

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Soolantra 10 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram crème bevat 10 mg ivermectine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Eén gram crème bevat 35 mg cetyl alcohol, 25 mg stearyl alcohol, 2 mg methylparahydroxybenzoaat (E218), 1 mg propylparahydroxybenzoaat (E216) en 20 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème.

Witte tot lichtgele, hydrofiele crème.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Soolantra is geïndiceerd voor de topische behandeling van inflammatoire laesies als gevolg van rosacea (papulopustuleus) bij volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eenmaal daags aanbrengen gedurende 4 maanden. Soolantra dient gedurende de behandelingskuur dagelijks te worden aangebracht. De behandelingskuur mag worden herhaald. Indien er na 3 maanden geen verbetering is, dient de behandeling te worden gestopt.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Geen dosisaanpassing is vereist.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen

Geen dosisaanpassing is vereist bij patiënten boven de 65 jaar (zie ook rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Soolantra bij kinderen en adolescenten in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor cutaan gebruik.

Een hoeveelheid geneesmiddel ter grootte van een erwt cutaan aanbrengen op elk van de vijf gebieden van het gezicht: voorhoofd, kin, neus en elke wang. Het geneesmiddel dient in een dunne laag te worden uitgesmeerd over het hele gezicht waarbij de ogen, lippen en slijmvliezen vermeden dienen te worden.

Soolantra dient uitsluitend op het gezicht te worden aangebracht.

Na het aanbrengen van het geneesmiddel dienen de handen te worden gewassen.

Cosmetica mogen worden aangebracht nadat het geneesmiddel is opgedroogd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten kunnen tijdelijk verergering van rosacea ervaren, die gewoonlijk binnen 1 week verdwijnt bij verderzetting van de behandeling. Dit kan verwacht worden als gevolg van een reactie op de stervende Demodex-mijten.

In geval van ernstige verergering met een sterke huidreactie, dient de behandeling te worden gestaakt.

Soolantra is niet onderzocht bij patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie.

Het geneesmiddel bevat:

- cetyl alcohol en stearyl alcohol, dat lokale huidreacties kan veroorzaken (bijvoorbeeld contact dermatitis),
- methyl parahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216), dat allergische reacties kan veroorzaken (mogelijk vertraagd),
- en propyleenglycol, dat huidirritatie kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd (zie rubriek 5.2 voor biotransformatie).

Gelijktijdig gebruik van Soolantra en andere topische of systemische geneesmiddelen voor de behandeling van rosacea is niet onderzocht.

In vitro studies hebben aangetoond dat ivermectine primair wordt gemetaboliseerd door CYP3A4.

Voorzichtigheid is daarom geboden bij gelijktijdige behandeling met potente CYP3A4 inhibitoren, omdat de plasmaspiegels significant verhoogd kunnen zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het topisch gebruik van ivermectine bij zwangere vrouwen. Reproductiviteitsstudies na orale inname van ivermectine toonden teratogeniciteit aan bij ratten en konijnen (zie rubriek 5.3), echter gezien de lage systemische blootstelling na topische

applicatie van het geneesmiddel bij voorgestelde dosis, is het veiligheidsrisico voor de menselijke foetus gering. Soolantra wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Na orale toediening wordt ivermectine in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Uitscheiding in de moedermelk na topische applicatie is niet onderzocht. Beschikbare farmacokinetische / toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van ivermectine in melk aangetoond. Een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Een beslissing dient te worden genomen omtrent het al dan niet stoppen van de borstvoeding of het stoppen van behandeling met Soolantra, waarbij de voordelen van borstvoeding voor het kind dienen te worden afgewogen ten opzichte van de behandeling bij de moeder.

Vruchtbaarheid

Over het effect van ivermectine op de vruchtbaarheid bij mensen zijn geen gegevens bekend. In een onderzoek bij ratten behandeld met ivermectine werden geen effecten op de paring en vruchtbaarheid gevonden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Soolantra heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn branderig gevoel van de huid, huidirritatie, pruritus en droge huid. Deze kwamen voor bij 1% of minder van de patiënten die in klinisch onderzoek met het geneesmiddel werden behandeld. Deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig-ernstig van aard en verminderden doorgaans bij voortzetting van de behandeling. Er werden geen betekenisvolle verschillen waargenomen in de veiligheidsprofielen tussen proefpersonen in de leeftijd van 18 tot 65 jaar en proefpersonen vanaf 65 jaar.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) en werden gemeld bij gebruik van Soolantra in klinische onderzoeken (zie Tabel 1).

Tabel 1 – Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Branderig gevoel van de huid
	Soms	Huidirritatie, pruritus, droge huid, verergering van rosacea*
	Niet bekend	Erytheem, contactdermatitis (allergisch of irriterend), gezwollen gezicht
Onderzoeken	Niet bekend	toename van transaminasen*

*Gemelde bijwerking uit postmarketinggegevens

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering van Soolantra gemeld.

Bij accidentele of significante blootstelling van mensen aan onbekende hoeveelheden ivermectine bestemd voor veterinair gebruik, via orale opname, inhalatie, injectie of blootstelling aan het lichaamsoppervlak, werden de volgende bijwerkingen het meest gemeld: uitslag, oedeem, hoofdpijn, duizeligheid, asthenie, misselijkheid, braken en diarree. Andere bijwerkingen die werden gemeld waren: epileptische aanval, ataxie, dyspneu, abdominale pijn, paresthesie, urticaria en contact dermatitis.

In geval van accidentele orale inname dient ondersteunende therapie, indien nodig, parenterale vochten en elektrolyten, respiratoire ondersteuning (zuurstoftherapie en kunstmatige ademhaling indien nodig) en bloeddrukverhogende agentia indien klinisch relevante hypotensie aanwezig is, te omvatten. Zo snel mogelijk induceren van braken en/of maagspoeling, gevolgd door laxantia en andere routine anti-vergiftigingsmaatregelen, kan nodig zijn om verdere absorptie van het ingeslikte materiaal te vermijden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige dermatologica, ATC-code: D11AX22

Werkingsmechanisme

Ivermectine behoort tot de klasse van de avermectines. Avermectine heeft anti-inflammatoire eigenschappen door de lipopolysaccharide-geïnduceerde productie van inflammatoire cytokines te inhiberen. Anti-inflammatoire eigenschappen van cutaan ivermectine werd geobserveerd in diermodellen met huidinflammatie. Ivermectine veroorzaakt tevens de dood van parasieten, primair door selectief en met hoge affiniteit te binden aan glutamaatafhankelijke chloridekanalen, welke aanwezig zijn in ongewervelde zenuw- en spiercellen. Het werkingsmechanisme van Soolantra bij de behandeling van

inflammatoire laesies als gevolg van rosacea is niet gekend, maar kan gerelateerd zijn aan zowel de anti-inflammatoire effecten van ivermectine, als aan het doden van demodex mijten die een rol kunnen spelen bij inflammatie van de huid.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Soolantra eenmaal daags voor het slapen gaan aangebracht, werd geëvalueerd in de behandeling van inflammatoire laesies als gevolg van rosacea in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde klinische onderzoeken met identieke opzet. De onderzoeken werden uitgevoerd bij 1371 proefpersonen in de leeftijd van 18 jaar en ouder die gedurende 12 weken eenmaal daags werden behandeld met ofwel Soolantra ofwel placebo (vehiculum).

In totaal was 96% van de proefpersonen Kaukasisch en 67% was vrouw. Op basis van de vijfpunts Investigator Global Assessment (IGA) schaal was 79% van de proefpersonen geclassificeerd als “matig” (IGA = 3) en 21% als “ernstig” (IGA=4) op baseline.

De co-primaire eindpunten voor werkzaamheid waren in beide klinische onderzoeken de mate van succes gebaseerd op de IGA uitkomst (percentage van de proefpersonen “geen” of “bijna geen” op week 12 van het onderzoek) en absolute verandering in aantal inflammatoire laesies ten opzichte van de baseline. De IGA schaal wordt als volgt gedefinieerd:

Tabel 2: Investigator Global Assessment (IGA) schaal

Mate van ernst	Score	Klinische beschrijving
Geen	0	Geen inflammatoire laesies (papels/pustels), geen erytheem
Bijna geen	1	Zeer weinig, kleine laesies (papels/pustules), zeer mild erytheem
Mild	2	Een paar kleine laesies (papels/ pustels), mild erytheem
Matig	3	Verschillende kleine of grote laesies (papels/pustels), matig erytheem
Ernstig	4	Tallose kleine en/of grote laesies (papels/pustels), ernstig erytheem

De resultaten van beide klinische onderzoeken toonden aan dat eenmaal daags aanbrengen van Soolantra gedurende 12 weken statistisch superieur is ten opzichte van placebo voor wat betreft IGA mate van succes en absolute verandering in aantal inflammatoire laesies ($p < 0,001$, zie tabel 3 en figuur 1, figuur 2, figuur 3 en figuur 4).

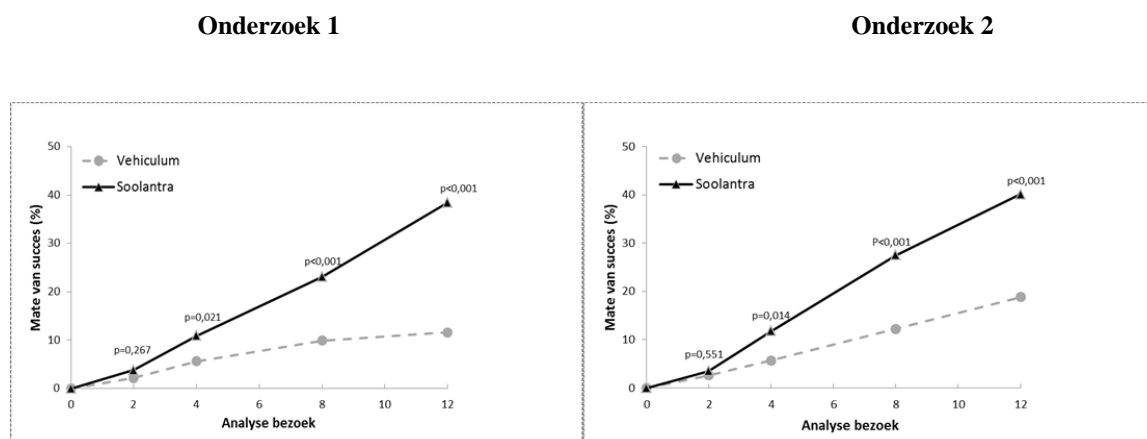
De volgende tabel en figuren tonen de uitkomsten voor werkzaamheid van beide onderzoeken.

Tabel 3: Werkzaamheid resultaten

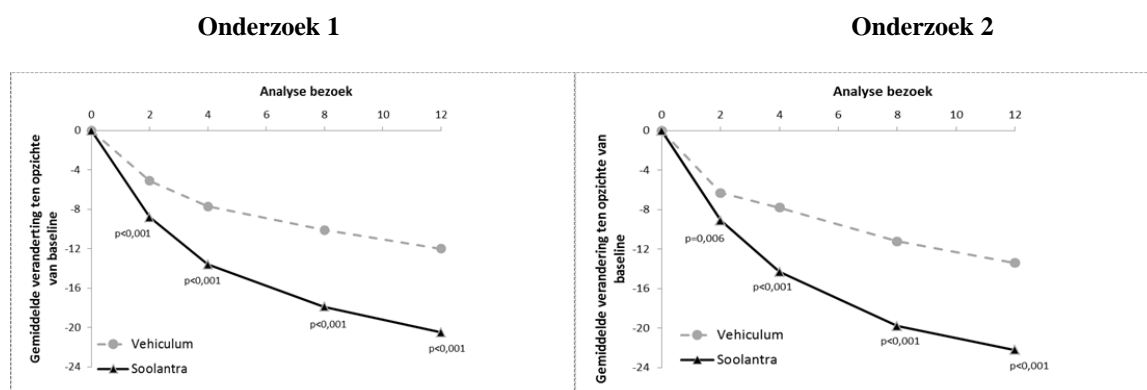
	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	Soolantra (N=451)	Vehiculum (N=232)	Soolantra (N=459)	Vehiculum (N=229)
Investigator Global Assessment				
Aantal (%) proefpersonen “geen” of “bijna geen” volgens IGA op week 12	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
Inflammatoire laesies				
Gemiddeld aantal inflammatoire laesies op baseline	31,0	30,5	33,3	32,2
Gemiddeld aantal inflammatoire laesies op week 12	10,6	18,5	11,0	18,8
Gemiddelde absolute verandering	-20,5	-12,0	-22,2	-13,4

(%verandering) in aantal inflammatoire laesies vanaf baseline tot op week 12	(-64,9)	(-41,6)	(-65,7)	(-43,4)
--	---------	---------	---------	---------

Figuur 1 en 2: IGA mate van succes gedurende de tijd (in weken)



Figuur 3 en 4: Gemiddelde absolute verandering in aantal inflammatoire laesies vanaf baseline gedurende de tijd (in weken)



Soolantra was statistisch gezien superieur ten opzichte van placebo op de co-primaire eindpunten voor werkzaamheid, met een tijd tot aanvang van de werkzaamheid van 4 weken behandeling ($p < 0,05$).

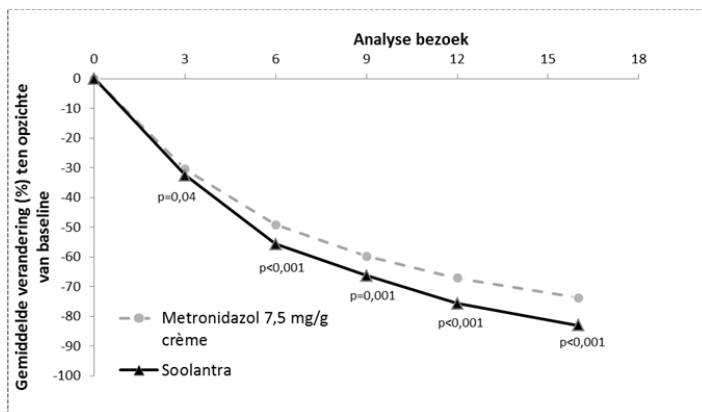
IGA werd ook beoordeeld gedurende de verlenging met 40 weken van de twee klinische onderzoeken en de percentages proefpersonen die werden behandeld met Soolantra en een IGA score van 0 of 1 behaalden, bleven stijgen tot en met week 52. De mate van succes (IGA=0 of 1) op week 52 was respectievelijk 71% en 76% in onderzoek 1 en 2.

De werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel bij de behandeling van inflammatoire laesies als gevolg van rosacea werden bestudeerd in een gerandomiseerd, onderzoeker-geblindeerd, actief-gecontroleerd klinisch onderzoek. Het onderzoek werd uitgevoerd met 962 proefpersonen van 18 jaar en ouder die gedurende 16 weken werden behandeld met ofwel eenmaal daags Soolantra ofwel tweemaal daags 7,5 mg/g metronidazol crème. Bij dit onderzoek was 99,7% van de proefpersonen Kaukasisch en

65,2% was vrouw; op basis van de IGA schaal werd 83,3% van de proefpersonen geïnclassificeerd als “matig” (IGA = 3) en 16,7% als “ernstig” (IGA=4) op baseline (zie figuur 5).

De onderzoeksresultaten toonden dat Soolantra statistisch superieur is ten opzichte van metronidazol 7,5 mg/g crème voor wat betreft het primaire eindpunt voor werkzaamheid (gemiddeld percentage verandering in aantal inflammatoire laesies) met een daling met 83,0% en 73,7% vanaf baseline tot na 16 weken van behandeling voor respectievelijk de ivermectine en metronidazol groep ($p < 0,001$). De meerwaarde van Soolantra bij week 16 werd bevestigd door de mate van succes gebaseerd op de IGA schaal en de absolute verandering in aantal inflammatoire laesies (secundaire eindpunten $p < 0,001$).

Figuur 5: Gemiddelde percentage verandering gedurende de tijd in weken



Ongeveer 300 proefpersonen met een leeftijd van 65 jaar en ouder werden behandeld met het geneesmiddel gedurende alle klinische studies. Er werden geen betekenisvolle verschillen voor wat betreft werkzaamheid en veiligheid waargenomen tussen ouderen en proefpersonen van 18 tot 65 jaar.

Het veiligheidsprofiel zoals beschreven in rubriek 4.8 bleef stabiel bij gebruik gedurende langetermijn, zoals waargenomen bij behandelingen tot een jaar.

Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Soolantra in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van papulopustuleuze rosacea (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van ivermectine vanuit Soolantra is in een klinisch onderzoek bij volwassen proefpersonen met ernstige papulopustuleuze rosacea bij maximaal gebruik geanalyseerd. Bij steady state (na 2 weken behandeling) waren de hoogste gemiddelde (\pm standaard deviatie) plasmaconcentraties ivermectine het hoogste binnen 10 ± 8 uur na applicatie (C_{max} : $2,1 \pm 1,0$ ng/ml range: 0,7 – 4,0 ng/ml) en de hoogste gemiddelde (\pm standaard deviatie) AUC_{0-24hr} was 36 ± 16 ng.u/ml (range: 14-75 ng.u/ml). Na twee weken behandelen waren plateauwaarden voor de systemische blootstelling aan ivermectine bereikt (steady state omstandigheden). Tijdens de langere behandelingsduur van de fase 3 onderzoeken waren de waarden voor systemische blootstelling aan ivermectine vergelijkbaar met die na twee weken behandelen. Bij steady state omstandigheden waren de waarden voor systemische blootstelling aan ivermectine (AUC_0

$_{24u}:36 \pm 16$ ng.u/ml) lager dan die die werden gemeten bij gezonde vrijwilligers die een enkele orale dosis van 6 mg ivermectine innamen ($AUC_{0-24u}:134 \pm 66$ ng.u/ml).

Distributie

Een *in vitro* studie toont aan dat ivermectine voor meer dan 99% wordt gebonden aan plasma eiwitten, voornamelijk aan humaan serum albumine. Er werd geen significante binding van ivermectine aan erythrocyten waargenomen.

Biotransformatie

In vitro studies, gebruik makend van humane lever microsomen en recombinante CYP450 enzymen, tonen aan dat ivermectine primair wordt gemetaboliseerd door CYP3A4.

In vitro studies tonen aan dat ivermectine geen inhibitor is van CYP450 iso-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 of 2E1. Ivermectine induceert geen CYP450 enzymexpressie (1A2, 2B6, 2C9 or 3A4) in humane levercellen.

Twee belangrijke metabolieten van ivermectine werden geïdentificeerd tijdens een klinisch farmacokinetisch onderzoek bij maximaal gebruik en werden geëvalueerd tijdens fase 2 klinische onderzoeken (3''-O-demethyl ivermectine en 4a-hydroxy ivermectine). Net zoals bij ivermectine bereikten de metabolieten steady state omstandigheden na 2 weken behandelen en werd gedurende 12 weken geen accumulatie in het plasma waargenomen. De systemische blootstelling aan de metabolieten (bepaald met C_{max} en AUC) bij steady state was veel lager dan die welke werd bereikt na orale toediening van ivermectine.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd was gemiddeld 6 dagen (gemiddelde: 145 uren, range 92-238 uren) bij patiënten die eenmaal daags werden behandeld met het cutaan aangebrachte geneesmiddel gedurende 28 dagen, in klinisch farmacokinetische studie bij maximaal gebruik. De eliminatie is absorptie-afhankelijk na topische behandeling met Soolantra. De farmacokinetiek van ivermectine is niet onderzocht bij patiënten met een nier- en leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Repeat-dose onderzoeken van 9 maanden waarbij 10 mg/g ivermectine cutaan werd aangebracht bij minipigs hebben geen toxische effecten of lokale toxiciteit aangetoond bij systemische blootstelling vergelijkbaar met klinische blootstelling.

Uit *in vitro* en *in vivo* onderzoeken is geen genotoxiciteit van ivermectine gebleken. Een twee jaar durende carcinogeniciteitsstudie waarbij 10 mg/g ivermectine topisch op muizen werd aangebracht toonde geen verhoogde incidentie van tumoren.

Onderzoeken naar reproductieve toxiciteit na orale toediening van ivermectine toonde teratogene effecten bij ratten (gespleten gehemelte) en konijnen (carpale vervormingen) bij hoge doseringen (blootstellingsmarge NOAEL is minimaal 70 keer groter in vergelijking met de klinische blootstelling).

Neonatale toxiciteit na orale toediening bij ratten was niet gerelateerd aan blootstelling *in utero*, maar door postnatale blootstelling via de moedermelk wat leidde tot hoge concentraties ivermectine in de hersenen en in het plasma van de nakomelingen. Van ivermectine 10 mg/g crème is aangetoond dat het huidirritatie, overgevoeligheid en lichtovergevoeligheid kan veroorzaken bij cavia's, maar het is niet fototoxisch.

Environmental Risk Assessment

Ivermectine is zeer toxisch voor ongewervelden en een risico is vastgesteld voor oppervlaktewater, grondwater en bodem. Zorg dient te worden betracht om verontreiniging van het milieu en in het bijzonder van water te voorkomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Isopropylpalmitaat
Carbomeer
Dimethicone
Dinatrium edetaat
Citroenzuur monohydraat
Cetyl alcohol
Stearyl alcohol
Macrogol cetostearyl ether
Sorbitan stearaat
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Fenoxyethanol
Propyleenglycol
Oleyl alcohol
Natriumhydroxide
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Twee jaar
Na eerste opening: binnen 6 maanden gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen (PE)/aluminium (Al)/polyethyleen (PE) gelamineerde witte plastic tubes met:
- Een witte kop van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) en een druk- en draaidop van polypropyleen (PP) bij de tubes van 15g, 30g, 45g of 60g;
- Een polypropyleen (PP) witte kop voor tubes van 2g (geen druk- en draaidop)

Verpakkingsgrootten: 1 tube van 2g, 15g, 30g, 45g of 60g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Risicobeperkende maatregelen moeten worden genomen om verontreiniging van water te voorkomen of te verminderen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galderma Benelux B.V.
Gravinnen van Nassauboulevard 91
4811 BN Breda
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Soolantra 10 mg/g crème is in Nederland in het register ingeschreven onder RVG 115310.
Soolantra 10 mg/g crème is in België in het register ingeschreven onder BE 472657.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning (België):	22 maart 2015
Datum van eerste verlening van de vergunning (Nederland):	4 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 27 maart 2019