

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Soolantra 10 mg/g kreem

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm kreemi sisaldab 10 mg ivermektini.

INN. *Ivermectinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks gramm kreemi sisaldab 35 mg tsetüülalkoholi, 25 mg stearüülalkoholi, 2 mg metüülparahüdroksübensoaati (E218), 1 mg propüülparahüdroksübensoaati (E216) ja 20 mg propüleenglükooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kreem.

Valge kuni kahvatukollane hüdrofiilne kreem.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rosacea (papulopustulaarne) põletikuliste kollete paikne ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Manustada üks kord päevas kuni 4 kuu jooksul. Soolantra't tuleb manustada kogu ravikuuri jooksul iga päev. Ravikuuri võib korrata. Seda võib kasutada monoteerapiana või osana kombinatsioonravist (vt lõik 5.1).

Kui pärast 3 kuud kasutamist ei ole ilmnenud paranemist, tuleb ravi lõpetada.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik (vt ka lõik 4.8).

Lapsed

Soolantra ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult kutaanne.

Kutaanselt väikese hernetera suurune kogus ravimit näo kõigile viiele piirkonnale: laubale, lõuale, ninale ja kummalegi põsele. Ravim tuleb hajutada õhukese kihina kogu näole, vältides silmi, huuli ja limaskesti.

Soolantra't võib kanda ainult näole.

Pärast ravimi pealekandmist tuleb kohe pesta käed.

Kosmeetikavahendeid tohib kasutada ainult pärast pealekantud ravimi kuivamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiendid võivad kogeda mööduvat rosaatsea süvenemist, mis tavaliselt taandub ravi jätkamisel 1 nädala jooksul; see on eeldatavasti reaktsioon Demodex lestade suremisele. Väga raskekujulise süvenemise korral koos tugeva nahareaktsiooniga, tuleb ravi katkestada.

Soolantra kasutamist ei ole uuritud neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

See ravim sisaldab:

- tsetüülalkoholi ja stearüülalkoholi, mis võivad põhjustada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti),
- metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja propüülparahüdroksübensoaati (E216), mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (tõenäoliselt tekivad hiljem),
- ja propüleenglükooli, mis võib põhjustada nahaärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole teostatud (vt lõik 5.2 Biotransformatsioon).

In vitro uuringud on näidanud, et ivermektiin metaboliseerub peamiselt CYP3A4 kaudu. Seepärast on vajalik ettevaatus, kui ivermektiini kasutatakse samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, kuna selle tase plasmas võib märkimisväärselt suureneeda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ivermektiini paikse kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Suukaudse reproduktiivtoksilisuse uuringud on näidanud, et ivermektiin on teratogeenne küülikutel ja rottidel (vt lõik 5.3); siiski on soovitusliku annuse paikse manustamise järgselt süsteemne imendumine madal, seega risk inimlootele on väike. Soolantra't ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Suukaudse manustamise järgselt eritub ivermektiin rinnapiima madalas kontsentratsioonis. Eritumist rinnapiima paikse manustamise järgselt ei ole hinnatud. Olemasolevad farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et ivermektiin eritub piima. Riski rinda saavale imikule ei saa välistada. Võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu emale, tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või katkestada/hoiduda ravist Soolantra'ga.

Fertiilsus

Puuduvad andmed ivermektiini toime kohta inimese fertiilsusele. Rottidel puudus toime paaritumisele või fertiilsusele ravi ajal ivermektiiniga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Soolantra ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teavitatud kõrvaltoimeteks on põletustunne nahal, nahaärritus, pruuritus ja nahakuivus, mis ilmsid selle ravimi kliiniliste uuringute käigus 1%-l või vähemal hulgal patsientidel.

Need on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ning vähenevad üldjuhul ravi jätkamisel.

Põhimõttelisi erinevusi ohutusprofilis 18...65-aastastel ja üle 65-aastastel patsientidel ei esinenud.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) (vt tabel 1).

Tabel 1 – Kõrvaltoimed

<u>Organsüsteemi klass</u>	<u>Sagedus</u>	<u>Kõrvaltoime</u>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Põletustunne nahal
	Aeg-ajalt	Nahaärritus, pruuritus, nahakuivus, rosaatsea süvenemine*
	Teadmata	Erüteem, kontaktdermatiit (allergiline või ärritav), näotursee
Uuringud	Teadmata	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine*

*Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoime.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed Soolantra üleannustamise kohta puuduvad.

Ivermektini veterinaarsete ravimvormide ekslikul või juhuslikul üleannustamisel inimesele, teadmata kogustes, kas allaneelamise, sissehingamise, süstimise või nahaga kokkupuutumise teel, on kõige sagedamini teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: lööve, turse, peavalu, pearinglus, asteenia, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Muud tekkinud kõrvaltoimed hõlmavad: krambihood, ataksia, düspnoe, kõhuvalu, paresteesia, urtikaaria ja kontaktdermatiit.

Ekslikul allaneelamisel peaks vajadusel toetav ravi hõlmama vedeliku ja elektrolüütide parenteraalset manustamist, hingamise toetamist (hapnik ja vajadusel mehhaaniline ventileerimine) ning vasopressorite manustamist, juhul kui ilmneb kliiniliselt oluline hüpotensioon. Juhul kui on vaja vältida allaneelatud aine imendumist võib olla asjakohane oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus niipea kui võimalik, millele järgneb lahtistite või muude rutiinsete mürgistusvastaste meetmete rakendamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised dermatoloogilised preparaadid, teised dermatoloogilised preparaadid, ATC-kood: D11AX22

Toimemehhanism

Ivermektiin kuulub avermektiinide klassi. Avermektiinil on põletikuvastane toime; see inhibeerib lipopolüsahhariidide indutseeritud põletikutsütokiinide tootmist. Kutaanse ivermektiini põletikuvastaseid omadusi on täheldatud nahapõletikuga loomudelitel. Ivermektiin põhjustab ka parasiitide surma, seondudes selektiivselt ja kõrge afiinsusega glutamaat-sõltuva kloriidiooni kanaliga, mida esineb selgrootute närvi- ja lihasrakkudes. Soolantra toimemehhanism rosaatsea põletikuliste kollete ravis ei ole teada, kuid see võib olla seotud nii ivermektiini põletikuvastase toimega kui ka vagellestade surma põhjustava toimega, mida teatakse ka kui nahapõletiku tekitajat.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Soolantra manustamist üks kord ööpäevas enne magaminekut rosaatsea põletikuliste kollete ravis uuriti kahes randomiseeritud topeltpimedas, platseebokontrollitud sarnase disainiga kliinilises uuringus. Uuringud teostati 1371-l 18-aastaselt ja vanemal isikul, keda raviti 12 nädala jooksul Soolantra või platseeboga, manustades seda üks kord ööpäevas.

96% osalejatest olid valgest rassist, 67% olid naised. Kasutades 5-punktilist IGA (*Investigator Global Assessment*, uurija globaalne hinnang) skaalat, määratleti 79% osalejatest mõõduka raskusastmega (IGA=3) ja 21% raske haigusega (IGA=4) patsientide hulka.

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks mõlemas kliinilises uuringus oli ravi edukuse määr, mis põhines IGA tulemusel (osalejate protsent, kes olid pärast 12-nädalast ravi „puhtad“ või peaaegu „puhtad“) ja põletikuliste kollete arvu muutused võrreldes algväärtusega. IGA skaala põhineb järgmistel terminitel:

Tabel 2: Uurija globaalne hinnangu skaala (IGA)

Aste	Väärtus	Kliiniline kirjeldus
Puhas	0	Puuduvad põletikulised kolded, puudub erüteem
Peaaegu puhas	1	Väga vähe väikeseid paapulid/pustuleid, erüteem esineb vähesel määral
Kerge	2	Mõned väiksed paapulid/pustulid, kerge erüteem
Mõõdukas	3	Mitmed väiksed või suured paapulid/pustulid, mõõdukas erüteem
Raske	4	Palju väikeseid ja/või suuri paapulid/pustuleid, raske erüteem

Mõlema kliinilise uuringu tulemused näitasid, et üks kord ööpäevas manustamisel 12 nädala jooksul oli Soolantra IGA skaala ravi edukuse määra ja põletikuliste kollete arvu muutuse alusel platseebost parem statistiliselt olulisel määral ($p < 0,001$, vt tabel 3 ja Joonis 1, Joonis 2, Joonis 3 ja Joonis 4).

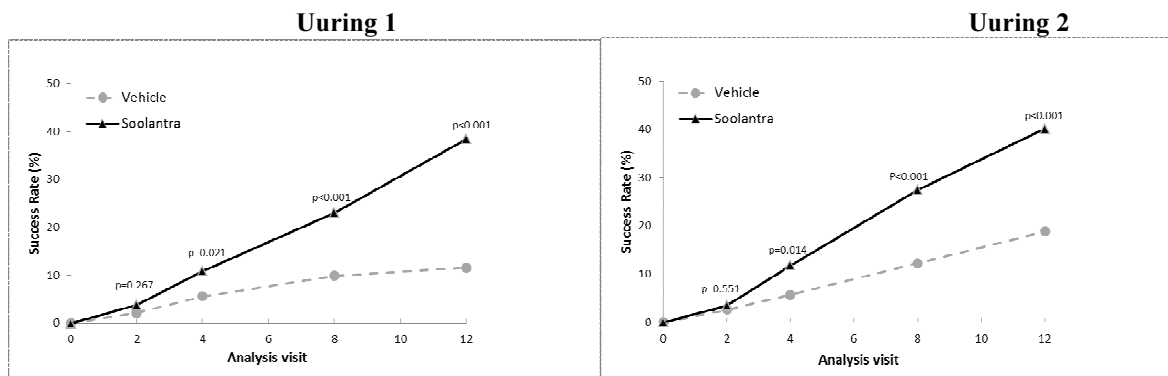
Järgmises tabelis ja joonistel on toodud mõlema uuringu tulemused.

Tabel 3: Efektiivsuse tulemused

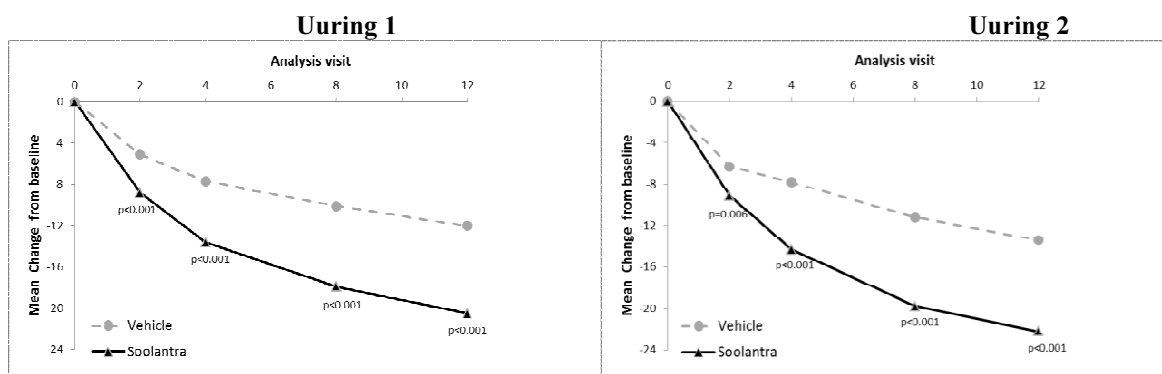
	Uuring 1		Uuring 2	
	Soolantra (N=451)	Platseebo (N=232)	Soolantra (N=459)	Platseebo (N=229)
Uurija globaalne hinnang				
Osalejate arv (%), kes olid vastavalt IGA skaalale 12. nädalal puhtad või peaaegu puhtad	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
Põletikulised kolded				

Keskmine põletikuliste kollete arv enne ravi	31,0	30,5	33,3	32,2
Keskmine põletikuliste kollete arv 12. nädalal	10,6	18,5	11,0	18,8
Keskmine absoluutne muutus (%) põletikuliste kollete arvus 12. nädalal võrreldes algväärtusega	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)

Joonised 1 ja 2: IGA ravi edukuse määr nädalate lõikes



Joonised 3 ja 4: Keskmine absoluutne muutus põletikuliste kollete arvus nädalate lõikes võrreldes algväärtusega



Esmase tulemusnäitajana oli Soolantra platseebost parem statistiliselt olulisel määral, kusjuures efektiivsus avaldus 4-nädalase ravi jooksul ($p < 0,05$).

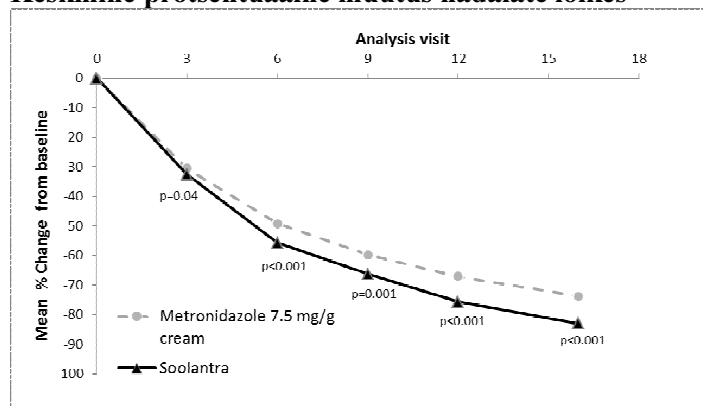
IGA-d hinnati kahe kliinilise uuringu 40-nädalase laienduse käigus ning nende Soolantra't saavate patsientide protsent, kes saavutasid IGA väärtuse 0 või 1, suurenes 52. nädalani. Ravi edukuse määr (IGA= 0 või 1) 52. nädalal oli vastavalt 71% uuringus 1 ning 76% uuringus 2.

Rosaatsea põletikuliste kollete raviks kasutatava ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati ka randomiseeritud pimeuurijaga aktiivse võrdlusravimi rühmaga kliinilises uuringus. Uuring viidi läbi 962-l üle 18-aastasel osalejal, kes said ravi Soolantra'ga üks kord ööpäevas või metronidasooli 7,5 mg/g kreemiga kaks korda ööpäevas 16 nädala jooksul. Selles uuringus olid 99,7% osalejatest valgest rassist ning 65,2% olid naised; 83,3% osalejatest määratleti ravi alguses mõõduka raskusastmega (IGA=3) ja 16,7% raske haigusega (IGA=4) patsientide hulka (vt joonis 5).

Uuringu tulemused näitasid, et Soolantra oli metronidasooli 7,5 mg/g kreemist parema tulemusega statistiliselt olulisel määral; esmane tulemusnäitaja (keskmine protsentuaalne muutus põletikuliste kollete hulgas) langes võrreldes algväärtusega pärast 16-nädalast ravi ivermektiini rühmas 83% ning metronidasooli rühmas 73,7% ($p < 0,001$). Soolantra paremust 16. nädalal kinnitas ravi edukuse määr vastavalt IGA skaalale ning absoluutne muutus põletikuliste kollete hulgas (teisene tulemusnäitaja ($p < 0,001$)).

Joonis 5:

Keskmine protsentuaalne muutus nädalate lõikes



Selle ravimiga raviti kliiniliste uuringute käigus ligikaudu 300 osalejat vanuses üle 65-aasta. Põhimõttelisi erinevusi efektiivsuse ja ohutuse profiilis eakatel ja 18...65-aastastel patsientidel ei esinenud.

Lõigus 4.8 kirjeldatud ohutusprofiil püsis stabiilsena ka pikaajalise ravi tingimustes, mida täheldati kuni 1-aastase ravi jooksul.

Ravi ivermektini ja 40 mg doksütsükliini toimeainet modifitseeritud vabastavate kapslitega ANSWER uuring hindas Soolantra (IVM) suhtelist efektiivsust raskekujulise rosaatsea ravis kombinatsioonis 40 mg doksütsükliini toimeainet modifitseeritud vabastavate kapslitega (DMR) versus IVM kombinatsioonis DMR-i platseeboga (PBO). Tegu oli 12-nädalase randomiseeritud pimeuurijaga kontrollitud paralleelrühmadega uuringuga, millesse kaasati 273 \geq 18-aastast meest ja naist, kellel oli ravi alguses näol 20...70 põletikulist kollet (paapulid ja pustulid) ja uurija globaalse hinnangu (IGA) skoor 4.

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli protsentuaalne muutus põletikuliste kollete arvus 12. nädalal võrreldes algväärtusega. IVM+DMR rühmas täheldati oluliselt suuremat keskmist protsentuaalset vähenemist põletikuliste kollete arvus võrreldes IVM+PBO rühmaga (keskmine \pm standardhälve: $-80,29 \pm 21,65\%$ vs $-73,56 \pm 30,52\%$; $p=0,032$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Soolantra'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta papulopustulaarse rosaatsea ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Soolantra toimeaine ivermektini imendumist hinnati kliinilises uuringus raske papulopustulaarse rosaatseaga täiskasvanud osalejatel maksimaalse kasutusaja tingimustes. Tasakaalukontsentratsioonis (2 nädalat pärast ravi alustamist) oli kõrgeim keskmine (\pm standardhälve) ivermektini plasmakontsentratsioon kõige kõrgem 10 \pm 8 tundi pärast manustamist (C_{max} : $2,1 \pm 1,0$ ng/ml, vahemik: 0,7...4,0 ng/ml) ja kõrgeim keskmine (\pm standardhälve) AUC_{0-24hr} oli 36 ± 16 ng.h/ml kohta (vahemik: 14...75 ng.h/ml). Ivermektini süsteemne kontsentratsioon saavutas platoo 2-nädalase ravi jooksul (tasakaalukontsentratsiooni seisund). Pikema ravi jooksul 3. faasi uuringutes oli ivermektini süsteemne tase sarnane sellega, mis saavutati 2-nädalase ravi järgselt. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes olid ivermektini süsteemsed tasemed (AUC_{0-24hr} : 36 ± 16 ng.h/ml) madalamad, kui tasemed, mis saavutati 6 mg ivermektini ühekordsel suukaudsel manustamisel tervetel vabatahtlikel (AUC_{0-24hr} : 134 ± 66 ng.h/ml).

Jaotumine

In vitro uuringus näidati, et ivermektiin seondub 99% ulatuses plasma proteiinidega ning on peamiselt seotud inimese seerumi albumiiniga. Ivermektiini märkimisväärset seondumist erütrotsüütidega ei täheldatud.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud, milles kasutati inimese maksa mikrosoome ja rekombinantseid CYP450 ensüüme, näitasid, et ivermektiin metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 poolt.

In vitro uuringud näitavad, et ivermektiin ei inhibeeri CYP450 isoensüüme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 või 2E1. Ivermektiin ei indutseeri CYP450 ensüümide ekspressiooni (1A2, 2B6, 2C9 või 3A4) inimese hepatotsüütide kultuuris.

Ivermektiini 2 peamist metaboliiti identifitseeriti maksimaalse kasutusaja kliinilises farmakokineetilises uuringus ja hinnati 2. faasi kliinilistes uuringutes (3'-O-demetüülivermektiin ja 4a-hüdroksüivermektiin). Sarnaselt lähteainele, saavutati metaboliitide tasakaalukontsentratsiooni seisundid 2 nädala jooksul, puudusid tõendid kumuleerumisest 12 nädala jooksul. Veelgi enam, metaboliitide süsteemsed tasemed (hinnatud C_{max} ja AUC), mis saavutati tasakaalukontsentratsioonis, olid palju madalamad võrreldes tasemetega, mis saadi ivermektiini suukaudse manustamise järgselt.

Eritumine

Patsientidel, kellele manustati maksimaalse kasutamise kliinilises farmakokineetilises uuringus ravimit üks kord ööpäevas 28 päeva jooksul, oli keskmine ravimi poolväärtusaeg 6 päeva (keskmine: 145 tundi, vahemik 92...238 tundi). Eritumine on Soolantra paikse manustamise korral imendumisest sõltuv. Ivermektiini farmakokineetikat ei ole neeru- ja maksakahjustusega patsientidel uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni 9 kuud kestnud korduvannustamise uuringud, kus ivermektiini 10 mg/g kreemi manustati paikset minisigadele, ei ole näidanud toksilisi toimeid või paikset toksilisust süsteemsetele tasemetele võrreldes kliiniliste tasemetega.

In vitro ja *in vivo* testide tulemusena on leitud, et ivermektiin ei ole genotoksiline. 2-aastane kartsinogeensuse uuring ivermektiini 10 mg/g kreemi paiksel manustamisel hiirtele ei näidanud kasvaja juhtude suurenemist.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud näitasid pärast ivermektiini suukaudset manustamist suurtes annustes (imendumise määr NOAEL vähemalt 70-kordne võrreldes kliinilise annusega) teratogeenseid toimeid rottidel (suulaelõhe) ja küülikutel (randme moondu mine).

Vastsündinu toksilisuse suukaudsed uuringud rottidel ei olnud seotud emakasiseste toimetega, vaid sünnijärgse imendumisega rinnapiima kaudu, mille tulemuseks olid ivermektiini kõrged tasemed ajus ja järglaste veres.

Ivermektiin 10 mg/g kreem on nahka ärritav, tundlikkust tekitav ja fotosensibiliseeriva toimega merisigadel, kuid ei ole fototoksiline.

Keskkonnariski hindamine

Ivermektiin on väga toksiline selgrootutele ning risk on tuvastatud ka nii vee,- põhjavee kui ka maapealsele keskkonnale. Tuleb olla ettevaatlik, et vältida keskkonna, eriti veekeskkonna, reostumist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserool
Isopropüülpalmitaat
Karbomeer
Dimetikoon

Dinaatriumedetaat
Sidrunhappe monohüdraat
Tsetüülalkohol
Stearüülalkohol
Makrogooltsetostearüüleeter
Sorbitansteeraat
Metüülparahüdroksübensoaat (E218)
Propüülparahüdroksübensoaat (E216)
Fenoksüetanool
Propüleenglükool
Oleüülalkohol
Naatriumhüdroksiid
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmast avamist: kasutada ära 6 kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleen (PE)/Alumiinium (Al)/Polüetüleen (PE) lamineeritud valge plastikuub:

- Valge kõrge tihedusega polüetüleen (HDPE) tuub ja polüpropüleen (PP) lapsekindel kork 15 g, 30 g, 45 g või 60 g tuubil.
- Polüpropüleenist (PP) valge kork 2 g tuubil (mitte lapsekindel kork).

Pakendi suurused: 2 g, 15 g, 30 g, 45 g või 60 g tuub.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Tuleb rakendada meetmeid, et vältida või vähendada reostust, eriti veekeskkonnale.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Galderma International,
Tour Europlaza La Defense 4
20, avenue Andre Prothin,
92 927 La Defense Cedex,
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

872915

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.06.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2021