

1. LEGEMIDLETS NAVN

Soolantra 10 mg/g krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram krem inneholder 10 mg ivermektin

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Ett gram krem inneholder 35 mg cetylalkohol, 25 mg stearylalkohol, 2 mg metylparahydroksybenzoat (E218), 1 mg propylparahydroksybenzoat (E216) og 20 mg propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem.

Hvit til lysegul hydrofil krem.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Soolantra er indisert for topisk behandling av inflammatoriske lesjoner ved rosacea (papulopustuløs) hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

En påføring daglig i opptil 4 måneder. Soolantra bør påføres daglig under behandlingssyklusen.

Behandlingssyklusen kan gjentas. Den kan benyttes som monoterapi eller som et ledd i kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

Dersom det ikke er bedring etter 3 måneder, bør behandlingen seponeres.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig til den geriatrike populasjonen (se også pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Soolantra hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til kutan bruk.

Kutan applikasjon av en ertestor mengde legemiddel på hvert av de fem områdene av ansiktet: panne, hake, nese og hvert av kinnene. Legemidlet skal smøres ut i et tynt lag over hele ansiktet, men unngå øyne, lepper og slimhinner.

Soolantra skal kun brukes i ansiktet.

Hendene skal vaskes etter påføring av legemidlet.

Kosmetikk kan påføres etter at legemidlet har tørket.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter kan oppleve forbigående forverring av rosacea som vanligvis går over i løpet av 1 uke ved fortsatt behandling, noe som kan forventes på grunn av en reaksjon på den døende Demodex-midden. Ved alvorlig forverring med kraftig hudreaksjon skal behandlingen seponeres.

Soolantra har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Legemidlet inneholder:

- cetylalkohol og stearylalkohol, som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt)
- metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216), som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens på et senere tidspunkt),
- og propylenglykol, som kan forårsake hudirritasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført (se pkt. 5.2, Biotransformasjon).

In vitro-studier har vist at ivermektin hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4. Det må derfor utvises forsiktighet når ivermektin administreres samtidig med potente CYP3A4-hemmere, da plasmaeksposeringen kan bli betydelig økt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data fra topisk bruk av ivermektin hos gravide kvinner. Orale reproduksjonsstudier på toksisitet har vist at ivermektin er teratogen hos rotter og kaniner (se pkt. 5.3), men at det er lav sikkerhetsrisiko for et menneskefoster på grunn av den lave systemiske eksponeringen etter topikal administrasjon av legemidlet ved foreslått dosering. Soolantra anbefales ikke under graviditet.

Amming

Etter oral administrasjon utskilles ivermektin i lave konsentrasjoner i melk hos mennesker. Utskillelse i melk etter topisk administrasjon har ikke blitt undersøkt. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har også vist at ivermektin utskilles i melk. Risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Det må avgjøres om ammingen skal avbrytes, eller om behandlingen med Soolantra skal avbrytes/avstås fra, tatt i vurdering fordelen av amming for barnet og fordelene av behandlingen for moren.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige humane data om effekten av ivermektin på fertilitet. Hos rotter var det ingen effekt på paring eller fertilitet ved behandling med ivermektin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Soolantra har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er brennende følelse i huden, hudirritasjon, pruritus og tørr hud, som alle forekom hos 1 % eller mindre hos pasienter som ble behandlet med legemidlet i kliniske studier. Bivirkningene er vanligvis milde til moderate i alvorlighetsgrad, og de avtar vanligvis når behandlingen fortsetter.

Det ble ikke observert noen signifikante forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom personer i alderen 18 til 65 år og personer ≥ 65 år.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er angitt etter organklasser og frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke fastslås basert på tilgjengelige data) og ble rapportert med Soolantra i kliniske studier (se tabell 1).

Tabell 1 – Bivirkninger

<u>Organklasser</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Bivirkninger</u>
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Brennende følelse i huden
	Mindre vanlige	Hudirritasjon, pruritus, tørr hud Forverring av rosacea*
	Ikke kjent	Erytem, kontaktdermatitt (allergisk eller irritativ), hevelse i ansikt
Undersøkelser	Ikke kjent	Forhøyede transaminaser*

* Bivirkning rapportert i data etter markedsføring

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering av Soolantra.

Ved utilsiktet eller signifikant eksponering hos mennesker for ukjente mengder av ivermektin-preparater til veterinær bruk, enten ved svelging, inhalasjon, injeksjon eller eksponering på hudoverflater, er følgende bivirkninger hyppigst rapportert: hudutslett, ødem, hodepine, svimmelhet, asteni, kvalme, oppkast og diaré. Andre bivirkninger som har blitt rapportert, omfatter: krampeanfall, ataksi, dyspné, magesmerter, parestesi, urtikaria og kontaktdermatitt.

I tilfelle av utilsiktet svelging bør støttende behandling, hvis indisert, omfatte parenterale væsker og elektrolytter, respiratorisk støtte (oksygen og mekanisk ventilasjon ved behov) og vasopressorer dersom det foreligger klinisk signifikant hypotensjon. Fremkalling av brekninger og/eller magepumping så raskt som mulig, etterfulgt av avføringsmidler og andre rutinemessige avgiftningstiltak, kan være indisert ved behov for å hindre absorpsjon av det inntatte stoffet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, diverse dermatologiske midler, ATC-kode: D11AX22

Virkningsmekanisme

Ivermektin inngår i klassen avermektiner. Avermektin har anti-inflammatoriske effekter gjennom å hemme lipopolysakkarid-indusert produksjon av inflammatoriske cytokiner. De anti-inflammatoriske egenskapene til kutan ivermektin har blitt observert i dyremodeller av hudinflammasjon. Ivermektin fører også til at parasitter dør, primært ved at de bindes selektivt og med høy affinitet til glutamatmedierte kloridkanaler, som forekommer i nerve- og muskelceller hos invertebrater. Soolantras virkningsmekanisme ved behandling av inflammatoriske lesjoner ved rosacea er ikke kjent, men kan være forbundet med de anti-inflammatoriske effektene av ivermektin samt at den dreper Demodex-midd, som er rapportert å være en faktor ved hudinflammasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Soolantra påført én gang daglig ved sengetid ble evaluert ved behandling av inflammatoriske lesjoner forbundet med rosacea i to randomiserte, dobbeltblinde, vehikkelkontrollerte kliniske studier med identisk design. Studiene ble gjennomført på 1371 personer i alderen 18 år eller eldre, som ble behandlet med enten Soolantra eller vehikkel én gang daglig i 12 uker.

Totalt var 96 % av personene kaukasiske, og 67 % var kvinner. Ved bruk av 5-punktsskalaen Investigator Global Assessment (IGA) ble 79 % av personene skåret som moderat (IGA=3) og 21 % skåret som alvorlig (IGA = 4) ved basislinje.

De ko-primære effektendepunktene i begge de kliniske studiene var suksessrate basert på IGA-resultat (prosentandel av personene som var “rene” og “nesten rene” i uke 12 av studien) og absolutt endring fra basislinje i antall inflammatoriske lesjoner. IGA-skalaen er basert på følgende definisjoner:

Tabell 2: Investigator Global Assessment (IGA)-skalaen

Grad	Skår	Klinisk beskrivelse
Ren	0	Ingen inflammatoriske lesjoner, ikke noe erytem
Nesten ren	1	Svært få små papler/pustler, svært mildt erytem
Mild	2	Få små papler/pustler, mildt erytem
Moderat	3	Flere små eller store papler/pustler, moderat erytem
Alvorlig	4	Mange små og/eller store papler/pustler, alvorlig erytem

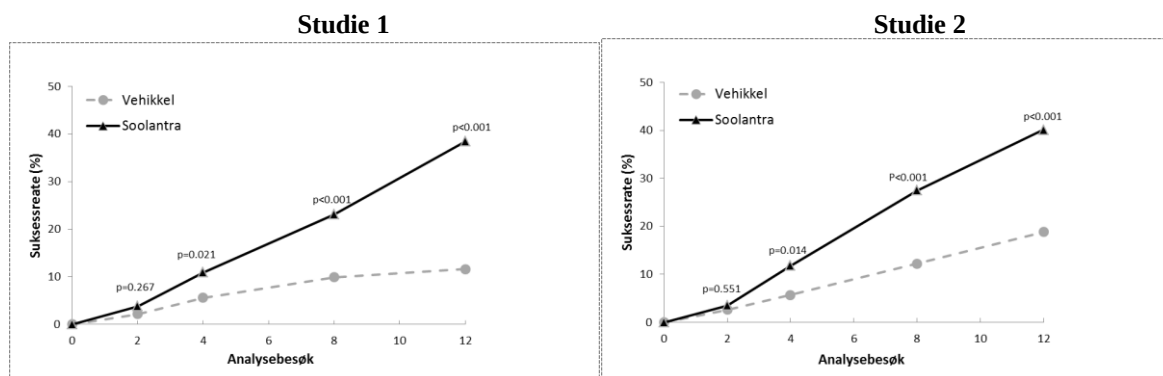
Resultatene fra begge de kliniske studiene viste at Soolantra påført én gang daglig i 12 uker var statistisk overlegen i forhold til vehikkelkrem når det gjaldt suksessrate målt ved IGA og absolutt endring i antall inflammatoriske lesjoner ($p < 0,001$, se tabell 3 og figur 1, figur 2, figur 3 og figur 4).

Tabellen og tallene nedenfor viser effektresultatene fra begge studiene.

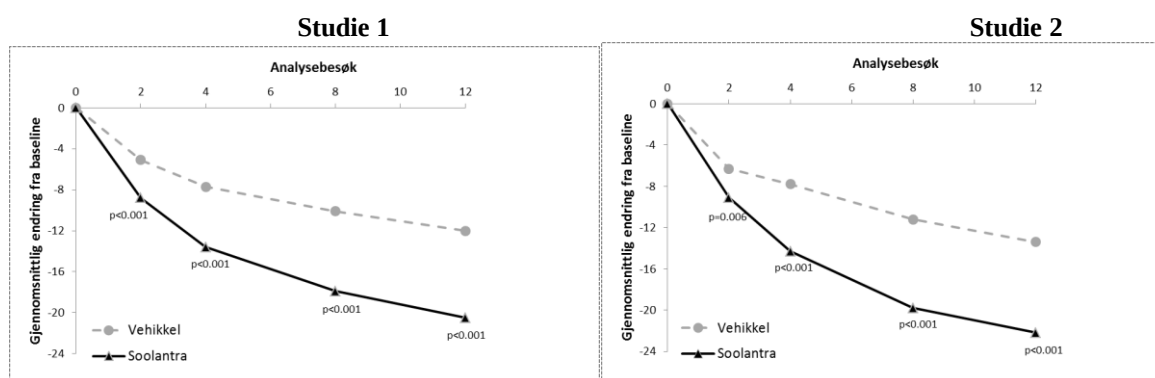
Tabell 3: Effektnesultater

	Studie 1		Studie 2	
	Soolantra (N = 451)	Vehikkel (N = 232)	Soolantra (N = 459)	Vehikkel (N = 229)
Investigator Global Assessment (Undersøkers samlede vurdering)				
Antall (%) personer som var rene eller nesten rene ifølge IGA i uke 12	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
Inflammatoriske lesjoner				
Gjennomsnittlig antall inflammatoriske lesjoner ved baseline	31,0	30,5	33,3	32,2
Gjennomsnittlig antall inflammatoriske lesjoner i uke 12	10,6	18,5	11,0	18,8
Gjennomsnittlig absolutt endring (% endring) i antall inflammatoriske lesjoner fra baseline i uke 12	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)

Figur 1 og 2: Suksessrater iht. IGA over tid i uker



Figur 3 og 4: Gjennomsnittlig absolutt endring i antall inflammatoriske lesjoner fra basislinje over tid i uker



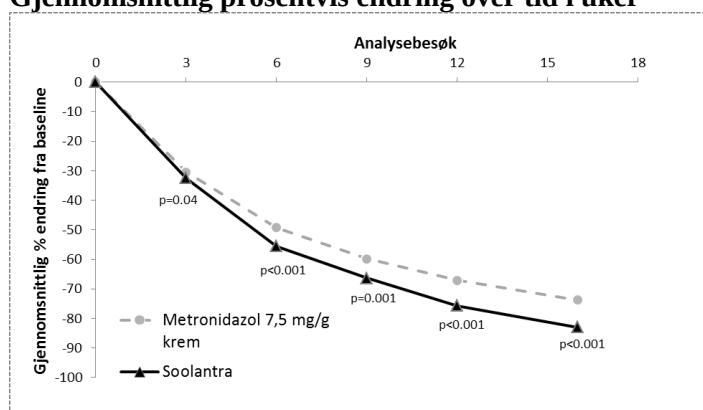
Soolantra var statistisk overlegen sammenlignet med vehikkelkrem når det gjelder de ko-primære effektendepunktene, med en tid til inntredende effekt på 4 ukers behandling ($p < 0,05$).

IGA ble vurdert under den 40 uker lange forlengelsen av de to kliniske studiene, og prosentandelen av personer som ble behandlet med Soolantra, og som fikk en IGA-skår på 0 eller 1, fortsatte å øke frem til uke 52. Suksessraten (IGA = 0 eller 1) i uke 52 var henholdsvis 71 % og 76 % i studie 1 og 2.

Effekten og sikkerheten for legemidlet ved behandling av inflammatoriske lesjoner forbundet med rosacea ble også undersøkt i en randomisert, undersøker-blindet, aktivt kontrollert klinisk studie. Studien ble gjennomført på 962 personer fra 18 år og oppover, som ble behandlet i 16 uker med enten Soolantra én gang daglig eller Metronidazol 7,5 mg/g krem to ganger daglig. I denne studien var 99,7 % av personene kaukasiske, og 65,2 % var kvinner; på IGA-skalaen ble 83,3 % av personene skåret som moderat (IGA = 3) og 16,7 % skåret som alvorlig (IGA = 4) ved basislinje (se figur 5).

Resultatene av studien viste at Soolantra var statistisk overlegen sammenlignet med Metronidazol 7,5 mg/g krem på det primære effektendepunktet (gjennomsnittlig prosentvis endring i antall inflammatoriske lesjoner) med en reduksjon på henholdsvis 83,0 % og 73,7 % fra basislinje etter 16 ukers behandling for ivermektin- og metronidazol-gruppen ($p < 0,001$). Soolantras overlegenhet i uke 16 ble bekreftet ved suksessrate basert på IGA og absolutt endring i antall inflammatoriske lesjoner (sekundære endepunkter ($p < 0,001$)).

Figur 5:
Gjennomsnittlig prosentvis endring over tid i uker



Omkring 300 personer i alderen 65 år og eldre ble behandlet i alle de kliniske studiene med legemidlet. Det ble ikke observert noen signifikante forskjeller i effekt og sikkerhetsprofil mellom eldre personer og personer i alderen 18 til 65 år.

Sikkerhetsprofilen, som beskrevet i pkt. 4.8 holdt seg stabil under forholdene ved langvarig bruk, som observert ved langvarig behandling på opptil ett år.

Behandling med ivermektin pluss 40 mg doksisyklin kapsler med modifisert frisetting

ANSWER-studien vurderte den relative effekten av Soolantra (IVM) i kombinasjon med doksisyklin 40 mg kapsler med modifisert frisetting (DMR) vs. IVM pluss placebo for DMR (PBO) ved behandling av alvorlig rosacea. Studien var en 12-ukers randomisert, undersøkerblindet, kontrollert parallelgruppestudie av 273 mannlige og kvinnelige pasienter i alderen ≥ 18 år, med 20–70 inflammatoriske lesjoner (papler og pustler) i ansiktet og en Investigator Global Assessment-skår (IGA) på 4 ved baseline.

Det primære effektendepunktet var den prosentvise endringen i antall inflammatoriske lesjoner i uke 12 i forhold til baseline. Det ble observert en signifikant høyere gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i antall inflammatoriske lesjoner for IVM + DMR sammenlignet med IVM + PBO (gjennomsnittlig $\pm$ standardavvik: $-80,29 \pm 21,65$ % vs. $-73,56 \pm 30,52$ %; $p = 0,032$).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Soolantra i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved papulopustuløs rosacea (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av ivermektin fra Soolantra ble evaluert i en klinisk studie med voksne personer med alvorlig papulopustuløs rosacea under forhold med maksimal bruk. Ved steady state (etter 2 ukers behandling) nådde høyeste gjennomsnittlige ($\pm$ standardavvik) plasmakonsentrasjon av ivermektin toppen innen 10 ± 8 timer etter dosering ($C_{\max}$: $2,1 \pm 1,0$ ng/ml, område: 0,7–4,0 ng/ml), og høyeste gjennomsnittlige ($\pm$ standardavvik) $AUC_{0-24\text{hr}}$ var 36 ± 16 ng.t/ml (område: 14–75 ng.t/ml). De systemiske eksponeringsnivåene for ivermektin nådde et platå etter to ukers behandling (steady state). Ved lengre behandlingsvarighet i fase 3-studiene var de systemiske eksponeringsnivåene for ivermektin sammenlignbare med de som ble observert etter to ukers behandling. Ved steady state var de systemiske eksponeringsnivåene for ivermektin ($AUC_{0-24\text{hr}}$: 36 ± 16 ng.t/ml) lavere enn de som ble nådd etter én enkelt oral dose ivermektin på 6 mg hos friske frivillige ($AUC_{0-24\text{hr}}$: 134 ± 66 ng.t/ml).

Distribusjon

En in vitro-studie viste at ivermektin er mer enn 99 % bundet til plasmaproteiner og er bundet hovedsakelig til humant serumalbumin. Det ble ikke observert noen signifikant binding av ivermektin til erytrocytter.

Biotransformasjon

In vitro-studier med bruk av humane hepatiske mikrosomer og rekombinante CYP450-enzymmer har vist at ivermektin hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4.

In vitro-studier viser at ivermektin ikke hemmer CYP450-isoenzymene 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 eller 2E1. Ivermektin induserer ikke ekspresjonen av CYP450-enzymmer (1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4) i dyrkede humane hepatocytter.

To hovedmetabolitter av ivermektin ble identifisert i en klinisk farmakokinetisk studie med maksimal bruk, og ble vurdert under de kliniske fase 2-studiene (3''-O-demetyliivermektin og 4a-hydroksyivermektin). På samme måte som morforbindelsen nådde metabolittene steady state etter 2 ukers behandling, uten vitenskapelig belegg for akkumulering opp til 12 uker. Dessuten var systemisk eksponering for metabolittene (beregnet med $C_{\max}$ og AUC) ved steady state mye lavere enn det som ble observert etter oral administrering av ivermektin.

Eliminasjon

Terminal halveringstid var gjennomsnittlig 6 dager (gjennomsnitt: 145 timer, område 92–238 timer) hos pasienter som fikk én daglig kutan applikasjon av legemidlet i 28 dager, i den kliniske farmakokinetiske studien med maksimal bruk. Elimineringen er absorpsjonsavhengig etter topisk behandling med Soolantra. De farmakokinetiske egenskapene til ivermektin har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av gjentatt dosering i opptil 9 måneder via dermal applikasjon av ivermektin 10 mg/g krem på minigriser har ikke vist toksiske effekter eller lokal toksisitet ved systemiske eksponeringsnivåer som kan sammenlignes med klinisk eksponering.

Ivermektin er ikke gentoksisk i et batteri av in vitro og in vivo tester. En 2-årig karsinogenitetsstudie via dermal applikasjon av ivermektin 10 mg/g krem til mus viste ingen økt tumorforekomst.

Reproduktive toksisitetsstudier etter oral administrasjon av ivermektin viste teratogene effekter hos rotter (ganespalte) og kaniner (carpal fleksur) ved høye doser (eksponeringsgrense til NOAEL minst 70 ganger høyere enn klinisk eksponering).

Neonatal toksisitet i orale rottestudier var ikke relatert til eksponering in utero, men til postnatal eksponering via morsmelk, som resulterte i høye nivåer av ivermektin i hjernen og i plasma hos avkommet. Ivermektin 10 mg/g krem er dokumentert å være irriterende, sensitiserende og fotosensitiserende for huden hos marsvin, men er ikke fototoksisk.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Ivermektin er svært giftig for invertebrater, og det er identifisert en risiko for vann, sedimenter og jordsmonn. Det må utvises forsiktighet for å hindre miljøforurensning, særlig av vannmiljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Glyserol
Isopropylpalmitat
Karbomer
Dimetikon
Dinatriumedetat
Sitronsyremonohydrat
Cetylalkohol
Stearylalkohol
Macrogol-cetostearyl-eter
Sorbitanstearat
Metylparahydroksybenzoat (E218)
Propylparahydroksybenzoat (E216)
Fenoksyetanol
Propylenglykol
Oleylalkohol
Natriumhydroksid
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter åpning: brukes innen 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Laminerte hvite plasttuber av polyetylen (PE) / aluminium (Al) / polyetylen (PE) med:

- Topp av hvit polyetylen med høy tetthet (HDPE) og barnesikret lukking av polypropylen (PP) for 15 g, 30 g, 45 g eller 60 g tuber
- En hvit hette av polypropylen (PP) for 2 g tuber (ikke barnesikret lukking)

Pakningsstørrelser: 1 tube à 2 g, 15 g, 30 g, 45 g eller 60 g

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Risikoreduserende tiltak skal iverksettes for å hindre eller redusere forurensning, særlig av vannmiljøet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Galderma Nordic AB
Seminariégatan 21
SE-752 28 Uppsala
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10067

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.04.2015
Dato for siste fornyelse: 22.03.2020

10. OPPDATERINGSDATO

22.02.2021