var och ett av ansiktets fem områden: pannan, hakan, näsan och varje kind. Krämen ska smörjas in i ett tunt lager i hela ansiktet. Ögonen, läpparna och slemhinnor ska undvikas.

Soolantra ska endast appliceras i ansiktet.

Händerna ska tvättas efter varje läkemedelsapplicering.

Kosmetika kan användas när läkemedlet har torkat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter kan uppleva övergående förvärring av rosacea, som vanligtvis går över inom 1 vecka vid fortsatt behandling, detta kan förväntas som en reaktion på de döende demodexkvalstren.

Vid allvarlig försämring med en kraftig hudreaktion, ska behandlingen avbrytas.

Soolantra har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Läkemedlet innehåller:

- cetylalkohol och stearylalkohol som kan orsaka lokala hudirritationer (till exempel kontaktdermatit),
- metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) som kan orsaka allergiska reaktioner (möjligen fördröjda),
- och propylenglykol som kan orsaka hudirritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2 för Metabolism).

In-vitro-studier har visat att ivermektin primärt metaboliseras av CYP3A4. Följaktligen ska ivermektin administreras med försiktighet i kombination med kraftfulla CYP3A4-hämmare, eftersom det kan leda till betydande ökning i plasmaexponering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från topikal användning av ivermektin hos gravida kvinnor.

Perorala reproduktionstoxikologiska studier har visat att ivermektin är teratogent hos råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Men på grund av den låga systemiska exponeringen efter topikal administrering av produkten vid den angivna doseringen, är säkerhetsrisken låg för humana foster. Soolantra rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Efter peroral administrering utsöndras ivermektin i bröstmjölken i låga koncentrationer. Utsöndring i bröstmjölken efter topikal administrering har inte undersökts. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska djurdata har också visat att ivermektin utsöndras i mjölk. Risker för barnet som ammas kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas huruvida amningen ska avbrytas eller om kvinnan ska avbryta/avstå från behandling med Soolantra efter att man tagit hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om ivermektins effekt på fertiliteten hos människa. Hos råttor hade ivermektinbehandling ingen effekt på parning eller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Soolantra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är en brännande känsla i huden, hudirritation, klåda och torr hud, vilka alla förekom hos 1 % eller färre av de patienter som behandlades med läkemedlet i kliniska prövningar. De är normalt lindriga till måttliga och avtar vanligtvis vid fortsatt behandling.

Inga betydelsefulla skillnader i säkerhetsprofilen mellan försökspersoner 18 till 65 år och försökspersoner äldre än 65 år observerades.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna klassificeras efter organsystem och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) och rapporterades för Soolantra i kliniska studier (se tabell 1).

Tabell 1 – Biverkningar

<u>Klassificering av organsystem</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Brännande känsla i huden
	Mindre vanliga	Hudirritation, klåda, torr hud Förvärring av rosacea*
	Ingen känd frekvens	Erytem, kontaktdermatit (allergisk eller icke allergisk), svullet ansikte
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Förhöjda transaminaser*

* Biverkning rapporterad efter godkännandet för försäljning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Det finns inga rapporter om överdosering av Soolantra.

Vid oavsiktlig eller betydande exponering för okända mängder veterinärläkemedel som innehåller ivermektin, antingen genom peroralt intag, inhalation, injektion, eller exponering via kroppsytan, är följande biverkningar de vanligast rapporterade: utslag, ödem, huvudvärk, yrsel, kraftlöshet, illamående, kräkningar och diarré. Andra biverkningar som har rapporterats är: krampanfall, ataxi, dyspné, buksmärta, parestesi, urtikaria och kontaktdermatit.

Vid oavsiktligt intag ska understödjande behandling, om sådan krävs, inkludera parenterala vätskor och elektrolyter, andningsstöd (syrgas och mekanisk ventilation om det behövs) samt blodtryckshöjande medel om kliniskt signifikant hypotoni föreligger. Induktion av kräkningar och/eller magsköljning så snart som möjligt, följt av laxermedel och andra rutinåtgärder vid förgiftning, kan krävas för att förhindra absorption av det intagna ämnet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, andra dermatologiska medel, ATC-kod: D11AX22

Verkningsmekanism

Ivermektin ingår i klassen avermektin. Avermektin har antiinflammatoriska effekter genom att hämma lipopolysackarid-inducerad produktion av inflammatoriska cytokiner. Antiinflammatoriska egenskaper hos ivermektin för användning på huden har observerats i djurmodeller av hudinflammation. Ivermektin dödar också parasiter, framför allt genom att selektivt och med hög affinitet binda till glutamatstyrda kloridkanaler som förekommer hos ryggradslösa organisms nerv- och muskelceller. Soolantras verkningsmekanism vid behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea är inte känd, men skulle kunna kopplas till ivermektins antiinflammatoriska effekter samt även till att det dödar de demodexkvalster som har rapporterats som en faktor vid hudinflammation.

Klinisk effekt och säkerhet

Soolantra vid användning en gång dagligen vid sängdags undersöktes för behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea i två randomiserade, dubbelblinda, vehikelkontrollerade kliniska studier med identisk studiedesign. I studierna deltog 1371 försökspersoner 18 år och äldre som behandlades en gång dagligen i 12 veckor med antingen Soolantra eller vehikel.

Totalt sett var 96 % av försökspersonerna kaukasier och 67 % var kvinnor. Med hjälp av den 5-gradiga IGA-skalan (Investigator Global Assessment) bedömdes 79 % av försökspersonerna ha måttliga besvär (IGA = 3) och 21 % svåra besvär (IGA = 4) vid baslinjen.

De två primära effektmått i båda kliniska studierna var lyckad behandling baserad på IGA-resultat (procentandel av försökspersonerna som bedömdes som "symtomfria" eller "nästan symtomfria" efter 12 veckor i studien) samt absolut förändring från baslinjen av antalet inflammatoriska lesioner. IGA-skalan är baserad på följande definitioner:

Tabell 2: IGA-skalan (Investigator Global Assessment)

Grad	Poäng	Klinisk beskrivning
Symtomfri	0	Inga inflammatoriska lesioner, ingen rodnad
Nästan symtomfri	1	Mycket få små papler/pustler, mycket lindrig rodnad
Lindrig	2	Fåtal små papler/pustler, lindrig rodnad
Måttlig	3	Flera små eller stora papler/pustler, måttlig rodnad
Svår	4	Stort antal små och/eller stora papler/pustler, kraftig rodnad

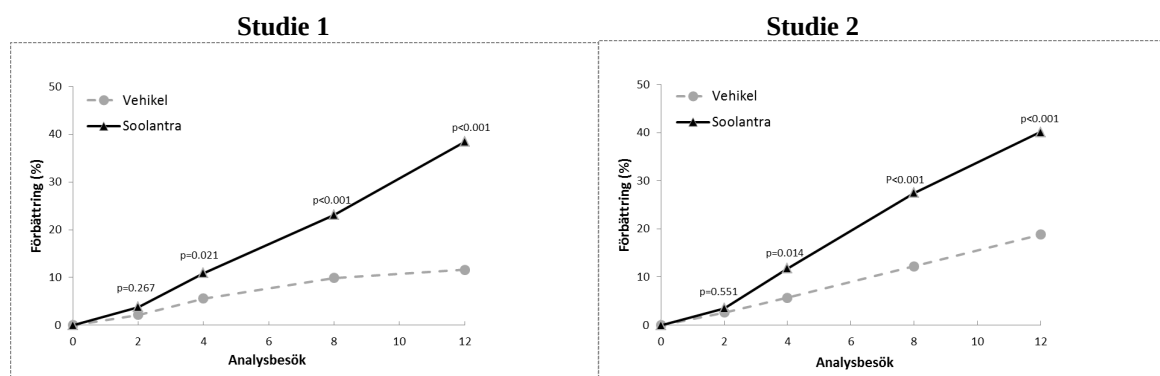
Resultaten från de båda kliniska studierna visade att Soolantra en gång dagligen i 12 veckor var statistiskt överlägset vehikelkräm med avseende på förbättrad IGA-poäng och absolut förändring av antalet inflammatoriska lesioner ($p < 0,001$, se tabell 3 och figur 1, figur 2, figur 3 och figur 4).

Följande tabell och figurer visar effektresultaten från båda studierna.

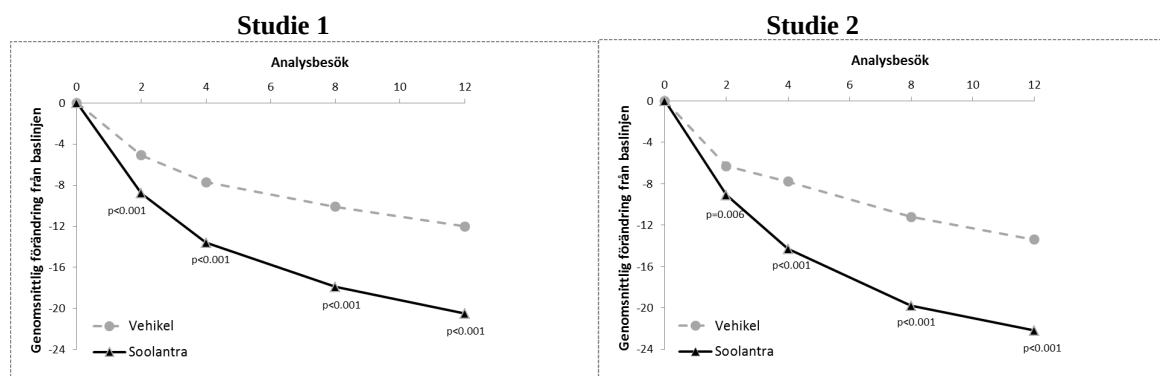
Tabell 3: Effektergebnat

	Studie 1		Studie 2	
	Soolantra (N = 451)	Vehikel (N = 232)	Soolantra (N = 459)	Vehikel (N = 229)
Investigator Global Assessment				
Antal (%) försökspersoner som är symtomfria eller nästan symtomfria enligt IGA vid vecka 12	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
Inflammatoriska lesioner				
Genomsnittligt antal inflammatoriska lesioner vid baslinjen	31,0	30,5	33,3	32,2
Genomsnittligt antal inflammatoriska lesioner efter 12 veckor	10,6	18,5	11,0	18,8
Genomsnittlig absolut förändring (% förändring) av antal inflammatoriska lesioner mellan baslinjen och vecka 12	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)

Figur 1 och 2 IGA-förbättring över tid (veckor)



Figur 3 och 4: Genomsnittlig förändring av antal inflammatoriska lesioner från baslinjen (veckor)



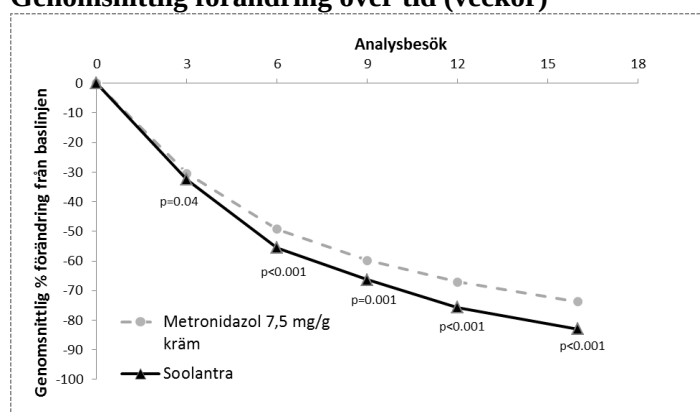
Soolantra var statistiskt överlägset vehikelkräm för de två primära effektmåten där effekten framträdde efter 4 veckors behandling ($p < 0,05$).

IGA undersöktes under den 40 veckor långa förlängningen av de två kliniska studierna. Procentandelen av försökspersonerna som behandlades med Soolantra och uppnådde IGA-poäng 0 eller 1 fortsatte att öka fram till vecka 52. IGA-förbättring (IGA = 0 eller 1) vid vecka 52 var 71 % och 76 % i studie 1 respektive studie 2.

Effekt och säkerhet för läkemedlet vid behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea undersöktes också i en randomiserad prövar-blindad klinisk studie med aktiv kontroll. I studien deltog 962 försökspersoner 18 år och äldre som behandlades med antingen Soolantra en gång dagligen eller metronidazol 7,5 mg/g kräm två gånger dagligen i 16 veckor. I denna studie var 99,7 % av försökspersonerna kaukasier och 65,2 % var kvinnor och enligt IGA-skalan bedömdes 83,3 % av försökspersonerna ha måttliga besvär (IGA = 3) och 16,7 % svåra besvär (IGA = 4) vid baslinjen (se figur 5).

Resultaten från studien visade att Soolantra var statistiskt överlägset metronidazol 7,5 mg/g kräm för det primära effektmåttet (genomsnittlig procentuell förändring av antalet inflammatoriska lesioner) med en minskning på 83,0 % och 73,7 % från baslinjen efter 16 veckors behandling för ivermektin- respektive metronidazolgrupperna ($p < 0,001$). Att Soolantra var överlägset vid vecka 16 bekräftades med hjälp av IGA-förbättring och absolut förändring av antalet inflammatoriska lesioner (sekundära effektmått ($p < 0,001$)).

Figur 5:
Genomsnittlig förändring över tid (veckor)



I samtliga kliniska prövningar deltog omkring 300 försökspersoner 65 år och äldre som behandlades med läkemedlet. Inga betydelsefulla skillnader i effekt och säkerhetsprofil mellan äldre försökspersoner och försökspersoner 18 till 65 år observerades.

Behandling i upp till ett år visade att säkerhetsprofilen som beskrivs i avsnitt 4.8 förblev stabil under långtidsanvändning.

Behandling med ivermektin i kombination med 40 mg doxycyklin kapsel med modifierad frisättning

I ANSWER-studien utvärderades relativ effekt av Soolantra (IVM) i kombination med doxycyklin 40 mg kapsel med modifierad frisättning (DMR) jämfört med IVM plus placebo istället för DMR (PBO) som behandling av svår rosacea. Studien var en 12 veckor lång, randomiserad prövarblindad, kontrollerad parallellgruppsstudie med 273 män och kvinnor i åldern 18 år eller äldre med 20–70 inflammatoriska lesioner (papler och pustler) i ansiktet samt IGA = 4 vid baslinjen.

Det primära effektmåttet var procentandelen förändring från baslinjen i antalet inflammatoriska lesioner vid vecka 12. En signifikant högre genomsnittlig procentuell minskning av antalet inflammatoriska lesioner observerades för IVM + DMR jämfört med IVM + PBO (medelvärde $\pm$ standardavvikelse: $-80,29 \pm 21,65$ % jämfört med $-73,56 \pm 30,52$ %; $p = 0,032$).

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Soolantra för alla grupper av den pediatriiska populationen för papulopustulös rosacea (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av ivermektin från Soolantra undersöktes i en klinisk prövning med vuxna patienter med svår papulopustulös rosacea där maximal dos administrerades. Vid jämvikt (efter 2 veckors behandling) uppnåddes toppvärdet för genomsnittlig ($\pm$ standardavvikelse) plasmakoncentration av ivermektin inom 10 ± 8 timmar efter administrering ($C_{\max}$: $2,1 \pm 1,0$ ng/ml intervall: 0,7–4,0 ng/ml) och det högsta genomsnittsvärdet ($\pm$ standardavvikelse) för AUC_{0-24h} var 36 ± 16 ng.h/ml (intervall: 14–75 ng.h/ml). Systemisk ivermektinexponering nådde en platå efter två veckors behandling (jämviktsförhållanden). Vid de längre behandlingsperioderna i fas 3-studierna var den systemiska ivermektinexponeringen ungefär densamma som efter två veckors behandling. Vid jämvikt var den systemiska ivermektinexponeringen (AUC_{0-24h} : 36 ± 16 ng.h/ml) lägre än den som uppnåddes efter en enskild peroral dos om 6 mg ivermektin hos friska frivilliga försökspersoner (AUC_{0-24h} : 134 ± 66 ng.h/ml).

Distribution

I en *in vitro*-studie visades att ivermektin är bundet till plasmaproteiner till mer än 99 % och då främst till humant serumalbumin. Ingen signifikant bindning av ivermektin till erytrocyter observerades.

Metabolism

I *in vitro*-studier med humana levermikrosomer och rekombinanta CYP450-enzymers visades att ivermektin främst metaboliseras av CYP3A4.

In vitro-studier visar att ivermektin inte hämmar CYP450-isoenzymerna 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 eller 2E1. Ivermektin inducerar inte uttryck av CYP450-enzymers (1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4) i odlade humana hepatocyter.

I en klinisk farmakokinetikstudie där maximal dos administrerades identifierades två huvudsakliga ivermektinmetaboliter och dessa studerades i kliniska fas 2-studier (3''-O-demetylivermektin och 4a-hydroxivermektin). I likhet med ursprungsföreningen nådde metaboliterna jämviktsförhållanden efter 2 veckors behandling utan några belägg för ackumulering i upp till 12 veckor. Vidare var metaboliternas systemiska exponering (beräknad med $C_{\max}$ och AUC) vid jämvikt mycket lägre än den som observerades efter peroral administrering av ivermektin.

Eliminering

Den terminala halveringstiden var i genomsnitt 6 dagar (genomsnitt: 145 timmar, intervall 92–238 timmar) hos patienter som applicerade läkemedlet på huden en gång dagligen i 28 dagar i den kliniska farmakokinetikstudie där maximal dos administrerades. Elimineringen är absorptionsberoende efter lokalbehandling med Soolantra. Ivermektins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepade dos-studier i upp till 9 månader avseende allmäntoxicitet vid dermal applicering av ivermektin 10 mg/g kräm på minigrisar visade inga toxikologiska effekter eller lokal toxicitet vid systemisk exponering jämförbar med klinisk exponering.

Ivermektin var inte gentoxiskt i en uppsättning olika *in vitro*- och *in vivo*-tester. En 2 år lång karcinogenitetsstudie där ivermektin 10 mg/g kräm applicerades dermalt på möss visade inte på ökad förekomst av tumörer.

Reproduktionstoxikologiska studier efter peroral administrering av ivermektin visade teratogena effekter hos råttor (gomspalt) och kaniner (karpalflexur) vid höga doser (exponeringsmarginal till NOAEL minst 70 gånger jämfört med klinisk exponering).

Neonatal toxicitet vid peroralt intag hos råttor var inte relaterat till exponering i livmodern utan till exponering efter födseln via modersmjölken, vilket ledde till höga halter ivermektin i hjärnan och plasma hos avkomman.

Det finns belägg för att ivermektin 10 mg/g kräm är hudirriterande, sensibiliserande och fotosensibiliserande hos marsvin, men det är inte fototoxiskt.

Miljöriskbedömning

Ivermektin är mycket toxiskt för ryggradslösa organismer och en risk har identifierats för vatten-, sediment- och jordmiljöer. Försiktighet ska iakttas för att förhindra miljöexponering, i synnerhet exponering i vattenmiljöer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Isopropylpalmitat
Karbomer
Dimetikon
Dinatriumedetat
Citronsyramonohydrat
Cetylalkohol
Stearylalkohol
Makrogol-cetostearylester
Sorbitanstearat
Metylparahydroxibensoat (E218)
Propylparahydroxibensoat (E216)
Fenoxietanol
Propylenglykol
Oleylalkohol
Natriumhydroxid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

Öppnad förpackning ska användas inom 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyetylen (PE)/Aluminium (Al)/Polyetylen (PE)-laminerade vita plasttuber med:

- En vit kork gjord av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning av polypropen (PP) för tuberna med 15 g, 30 g, 45 g och 60 g
- En vit kork av polypropen (PP) för 2 g-tuberna (ej barnskyddande förslutning)

Förpackningsstorlekar: 1 tub om 2 g, 15 g, 30 g, 45 g eller 60 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Åtgärder ska vidtas för att förhindra eller minska miljöexponering, i synnerhet exponering i vattenmiljöer. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

51097

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-04-22

Datum för det förnyade godkännandet: 2020-03-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-02-15