

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Soolantra 10 mg/g crema

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo de crema contiene 10 mg de ivermectina.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Un gramo de crema contiene 35 mg de alcohol cetílico, 25 mg de alcohol estearílico, 2 mg de parahidroxibenzoato de metilo(E218), 1 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E216) y 20 mg de propilenglicol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

Crema hidrófila de color blanco a amarillo pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Soolantra está indicada para el tratamiento tópico de lesiones inflamatorias de la rosácea (papulopustular) en pacientes adultos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Aplicar una vez al día, durante un máximo de 4 meses. Soolantra se debe aplicar diariamente durante todo el período de tratamiento. Puede repetirse el curso del tratamiento. Puede aplicarse como monoterapia o como parte de un tratamiento combinado (ver sección 5.1.),

En caso de que no hubiera mejoría después de 3 meses, deberá suspenderse el tratamiento.

##### *Poblaciones especiales*

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario ningún ajuste de dosis.

##### *Insuficiencia hepática*

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ningún ajuste de dosis en la población geriátrica (ver sección 4.8).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Soolantra en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Solo uso cutáneo.

Aplicación cutánea de una pequeña cantidad de medicamento del tamaño de un guisante, en cada una de las cinco zonas de la cara: frente, barbilla, nariz, y ambas mejillas. El medicamento se debe extender como una fina capa en toda la cara, evitando los ojos, labios y mucosa.

Soolantra se debe aplicar únicamente en la cara.

Se deben lavar las manos inmediatamente después de la aplicación del medicamento.

Se pueden aplicar cosméticos una vez que se haya secado Soolantra.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los pacientes pueden experimentar un agravamiento transitorio de la rosácea, que generalmente se resuelve después de la primera semana de tratamiento continuado como se podría esperar debido a una reacción a los ácaros Demodex (que se están muriendo).

En caso de empeoramiento severo con una fuerte reacción dérmica, el tratamiento debe suspenderse.

Soolantra no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Este medicamento contiene:

- Alcohol cetílico y alcohol estearílico que pueden causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto).
  - Parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216) que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- y propilenglicol que puede producir irritación de la piel.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones (ver sección 5.2 Biotransformación).

Estudios *in vitro* han demostrado que la ivermectina se metaboliza principalmente por el CYP3A4. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se administre ivermectina concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4, ya que la exposición plasmática puede verse significativamente aumentada.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos disponibles, o bien los existentes son muy limitados, sobre el uso tópico de ivermectina en mujeres embarazadas. Estudios de toxicidad reproductiva han demostrado que la ivermectina es teratogénica en ratas y conejos (ver sección 5.3), sin embargo, dada la baja exposición sistémica tras la administración tópica del producto en la posología recomendada, la preocupación de seguridad para un feto humano es baja. Soolantra no está recomendado durante el embarazo.

## Lactancia

Tras la administración oral, la ivermectina se excreta por la leche materna en bajas concentraciones. No se ha evaluado la excreción en la leche humana tras la administración tópica. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles en animales también han demostrado excreción de la ivermectina en la leche. No puede excluirse el riesgo en un lactante. Deberá tomarse una decisión en cuanto a interrumpir la lactancia materna o interrumpir/ abstenerse del tratamiento con Soolantra, teniendo en cuenta el beneficio de la leche materna para el bebé y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de la ivermectina en la fertilidad humana. En ratas, no hubo efecto en el apareamiento ni en la fertilidad con el tratamiento con ivermectina.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Soolantra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son sensación ardor en la piel, irritación de la piel, prurito y sequedad de la piel, todas ellas tuvieron lugar en el 1%, o menos, de los pacientes tratados con en estudios clínicos.

Normalmente, son de intensidad de leve a moderada y, por lo general, no precisan de la suspensión del tratamiento. No se observaron diferencias significativas en los perfiles de seguridad entre la población de 18 a 65 años de edad y sujetos de edad avanzada ( $\geq 65$  años).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según el Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y se notificaron en estudios clínicos de Soolantroa (ver Tabla 1).

**Tabla 1 – Reacciones adversas**

<u>Clasificación por Órganos y Sistema</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Sensación de ardor en la piel
	Poco frecuentes	Irritación cutánea, prurito, sequedad cutánea Agravamiento de la rosácea*
	Frecuencia no conocida	Eritema Dermatitis de contacto (alérgica o irritante) Hinchazón de cara
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Aumento de las transaminasas*

\*Reacción adversa reportada a partir de los datos post-comercialización

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis con el uso cutáneo de Soolantra.

En exposiciones accidentales o significativas a cantidades desconocidas de las formulaciones veterinarias de ivermectina en humanos, ya sea por ingestión, inhalación, inyección o exposición a superficies corporales, los siguientes efectos adversos han sido notificados más frecuentemente: erupción, edema, dolor de cabeza, mareos, astenia, náuseas, vómitos, y diarrea. Otros efectos adversos notificados incluyen: convulsiones, ataxia, disnea, dolor abdominal, parestesia, urticaria y dermatitis de contacto.

En caso de ingestión accidental, la terapia de apoyo, si estuviera indicada, deberá incluir líquidos parenterales y electrolitos, apoyo respiratorio (oxígeno y ventilación mecánica si fuera necesario) y agentes vasopresores, si estuviera presente una hipotensión clínicamente significativa. Podría estar indicada la inducción de la emesis y /o lavado gástrico lo antes posible, seguida de purgantes y otras medidas de rutina contra el veneno, si fuera necesario para evitar la absorción de material ingerido.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otras preparaciones dermatológicas, otros dermatológicos. Código ATC: D11AX22

##### Mecanismo de acción

La ivermectina es miembro de la clase avermectina. avermectina presenta un efecto antiinflamatorio inhibiendo la producción de citoquinas inflamatorias mediada por lipopolisacáridos.. Se han observado propiedades antiinflamatorias de la ivermectina cutánea en modelos animales de inflamación de la piel. La ivermectina también causa la muerte de parásitos, principalmente mediante la unión selectiva y con alta afinidad a los canales de cloro glutamato, que se producen en las células nerviosas y musculares de los invertebrados. El mecanismo de acción de Soolantra para tratar las lesiones inflamatorias de la rosácea es desconocido, pero puede estar ligado a los efectos antiinflamatorios de la ivermectina, así como causar la muerte de los ácaros Demodex, que se han considerado como un factor de inflamación de la piel.

##### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Soolantra en el tratamiento de las lesiones inflamatorias de la rosácea aplicado una vez al día, al acostarse, se ha demostrado en dos ensayos clínicos aleatorizados ciegos controlados con vehículo, con un diseño idéntico. Los estudios se llevaron a cabo en 1.371 sujetos desde los 18 años de edad que fueron tratados una vez al día durante 12 semanas, con Soolantra o con vehículo.

En general, el 96% de los sujetos eran Caucásicos y el 67% mujeres. Usando la escala de 5 puntos de Evaluación Global del Investigador (IGA), el 79% de los sujetos fueron puntuados como moderados (IGA=3) y el 21% como graves (IGA= 4) al inicio del estudio.

Los criterios de valoración de eficacia co-primarios en ambos estudios clínicos fueron la tasa de éxito basada en el resultado IGA (porcentaje de sujetos “curados” y “casi curados” en la semana 12 del estudio) y el cambio absoluto desde el momento basal en el recuento de lesiones inflamatorias. La escala IGA se basa en las siguientes definiciones:

**Tabla 2: Escala de Evaluación Global del Investigador (IGA)**

<b>Grado</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Descripción clínica</b>
Curado	0	Sin presencia de lesiones inflamatorias, ni eritema
Casi curado	1	Presencia de muy pocas y pequeñas pápulas/ pústulas y eritema muy leve
Leve	2	Pocas y pequeñas pápulas/ pústulas, eritema leve
Moderado	3	Varias, pequeñas o grandes, pápulas/ pústulas, eritema moderado
Grave	4	Numerosas, pequeñas o grandes, pápulas/ pústulas, eritema grave

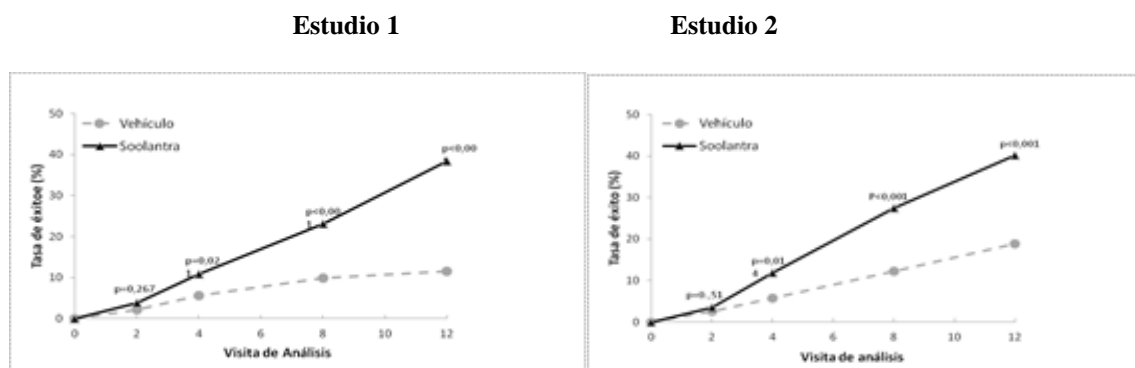
Los resultados de ambos estudios clínicos demostraron que Soolantra aplicada una vez al día durante 12 semanas fue estadísticamente superior al vehículo crema en términos de tasa de éxito IGA y de cambio absoluto en el recuento de lesiones inflamatorias ( $p < 0,001$ , ver tabla 3 y Figura 1, Figura 2, Figura 3 y Figura 4).

La siguiente tabla y figuras presentan los resultados de eficacia de ambos estudios.

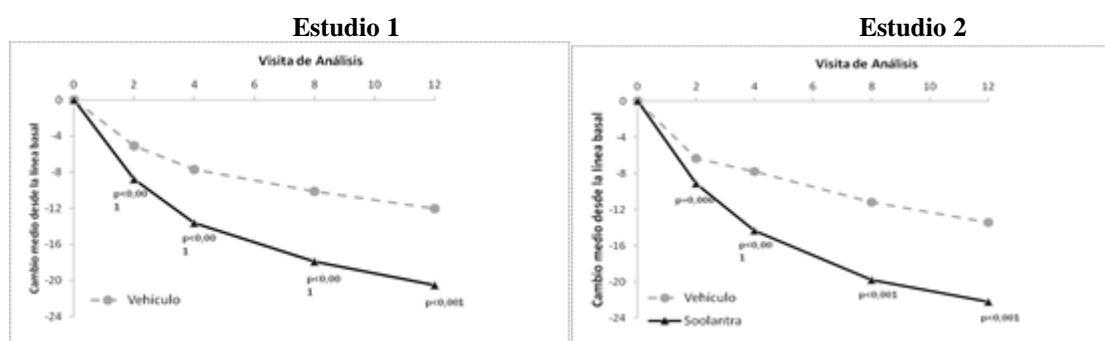
**Tabla 3: Resultados de Eficacia**

	<b>Estudio 1</b>		<b>Estudio2</b>	
	<b>Soolantra (N=451)</b>	<b>Vehículo (N=232)</b>	<b>Soolantra (N=459)</b>	<b>Vehículo (N=229)</b>
<b>Evaluación Global del Investigador</b>				
Número (%) de Sujetos Curados o Casi curados en la IGA la semana 12	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
<b>Lesiones Inflamatorias</b>				
Recuento medio de lesiones inflamatorias al inicio del estudio	31,0	30,5	33,3	32,2
Recuento medio de lesiones inflamatorias a la semana 12	10,6	18,5	11,0	18,8
Cambio Absoluto Medio (% Cambio) en el recuento de lesiones inflamatorias desde el inicio del estudio hasta la semana 12	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)

**Figuras 1 y 2: Tasas de Éxito IGA en el Tiempo, en semanas**



**Figuras 3 y 4: Cambio Absoluto Medio en el Recuento de Lesiones Inflamatorias desde el comienzo del estudio en el tiempo, en semanas**

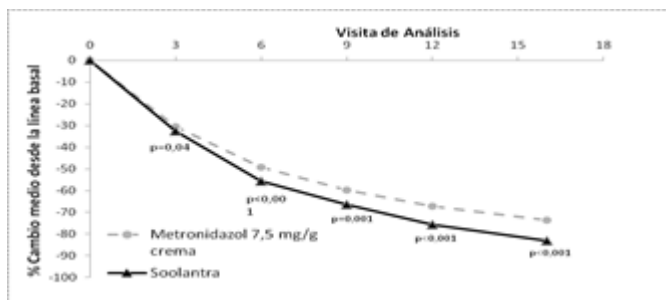


Soolantra fue estadísticamente superior al vehículo crema en las variables de eficacia co-primarias, con un tiempo de 4 semanas de tratamiento para el comienzo de la eficacia ( $p < 0,05$ ).

Se evaluó la IGA durante las 40 semanas que duraron los dos estudios clínicos y los porcentajes de sujetos tratados con Soolantra que alcanzaban una puntuación IGA de 0 o 1 continuó aumentando hasta la semana 52. La Tasa de Éxito (IGA=0 o 1) a la Semana 52 fue 71% y 76% en los Estudios 1 y 2, respectivamente.

La eficacia y seguridad del medicamento en el tratamiento de las lesiones inflamatorias de la rosácea fueron también evaluadas en un estudio aleatorizado, con investigador ciego, y control del activo. El estudio se realizó en 962 sujetos a partir de 18 años de edad, que fueron tratados durante 16 semanas con Soolantra una vez al día, o con Metronidazol 7,5 mg/g crema dos veces al día. En este estudio, el 99,7% de los sujetos fueron Caucásicos y el 65,2% mujeres; en la escala IGA, el 83,3% de los sujetos fueron puntuados como moderados (IGA=3) y el 16,7% como graves (IGA=4) a nivel basal (ver figura 5). Los resultados del estudio demostraron que Soolantra fue estadísticamente superior a Metronidazol 7,5 mg/g crema en la variable de eficacia primaria (Cambio Porcentual Medio en los Recuentos de Lesiones Inflamatorias) con una reducción de 83,0% y 73,7% desde el comienzo del estudio hasta después de 16 semanas de tratamiento para los grupos de ivermectina y de metronidazol respectivamente ( $p < 0,001$ ). La superioridad de Soolantra a la Semana 16 fue confirmada con la Tasa de Éxito basada en IGA y en el Cambio Absoluto Medio en los Recuentos de Lesiones Inflamatorias (criterios de valoración secundarios) ( $p < 0,001$ ).

**Figura 5:**  
**Cambio porcentual medio en el tiempo, en semanas**



Aproximadamente 300 sujetos de 65 años o más, y mayores fueron tratados con el medicamento durante todos los ensayos clínicos. No se observaron diferencias significativas en el perfil de eficacia y seguridad entre los sujetos de edad avanzada y los sujetos con edades comprendidas entre 18 y 65 años.

El perfil de seguridad, conforme se describe en la sección 4.8, se mantuvo estable en condiciones de uso a largo plazo, tal y como se observó en los tratamientos a largo plazo de hasta un año.

Tratamiento con ivermectina más doxiciclina 40 mg cápsulas de liberación modificada.

El estudio ANSWER evaluó la eficacia relativa de Soolantra (IVM) en combinación con doxiciclina 40 mg cápsulas de liberación modificada (DLM) vs IVM más placebo de DLM (PBO) en el tratamiento de la rosácea severa. Se trata de un estudio de 12 semanas, aleatorizado, ciego para el investigador, controlado y de grupos paralelos, con 273 sujetos de ambos sexos  $\geq 18$  años con 20-70 lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) en la cara y con una puntuación inicial de 4 en la Evaluación Global del investigador (IGA).

La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual con respecto al estado inicial en el recuento de las lesiones inflamatorias en la semana 12. Se observó una reducción porcentual media en el recuento de lesiones inflamatorias significativamente superior para IVM + DLM en comparación con IVM + PBO (media  $\pm$  desviación estándar:  $-80,29 \pm 21,65\%$  frente a  $-73,56 \pm 30,52\%$ ;  $p=0,032$ ).

### Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos clínicos realizados con Soolantra en todos y cada uno de los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la rosácea papulopustular (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La absorción de ivermectina de Soolantra se evaluó en un ensayo clínico en sujetos adultos con rosácea papulopustular grave, bajo condiciones de uso máximas. En el estado estacionario (después de 2 semanas de tratamiento), las concentraciones plasmáticas medias más elevadas ( $\pm$  desviación estándar) de ivermectina alcanzaron su máximo en el intervalo de  $10 \pm 8$  horas después de la dosis ( $C_{max}$ :  $2,1 \pm 1,0$  ng/mL intervalo: 0,7 - 4,0 ng/mL) y la media más alta ( $\pm$ desviación estándar) del  $AUC_{0-24hr}$  fue  $36 \pm 16$  ng.hr/mL (intervalo: 14-75ng.hr/mL). Los niveles de exposición sistémica a ivermectina alcanzaron una meseta a las dos semanas de tratamiento (condiciones de estado estacionario). En las duraciones de tratamiento más largas de los estudios en Fase 3, los niveles de exposición sistémica a ivermectina fueron



similares a los observados después de dos semanas de tratamiento. En condiciones de estado estacionario, los niveles de exposición sistémica a ivermectina ( $AUC_{0-24hr}:36 \pm 16 \text{ ng.hr/mL}$ ) fueron menores que los obtenidos después de una dosis oral única de 6 mg de ivermectina en voluntarios sanos ( $AUC_{0-24hr}:134 \pm 66 \text{ ng.hr/mL}$ ).

### Distribución

Un estudio *in vitro* demostró que la ivermectina se une a las proteínas plasmáticas en más del 99% y se une principalmente a la albúmina sérica humana. No se observó ninguna unión significativa de la ivermectina a los eritrocitos.

### Metabolismo o Biotransformación

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y las enzimas del citocromo P450 recombinantes han demostrado que la ivermectina se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4.

Los estudios *in vitro* demuestran que la ivermectina no inhibe las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 o 2E1 del CYP450. La ivermectina no induce la expresión de la enzima CYP450 (1A2, 2B6, 2C9 o 3A4) en hepatocitos humanos cultivados.

Se identificaron dos metabolitos principales de la ivermectina en la utilización máxima de estudio de farmacocinética clínica y se evaluaron durante la Fase 2 de los estudios clínicos (3''-O-demetil ivermectina e ivermectina-4a hidroxil). Al igual que el compuesto original, los metabolitos alcanzaron las condiciones de estado estacionario a las 2 semanas de tratamiento, sin evidencia de acumulación de hasta 12 semanas. Además, la exposición sistémica a los metabolitos (estimados mediante  $C_{max}$  y AUC) obtenidas en estado estacionario fueron mucho más bajas que las observadas tras la administración oral de ivermectina.

### Eliminación

El tiempo de vida media fue de 6 días (media: 145 horas, intervalo 92-238 horas) en pacientes que recibieron una aplicación cutánea diaria del medicamento durante 28 días, en la utilización máxima de estudio de farmacocinética clínica. La eliminación depende de la absorción después del tratamiento tópico con Soolantra. La farmacocinética de la ivermectina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Estudios a dosis repetidas de hasta 9 meses, a través de aplicación dérmica de ivermectina 10 mg/g crema en cerdos enanos, no mostraron efectos tóxicos, ni toxicidad local en los niveles de exposición sistémica, comparables a la exposición clínica.

La ivermectina no es genotóxica en una batería de pruebas *in vitro* e *in vivo*. Un estudio de carcinogenicidad de 2 años vía aplicación dérmica de ivermectina 10 mg/g crema en ratones, no mostró ningún aumento de la incidencia de tumores.

Estudios de toxicidad reproductiva después de la administración oral de ivermectina mostraron efectos teratogénicos en ratas (paladar hendido) y conejos (flexuras carpianas) a dosis elevadas (margen de exposición a NOAEL al menos 70 veces, comparado con la exposición clínica).

La toxicidad en estudios de vía oral en ratas no estuvo relacionada con la exposición intrauterina, sino con la exposición posnatal a través de la leche materna, lo que dio como resultado en niveles elevados de ivermectina en el cerebro y en el plasma de la descendencia.

Hay evidencia de que ivermectina 10 mg/g crema es irritante para la piel, sensibilizante y fotosensibilizante en las cobayas, pero no es fototóxica.

## Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

La ivermectina es muy tóxica para los invertebrados y se ha identificado riesgo para el medio acuático, los sedimentos y el compartimento terrestre. Se debe tener cuidado con el fin de evitar la contaminación del medio ambiente, en particular en los medios acuáticos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Glicerol  
Palmitato de isopropilo  
Carbomer  
Dimeticona  
Edetato de disodio  
Ácido cítrico monohidrato  
Alcohol cetílico  
Alcohol estearílico  
Éter cetoestearílico de macrogol  
Estearato de sorbitán  
Parahidroxibenzoato de metilo(E218)  
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)  
Fenoxietanol  
Propilenglicol  
Alcohol oleico  
Hidróxido sódico  
Agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

Una vez abierto, la crema debe utilizarse en 6 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Tubos blancos de plástico laminado de Polietileno (PE)/Aluminio (Al)/ Polietileno (PE) con: cuello de polietileno de alta densidad de color blanco (HDPE) y tapón de polipropileno (PP) de cierre a prueba de niños para los tubos de 15 g, 30 g, 45 g o 60 g. Tapón de polipropileno blanco (PP) para los tubos de 2 g (sin cierre a prueba de niños).

Tamaños de los envases: 1 tubo de 2 g, 15 g, 30g, 45 g o 60 g.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se deberán tomar medidas de mitigación con objeto de prevenir o reducir la contaminación, especialmente en el medio acuático.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Galderma, S.A.

Serrano Galvache, 56

28033 Madrid

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

79.911

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Mayo 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2020