

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СОЛАНТРА® (SOOLANTRA®)

Склад:

діюча речовина: ivermectin;

1 г крему містить івермектину 10 мг;

допоміжні речовини: гліцерин; ізопропілпальмітат; карбомерний сополімер тип В; диметикон 20 Cst; динатрію едетат; кислота лимонна, моногідрат; спирт цетиловий; спирт стеариловий; макроголу цетостеариловий ефір; сорбітанстеарат; метилпарагідроксибензоат (Е 218); пропілпарагідроксибензоат (Е 216); феноксіетанол; пропіленгліколь; спирт олеїловий; натрію гідроксид; вода очищена.

Лікарська форма. Крем.

Основні фізико-хімічні властивості: крем від білого до блідо-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Дерматологічні засоби. Інші дерматологічні препарати.

Код АТХ D11A X22.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Івермектин належить до класу авермектинів. Авермектини чинять протизапальну дію шляхом інгібування індукованої ліпополісахаридами продукції запальних цитокінів. Протизапальні властивості івермектину при застосуванні на шкіру спостерігали на тваринних моделях запалення шкіри. Івермектин також спричиняє загибель паразитів, в першу чергу, шляхом селективного зв'язування з високою спорідненістю (афінністю) з глутаматзалежними хлоридними каналами, які знаходяться у нервових і м'язових клітинах безхребетних тварин. Точний механізм дії крему Солантра® при лікуванні запальних уражень розацеа невідомий, але, можливо, він пов'язаний з протизапальною дією івермектину, а також із загибеллю кліща демодекса, який, як повідомлялося, був одним з факторів запалення шкіри.

Клінічна ефективність і безпека

У двох рандомізованих, подвійно сліпих, плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях, ідентичних за дизайном, вивчали лікування запальних уражень розацеа за допомогою крему Солантра[®], який наносили один раз на день перед сном. У дослідженні взяв участь 1 371 пацієнт віком від 18 років, під час дослідження наносили крем Солантра[®] або плацебо один раз на день щодня протягом 12 тижнів.

Загалом 96 % учасників були представниками європеїдної раси, 67 % – жінки. За 5-бальною шкалою Глобальної оцінки дослідником (Investigator Global Assessment (IGA)) на вихідному рівні ураження у 79 % учасників були оцінені як помірні (IGA = 3), а 21 % – як тяжкі (IGA = 4).

Супутніми первинними кінцевими точками ефективності в обох клінічних дослідженнях вважали частоту успішного лікування на основі оцінки за шкалою IGA (відсоток пацієнтів, оцінених як «чисті» або «майже чисті» на 12-му тижні дослідження) та показник абсолютних змін у кількості запальних уражень порівняно з вихідним рівнем. Шкала IGA заснована на визначеннях, поданих у таблиці 1.

Таблиця 1

Шкала глобальної оцінки дослідником (IGA)

Ступінь	Бал	Клінічний опис
Чистий	0	Запальні ураження відсутні, еритема відсутня.
Майже чистий	1	Зовсім мало маленьких папул/пустул, зовсім легка еритема.
Легкий	2	Поодинокі маленькі папули/пустули, легка еритема.
Помірний	3	Кілька маленьких або великих папул/пустул, помірна еритема.
Тяжкий	4	Чисельні маленькі і/або великі папули/пустули, тяжка еритема.

Результати обох клінічних досліджень продемонстрували, що крем Солантра[®] при нанесенні один раз на день щодня протягом 12 тижнів достовірно перевищував плацебо за частотою успішного лікування за шкалою IGA і за абсолютними змінами у кількості запальних уражень ($p < 0,001$, див. табл. 2).

Нижченаведена таблиця відображає показники ефективності, отримані в обох дослідженнях.

Таблиця 2

Результати за показниками ефективності

Параметри оцінки	Дослідження 1		Дослідження 2	
	Солантра [®] (N = 451)	Плацебо (N 232)	Солантра [®] (N = 459)	Плацебо (N 229)
Глобальна оцінка дослідником				
Кількість (%) учасників, оцінених як «чисті» або «майже чисті» на 12-му тижні	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)

Запальні ураження				
Середня кількість запальних уражень на вихідному рівні	31,0	30,5	33,3	32,2
Середня кількість запальних уражень на 12-му тижні	10,6	18,5	11,0	18,8
Середні абсолютні зміни (співвідношення у %) показника запальних уражень на 12-му тижні у порівнянні з вихідним рівнем	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)

Візит

Плацебо

Солантра®

Крем Солантра® достовірно перевищував крем-плацебо за супутніми первинними кінцевими точками ефективності, при цьому ефективність лікування почала відчуватися через 4 тижні ($p < 0,05$).

Шкалу IGA застосовували для оцінювання пацієнтів під час 40-тижневого продовження обох клінічних досліджень, і відсоток пацієнтів, яких лікували кремом Солантра® і які досягли 0 або 1 бала за шкалою IGA, продовжував зростати до 52-го тижня. Частота успіху (IGA = 0 або 1 бал) на 52-му тижні становила 71 % і 76 % у дослідженнях 1 і 2 відповідно.

Ефективність і безпеку цього лікарського засобу для лікування запальних уражень розацеа також вивчали у рандомізованому, сліпому для дослідників клінічному дослідженні з активним контролем. Дослідження проводили за участю 962 пацієнтів віком від 18 років, які протягом 16 тижнів отримували лікування кремом Солантра® один раз на день щодня або метронідазолом у формі крему 7,5 мг/г двічі на день щодня. У цьому дослідженні 99,7 % учасників були представниками європеїдної раси, 65,2 % – жінки; на вихідному рівні за шкалою IGA ураження у 83,3 % учасників були оцінені за шкалою IGA як помірні (IGA = 3), а в 16,7 % – як тяжкі (IGA = 4).

Результати цього дослідження продемонстрували, що крем Солантра® достовірно перевищував метронідазол у формі крему 7,5 мг/г за показниками первинної кінцевої точки ефективності (середній відсоток змін показника запальних уражень): через 16 тижнів лікування відзначали зниження цього показника у порівнянні з вихідним рівнем у 83,0 % і 73,7 % пацієнтів у групах івермектину і метронідазолу відповідно ($p < 0,001$). Перевагу крему Солантра® через 16 тижнів було також підтверджено показниками частоти успішного лікування за шкалою IGA, а також абсолютними змінами показника запальних уражень (вторинні кінцеві точки; $p < 0,001$).

Загалом приблизно 300 учасників віком від 65 років взяли участь у всіх клінічних дослідженнях цього лікарського засобу. Значущих розбіжностей у профілі ефективності і безпеки між пацієнтами літнього віку і учасниками віком від 18 до 65 років не спостерігали.

Профіль безпеки, описаний у розділі «Побічні реакції», залишався стабільним за умов довгострокового застосування, що спостерігалось під час тривалих курсів лікування протягом до одного року.

Лікування івермектином у комбінації з доксицикліном у формі капсул із модифікованим

вивільненням по 40 мг.

У клінічному дослідженні ANSWER оцінювали відносну ефективність препарату Солантра (IVM) у поєднанні з доксицикліном у формі капсул із модифікованим вивільненням по 40 мг (DMR) порівняно з IVM плюс плацебо (PBO) у лікуванні тяжкої форми розацеа. Це було 12-тижневе, рандомізоване, сліпе, контрольоване дослідження з паралельними групами за участю 273 суб'єктів чоловічої та жіночої статі віком ≥ 18 років із 20–70 запальними ураженнями (папулами та пустулами) обличчя та балом IGA = 4.

Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна кількості запальних уражень на 12-му тижні у відсотках від вихідного рівня. Значно більший середній відсоток зменшення кількості запальних уражень спостерігався у пацієнтів групи IVM DMR порівняно з пацієнтами групи IVM PBO (середнє $\pm$ стандартне відхилення: $-80,29 \pm 21,65$ % проти $-73,56 \pm 30,52$ %; $p = 0,032$).

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від обов'язкового надання результатів досліджень крему Солантра® у всіх підгрупах педіатричної популяції з папульозно-пустульозною формою розацеа.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Всмоктування івермектину з крему Солантра® оцінювали у клінічному дослідженні у дорослих учасників з тяжкою папульозно-пустульозною формою розацеа за умов максимально активного застосування. У рівноважному стані (через 2 тижні лікування) найвища середня концентрація івермектину у плазмі крові ($\pm$ середнє відхилення) досягалася протягом 10 ± 8 годин після застосування дози ($C_{\max}$ $2,1 \pm 1,0$ нг/мл, діапазон 0,7–4,0 нг/мл), а найвища середня ($\pm$ середнє відхилення) $AUC_{0-24\text{год}}$ становила 36 ± 16 нг.год/мл (діапазон: 14–75 нг.год/мл). Через два тижні лікування рівень системної експозиції івермектину досягав плато (в умовах рівноважного стану). Протягом найбільш тривалих курсів лікування в рамках досліджень фази 3 рівень системної експозиції івермектину був схожим на той, що спостерігався після двох тижнів лікування. В умовах рівноважного стану рівень системної експозиції івермектину ($AUC_{0-24\text{год}}$ 36 ± 16 нг.год/мл) був нижчим за рівень експозиції після одноразової пероральної дози івермектину 6 мг у здорових добровольців ($AUC_{0-24\text{год}}$ 134 ± 66 нг.год/мл).

Розподіл

У дослідженні *in vitro* було продемонстровано, що івермектин більш ніж на 99 % зв'язується з білками плазми, перш за все – з сироватковим альбуміном людини. Суттєвого зв'язування івермектину з еритроцитами не спостерігалося.

Метаболізм

У дослідженнях *in vitro* із застосуванням печінкових мікросом людини і рекомбінантних ферментів CYP450 було продемонстровано, що івермектин метаболізується, головним чином, ферментами CYP3A4.

У дослідженнях *in vitro* було встановлено, що івермектин не блокує ізоферменти 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 і 2E1 цитохрому P450. У культурах гепатоцитів людини івермектин не індукуює експресію ферментів CYP450 (1A2, 2B6, 2C9 і 3A4).

У клінічному фармакокінетичному дослідженні із максимальним застосуванням івермектину були виявлені два основних метаболіти, які вивчалися далі під час клінічних досліджень фази 2 (3''-О-диметилівермектин і 4а-гідроксіївермектин). Як і вихідна сполука, метаболіти досягали рівноважного стану через 2 тижні лікування, при цьому ознак накопичення не спостерігали протягом 12 тижнів. Крім того, системна експозиція метаболітів (розрахована за допомогою $C_{\max}$ і AUC), яка досягалася у рівноважному стані, була значно меншою, ніж після перорального застосування івермектину.

Виведення

У клінічному фармакокінетичному дослідженні із максимальним застосуванням івермектину у пацієнтів, які наносили лікарський засіб на шкіру один раз на день протягом 28 днів, термінальний період напіввиведення становив в середньому 6 днів (середнє значення – 145 годин, діапазон 92–238 годин). Виведення після місцевого застосування крему Солантра® залежить від адсорбції. Фармакокінетика івермектину у пацієнтів з нирковою і печінковою недостатністю не вивчалася.

Доклінічні дані з безпеки

У дослідженнях повторного застосування на тваринах протягом періоду до 9 місяців із нанесенням на шкіру крему івермектину 10 мг/г токсичні ефекти або прояви місцевої токсичності при системній експозиції на рівні, який спостерігається при клінічному застосуванні, були відсутні.

В експериментах *in vitro* та *in vivo* івермектин не продемонстрував генотоксичного впливу. У дворічному дослідженні канцерогенності при нанесенні крему івермектину 10 мг/г на шкіру тварин підвищена частота розвитку пухлин не спостерігалася.

У дослідженнях токсичного впливу на репродуктивну функцію після перорального введення івермектину було виявлено тератогенну дію у щурів (вовча паща) і кролів (викривлення зап'ястка) при застосуванні у високих дозах (межа експозиції до досягнення NOAEL була щонайменше в 70 разів вищою за показники при клінічному застосуванні).

Неонатальна токсичність у дослідженнях при пероральному застосуванні у тварин була пов'язана не з експозицією *in utero*, а з постнатальною експозицією через грудне молоко, яка призводила до високих концентрацій івермектину у тканинах головного мозку і у плазмі приплоду. Крем івермектину 10 мг/г спричиняв у тварин подразнення шкіри, сенсibiliзацію і фотосенсибилізацію, але не спричиняв фототоксичних ефектів.

Оцінка екологічного ризику (OEP)

Івермектин є дуже токсичною речовиною для безхребетних тварин, також виявлено ризик для водного середовища, осадових порід і наземного середовища. Слід дотримуватися відповідних заходів безпеки для попередження забруднення навколишнього середовища, особливо водного середовища.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для місцевого лікування запальних уражень, причиною яких є розацеа (папульозно-

пустульозна форма), у дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження лікарської взаємодії не проводилися.

Одночасне застосування крему Солантра® з іншими лікарськими засобами для місцевого або системного лікування розацеа не вивчалось.

Дослідження *in vitro* показали, що івермектин метаболізується переважно ферментом CYP3A4. Отже, івермектин слід з обережністю застосовувати одночасно з потужними інгібіторами CYP3A4, оскільки експозиція речовини у плазмі крові може значуще підвищуватися.

Особливості застосування.

У пацієнтів можливе тимчасове загострення розацеа внаслідок загибелі кліщів роду *Demodex*, яке зазвичай минає протягом 1 тижня при продовженні лікування.

У разі погіршення стану пацієнта до важкого ступеня з розвитком вираженої шкірної реакції лікування необхідно припинити.

Дія крему Солантра® у пацієнтів з порушенням функції нирок чи печінки не вивчалася.

Цей лікарський засіб містить:

- цетиловий спирт і стеариловий спирт, які можуть спричинити місцеві реакції на шкірі (наприклад контактний дерматит);
- метилпарагідроксибензоат (Е 218) і пропілпарагідроксибензоат (Е 216), які можуть спричинити алергічні реакції (можливо, відстрочені);
- пропіленгліколь, який може спричинити подразнення шкіри.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Щодо місцевого застосування івермектину вагітним жінкам відомості відсутні або обмежені. Дослідження токсичної дії на репродуктивну функцію при пероральному застосуванні івермектину продемонстрували, що івермектин виявляє тератогенний ефект у тварин, однак через низьку системну експозицію речовини після місцевого застосування у рекомендованому дозуванні ймовірність ураження ембріонів людини є невеликою. Крем Солантра® не

рекомендується застосовувати під час вагітності.

Годування груддю

Після перорального застосування івермектин у низькій концентрації виділяється у грудне молоко людини. Екскрецію у грудне молоко людини після місцевого застосування не вивчали. Наявні фармакокінетичні/токсикологічні дані щодо тварин також вказують на екскрецію івермектину у грудне молоко. Ризик для немовляти під час годування груддю виключати не можна. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або відміни/відмови від лікування кремом Солантра[®], зваживши користь від годування груддю для дитини і користь від лікування для жінки.

Репродуктивна функція

Відомості про вплив івермектину на репродуктивну функцію людини відсутні. У тварин вплив на спарювання або фертильність на фоні лікування івермектином відсутній.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Крем Солантра[®] не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Лікарський засіб наносити 1 раз на добу щоденно протягом усього курсу лікування, але не довше 4 місяців. Курс лікування можна повторювати.

Крем Солантра[®] можна застосовувати як монотерапію та в складі комбінованого лікування.

За відсутності покращень через 3 місяці лікування слід припинити.

Окремі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Коригувати дозування не потрібно.

Порушення функції печінки

З обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Пацієнти літнього віку

Для геріатричної популяції пацієнтів коригувати дозування не потрібно.

Спосіб застосування

Крем Солантра® застосовують тільки на шкіру обличчя.

Нанести на шкіру невелику кількість лікарського засобу (розміром з горошину) на кожную з п'яти ділянок обличчя: лоб, підборіддя, ніс і обидві щоки. Розподілити лікарський засіб тонким шаром по шкірі всього обличчя, уникаючи зони очей, губ та слизових оболонок.

Після нанесення цього лікарського засобу слід вимити руки.

Косметику можна наносити тільки після того, як крем висохне.

Діти.

Безпека і ефективність застосування крему Солантра® дітям (віком до 18 років) не вивчалися. Дані відсутні.

Передозування.

Про випадки передозування крему Солантра® не повідомлялося.

При випадковому або значному контакті людини з невідомими кількостями ветеринарних препаратів івермектину, при ковтанні, вдиханні, ін'єкції або впливі на поверхні тіла найчастіше повідомлялося про такі побічні ефекти: висип, набряк, головний біль, запаморочення, астенія, нудота, блювання та діарея. Інші побічні реакції, про які повідомлялося, включають: судоми, атаксію, задишку, біль у животі, парестезії, кропив'янку та контактний дерматит.

У разі випадкового проковтування лікарського засобу проводять підтримуючу терапію, яка, за показаннями, може включати парентеральне введення рідини і електролітів, дихальну підтримку (у разі необхідності, кисень і механічна вентиляція), а також вазопресорні препарати за наявності клінічно значущої гіпотензії. У разі необхідності для попередження всмоктування проковтнутої речовини якомога швидше штучно викликають блювання і/або проводять промивання шлунка, застосовують проносні засоби та вживають інших заходів, типових при отруєннях.

Побічні реакції.

Найбільш часто повідомляли про такі побічні реакції, як відчуття печіння на шкірі, подразнення шкіри, свербіж та сухість шкіри. Частота виникнення цих реакцій становила $\leq 1\%$ від кількості пацієнтів, які застосовували цей лікарський засіб під час клінічних досліджень.

Зазвичай ці побічні реакції мають легкий або помірний ступінь тяжкості і, як правило, зменшуються при продовженні лікування.

Клінічно значущої різниці в профілі безпеки при застосуванні цього лікарського засобу у пацієнтів віком 18–65 років та пацієнтів віком понад 65 років не спостерігалось.

Побічні реакції, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях, класифіковані за класами систем органів та частотою їх виникнення за такими категоріями: дуже часто

($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути встановлена за наявними даними) (див. табл. 3).

Таблиця 3

Побічні реакції

Клас систем органів	Частота	Побічні реакції
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Відчуття печіння на шкірі
	Нечасто	Подразнення шкіри, свербіж, сухість шкіри, загострення розацеа*
	Частота невідома	Еритема, контактний дерматит (алергічний або внаслідок подразнення), набряк обличчя
Лабораторні дослідження	Частота невідома	Підвищення рівня трансаміназ*

* Дані, отримані у післяреєстраційний період.

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

2 роки.

Після першого розкриття туби препарат придатний до застосування протягом 6 місяців.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 г у тубі; по одній тубі в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ЗІ Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція.