

GALDERMA

SOOLANTRA[®]

ivermectina

CREME DERMATOLÓGICO

10 mg/g

Galderma Brasil Ltda.

GALDERMA

SOOLANTRA®

ivermectina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Creme contendo 10 mg/g de ivermectina, em bisnagas plásticas laminadas de 30 gramas.

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada g de creme contém:

Ivermectina 10,0 mg

Excipientes q.s.p. 1 g

Excipientes: glicerol, palmitato de isopropila, carbômer 1342, dimeticona, edetato dissódico, ácido cítrico monoidratado, álcool cetílico, álcool estearílico, cetomacrogol 1000, estearato de sorbitana, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, propilenoglicol, álcool oleílico, hidróxido de sódio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SOOLANTRA é indicado para o tratamento de lesões cutâneas inflamatórias da rosácea em pacientes adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A aplicação de SOOLANTRA creme uma vez por dia, ao deitar, foi avaliada no tratamento de lesões inflamatórias da rosácea, em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebos, idênticos no desenho do estudo. Os estudos foram realizados em 1371 indivíduos com 18 anos ou mais, tratados uma vez por dia durante 12 semanas com SOOLANTRA creme ou placebo¹.

No geral, 96% dos indivíduos eram caucasianos e 67% eram do sexo feminino. Usando a Avaliação Global do Investigador (IGA escala de gravidade de 5 pontos), 79% dos indivíduos foram classificados como rosácea moderada (IGA=3) e 21% classificados como graves (IGA=4) no início do estudo.

Os critérios primários de eficácia em ambos os estudos clínicos foram a taxa de sucesso baseada no resultado IGA (percentagem de indivíduos "sem lesões" e "quase sem lesões") e na variação absoluta da linha de base na contagem das lesões inflamatórias, na Semana 12 do estudo, em relação ao basal e ao placebo. A escala de IGA é baseada nas seguintes definições:

Tabela 1: Escala de Avaliação Global do Investigador (IGA)

Grau	Ponto	Descrição Clínica
Sem lesões	0	Não há lesões inflamatórias presentes, sem eritema
Quase sem lesões	1	Raras pápulas/pústulas pequenas, apresentando eritema muito leve
Leve	2	Poucas pápulas/pústulas pequenas, apresentando eritema leve

GALDERMA

Moderado	3	Várias pápulas/pústulas pequenas ou grandes, apresentando eritema moderado
Grave	4	Numerosas pápulas/pústulas pequenas e/ou grandes, apresentando eritema grave

Os resultados de ambos os estudos clínicos demonstraram que SOOLANTRA creme, aplicado uma vez por dia durante 12 semanas, foi estatisticamente mais eficaz do que o placebo, em termos de taxa de sucesso IGA e variação absoluta na contagem de lesões inflamatórias ($p < 0,001$)¹.

A tabela a seguir apresenta os resultados de eficácia de ambos os estudos.

Tabela 2: Resultados de eficácia

	Estudo 1		Estudo 2	
	Soolantra (N=451)	Placebo (N=232)	Soolantra (N=459)	Placebo (N=229)
Avaliação global				
Número (%) de indivíduos “sem lesões” ou “quase sem lesões” no IGA, na semana 12.	173 (38.4)	27 (11.6)	184 (40.1)	43 (18.8)
Lesões inflamatórias				
Contagem de lesões inflamatórias no início do estudo.	31.0	30.5	33.3	32.2
Contagem de lesões inflamatórias na semana 12.	10.6	18.5	11.0	18.8
Média absoluta de melhora (% variação) na contagem de lesões inflamatórias do início do estudo até semana 12.	-20.5 (-64.9)	-12.0 (-41.6)	-22.2 (-65.7)	-13.4 (-43.4)

SOOLANTRA foi estatisticamente superior ao placebo nos critérios de eficácia coprimárias a partir da 4ª semana de tratamento ($p < 0,05$).

IGA foi avaliada nas 40 semanas de duração dos dois estudos clínicos e as porcentagens de indivíduos tratados com SOOLANTRA que atingiram uma pontuação IGA de 0 ou 1 continuou aumentando até a Semana 52. A Taxa de Sucesso (IGA = 0 ou 1) na Semana 52 foi de 71% e 76% nos estudos 1 e 2, respectivamente.

A eficácia e segurança do medicamento no tratamento de lesões inflamatórias da rosácea também foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, investigador-cego, controlado com ativo. O estudo foi realizado em 962 indivíduos com 18 anos ou mais, que foram tratados por 16 semanas com SOOLANTRA uma vez por dia ou metronidazol 7,5 mg/g creme duas vezes ao dia².

GALDERMA

Neste estudo, 99,7% dos indivíduos eram brancos e 65,2% eram do sexo feminino; na escala de IGA, 83,3% dos indivíduos foram classificados com rosácea moderada (IGA = 3) e 16,7% classificados com rosácea grave (IGA = 4) no início do estudo. Os resultados do estudo demonstraram que SOOLANTRA foi estatisticamente mais eficaz do que metronidazol 7,5 mg/g creme (variação percentual de contagem das lesões inflamatórias) com uma redução de 83,0% e 73,7% do valor inicial após 16 semanas de tratamento para os grupos de ivermectina e metronidazol, respectivamente ($p < 0,001$). A superioridade de SOOLANTRA na Semana 16 foi confirmada pela Taxa de sucesso baseada em IGA e Alteração absoluta na contagem de lesões inflamatórias (endpoints secundários - $p < 0,001$).

1. Stein L. et al. - Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. - Journal of Drugs in Dermatology, 13(3):316-323, 2014.
2. Taieb A. et al. - Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial - British Journal of Dermatology, DOI: 10.1111/bjd.13408, Sep 2014.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: Ivermectina é um membro da classe das avermectinas e tem sido relatada por exercer efeitos anti-inflamatórios pela inibição da produção induzida por lipopolissacarídeo de citocinas inflamatórias. A propriedade anti-inflamatória da ivermectina cutânea também tem sido observada em modelos animais de inflamação da pele.

Efeitos farmacodinâmicos: Além da propriedade anti-inflamatória, a ivermectina também causa a morte de parasitas, principalmente através de ligação seletiva e com elevada afinidade a canais de cloreto controlados por glutamato, que ocorrem em células nervosas e musculares dos invertebrados. O mecanismo de ação de Soolantra creme, no tratamento de lesões inflamatórias da rosácea, pode estar ligado ao efeito anti-inflamatório da ivermectina, bem como a morte de ácaros *Demodex* que são relatados como um fator agravante da inflamação da pele.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: A absorção de ivermectina foi avaliada em um ensaio clínico em indivíduos adultos com rosácea papulopustulosa grave em condições de uso máximo. No estado estacionário (após 2 semanas de tratamento), a maior média (\pm desvio padrão) das concentrações plasmáticas de ivermectina ocorreu 10 \pm 8 horas após a administração ($C_{m\acute{a}x}$: 2,10 \pm 1,04 ng/ml, intervalo: 0,69-4,02 ng/mL) e a maior média (\pm desvio padrão) da AUC 0-24h foi de 36,14 \pm 15,56 ng.hr/mL (intervalo: 13,69-75,16 ng.hr / mL). Além disso, a avaliação da exposição sistêmica em durações de tratamento mais longos (estudos de fase III) evidenciaram que não houve acúmulo plasmático de ivermectina durante o período de 52 semanas de tratamento. Estes níveis obtidos sob condições de estado estacionário são mais baixos do que os observados após a administração oral de ivermectina (biodisponibilidade relativa de 16%).

Distribuição: Um estudo *in vitro* demonstrou que mais de 99% da ivermectina encontra-se ligada às proteínas plasmáticas e é principalmente ligada à albumina do soro humano. Nenhuma ligação significativa de ivermectina em eritrócitos foi observada.

Biotransformação (Metabolismo): Estudos *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos e enzimas recombinantes do CYP450 mostraram que a ivermectina é metabolizada principalmente pelo CYP3A4. Estudos *in vitro* mostram que a ivermectina não inibe asoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 ou 2E1 do CYP450. A

GALDERMA

ivermectina não induz a expressão das enzimas CYP450 (1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4), em cultura de hepatócitos humanos. Os dois principais metabolitos da ivermectina foram identificados em um estudo clínico farmacocinético de dose máxima e avaliados durante estudos clínicos de fase II (3''-O-demethyl ivermectin e 4a-hydroxy ivermectin). Da mesma forma que o composto original, os metabolitos atingiram o estado de equilíbrio em duas semanas de tratamento, com nenhuma evidência de acúmulo em até 12 semanas. Além disso, a exposição sistêmica aos metabolitos (estimado com $C_{\text{máx}}$ e AUC) obtidos no estado estacionário foram muito menores do que os observados após a administração oral de ivermectina.

Eliminação: A meia-vida média foi de 6 dias (média: 145 horas, intervalo: 92-238 horas) em pacientes que receberam uma aplicação cutânea do medicamento, uma vez por dia por 28 dias, no estudo de farmacocinética clínica na utilização máxima.

Dados de segurança pré-clínica: Estudos de 9 meses de duração com repetidas doses de ivermectina 10 mg/g administradas via dérmica em mini porcos não mostrou efeitos tóxicos ou toxicidade local, sendo os níveis sistêmicos de exposição comparáveis à exposição clínica.

A ivermectina não apresentou genotoxicidade em estudos *in vivo* e *in vitro*. Estudo de carcinogenicidade realizado através da administração dérmica de ivermectina creme 10 mg/g em camundongos por 2 anos não apresentou aumento na incidência de câncer.

Efeitos teratogênicos foram observados após administração via oral de altas doses de ivermectina em ratos (fenda palatina) e coelhos (deformidade em flexão do carpo); a exposição a que foram submetidos os animais foi de pelo menos 70 vezes a dose clínica, dose esta próxima à dose máxima em que não se observam efeitos adversos do fármaco (NOAEL).

O estudo de toxicidade neonatal realizado em ratos utilizando-se administração por via oral não acarretou exposição *in utero*, entretanto, foi demonstrada a exposição através do leite materno, resultando em níveis elevados de ivermectina no cérebro e plasma da prole.

Existem evidências de que a ivermectina creme 10 mg/g causa irritação de pele, sensibilização e fotosensibilização em cobaias, no entanto, não é fototóxica.

O estudo de fertilidade realizado em ratos machos e fêmeas, com administração de doses orais de ivermectina (0,1, 1 e 9 mg/kg/dia) apresentou prolongamento do período pré-coital na dose 9 mg/kg/dia, e não apresentou nenhum efeito relacionado ao acasalamento ou à fertilidade em doses ≤ 1 mg/kg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para pacientes menores de 18 anos de idade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

SOOLANTRA não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática; atenção deve ser dada no tratamento de tais pacientes.

SOOLANTRA contém metilparabeno e propilparabeno, que podem causar reações alérgicas (possivelmente tardias) e propilenoglicol, que pode causar irritação na pele.

SOOLANTRA contém álcool cetílico e álcool estearílico que podem causar reações cutâneas locais (por exemplo, dermatite de contato).

Os pacientes podem sofrer um agravamento transitório da rosácea, que geralmente desaparece dentro de uma semana com a continuação do tratamento, como seria de esperar devido a uma reação à morte dos ácaros *Demodex*.

Em caso de agravamento grave com uma forte reação dérmica, o tratamento deve ser interrompido.

GALDERMA

População pediátrica

SOOLANTRA não é recomendado em pacientes entre 2 e 12 anos de idade por razões de segurança. Não foi estabelecida a segurança e eficácia de SOOLANTRA creme em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Gravidez

A quantidade de dados é nula ou limitada sobre a utilização da ivermectina em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. SOOLANTRA não é recomendado durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Após a administração oral, a ivermectina é excretada no leite humano em baixas concentrações. A excreção no leite humano após administração tópica não foi avaliada. Dados farmacocinéticos/toxicológicos disponíveis em animais também demonstraram a excreção da ivermectina no leite. SOOLANTRA não deve ser usado durante a lactação.

Deve ser tomada a decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstinência da administração de SOOLANTRA, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

A quantidade de dados é nula ou limitada sobre o efeito da ivermectina na fertilidade. Em ratos, não houve efeito sobre o acasalamento ou a fertilidade com o tratamento com ivermectina.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

SOOLANTRA tem pouca influência ou nula sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de SOOLANTRA com outros medicamentos tópicos ou sistêmicos para o tratamento da rosácea não foi investigada.

Estudos *in vitro* demonstraram que a ivermectina é metabolizada principalmente pelo CYP3A4. Consequentemente, recomenda-se precaução nos casos em que a ivermectina é administrada concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4, uma vez que a exposição plasmática pode ser significativamente aumentada.

Estudos *in vitro* também demonstraram que SOOLANTRA, em concentrações terapêuticas, não inibe nem induz as enzimas do citocromo P450 (CYP450).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Este medicamento é válido por 24 meses a contar da sua data de fabricação. Após aberto, SOOLANTRA é válido por 6 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

SOOLANTRA é um creme de cor branca a amarela clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

GALDERMA

Posologia

Uma aplicação diária. O tratamento pode continuar enquanto persistirem as lesões, por até 12 semanas. Esse tratamento pode ser repetido, se necessário.

Caso não haja melhora após 3 meses, o tratamento deve ser descontinuado.

Apenas para uso dermatológico. Aplicação tópica de uma quantidade do tamanho de um grão de ervilha de medicamento para cada uma das cinco áreas do rosto: testa, queixo, nariz e cada bochecha. O medicamento deve ser espalhado em uma camada fina em toda a face, evitando os olhos, lábios e mucosas.

SOOLANTRA deve ser aplicado apenas no rosto. As mãos devem ser lavadas após a aplicação do medicamento. Cosméticos podem ser aplicados após o medicamento ter secado na pele.

População Pediátrica

SOOLANTRA é contraindicado para crianças menores de 2 anos de idade e não recomendado entre 2 e 12 anos de idade.

A segurança e eficácia de SOOLANTRA em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Método de administração

Aplicação tópica de uma quantidade do tamanho de um grão de ervilha de medicamento para cada uma das cinco áreas do rosto: testa, queixo, nariz e cada bochecha. O medicamento deve ser espalhado em uma camada fina em toda a face, evitando os olhos, lábios e mucosas.

Pacientes que apresentam lesões cutâneas inflamatórias da rosácea devem evitar o sol ou exposição UV excessiva, banhos quentes, sauna, banho de vapor, alimentos apimentados, bebidas alcoólicas ou bebidas quentes, como por exemplo café e chá. SOOLANTRA deve ser aplicado apenas no rosto.

As mãos devem ser lavadas após a aplicação do SOOLANTRA.

Cosméticos podem ser aplicados após o medicamento ter secado na pele.

Após SOOLANTRA secar, deve ser aplicado filtro solar com alto fator de proteção nas áreas tratadas que possam ser expostas ao sol, ou outros métodos de redução da exposição solar devem ser usados (por exemplo, chapéus, roupas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns (ou seja, $\geq 1\%$) relacionadas ao uso do medicamento são sensação de ardor na pele, irritação da pele, prurido e pele seca, que ocorrem em 1% ou menos dos pacientes tratados com o medicamento em ensaios clínicos.

Essas reações são geralmente transitórias, de gravidade moderada e geralmente diminuem quando o tratamento é continuado.

Não foram observadas diferenças significativas no perfil de segurança entre os indivíduos entre 18 e 65 anos e indivíduos com idade de 65 anos ou mais.

As reações adversas são classificadas por sistema de órgãos e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($> 1/1,000$ a $< 1/100$), raros ($> 1/10,000$, $< 1/1,000$), muito raros ($< 1/10,000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) e foram relatados com SOOLANTRA em estudos clínicos.

Tabela 3: Reações adversas

Classe do sistema	Frequência	Reações adversas
Doenças do tecido cutâneo e subcutâneo	Comum	Sensação de ardor na pele
	Incomum	Irritação na pele, prurido, pele seca, agravamento da rosácea*

GALDERMA

	Desconhecida*	Eritema, dermatite alérgica, dermatite de contato, edema da face.
Investigações	Desconhecida	Aumento da Transaminase*

*Reações adversas relatadas pós-comercialização

Atenção: este medicamento é uma nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há informações disponíveis sobre superdose em adultos com SOOLANTRA.

Em exposição acidental ou significativa à quantidades desconhecidas de formulações veterinárias de ivermectina em humanos, seja por ingestão, inalação, injeção ou exposição à superfícies do corpo, os seguintes efeitos adversos foram relatados com maior frequência: erupção cutânea, edema, dor de cabeça, tontura, astenia, náuseas, vômitos e diarreia. Outros efeitos adversos que foram relatados incluem: convulsões, ataxia, dispnéia, dor abdominal, parestesia, urticária e dermatite de contato.

Em caso de ingestão acidental, a terapia de suporte, se indicado, deve incluir fluidos parenterais e eletrólitos, assistência respiratória (oxigênio e ventilação mecânica, se necessário) e agentes hipertensores se hipotensão clinicamente significativa está presente. A indução do vômito e/ou lavagem gástrica, logo que possível, seguida por purgantes e outras medidas de anti-intoxicações de rotina podem ser indicados se necessário, de acordo com a avaliação médica, para prevenir a absorção de material ingerido.

Não foram relatados casos de superdosagem após o uso cutâneo de SOOLANTRA durante o programa de estudos clínicos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.2916.0205

Farm. Resp: Lícia Raduan - CRF-SP nº. 109.399

Importado e Registrado por:

Galderma Brasil Ltda.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 9

Condomínio Tech Town

13186-904 - Hortolândia – SP

CNPJ 00.317.372/0001-46

Fabricado por:

Laboratoires Galderma

Zone Industrielle de Montdésir

74540 Alby-sur-Chéran

França

GALDERMA

Atendimento ao Consumidor ☎ 0800-015-5552
sac@galderma.com

Venda sob prescrição médica.
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/04/2023.



GALDERMA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/01/2020	0206833/20-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2015	0334857/15-1	MEDICAMENTO NOVO – Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	20/01/2020	N.A.	VPS	Creme dermatológico 2g, 15g, 30g, 45g e 60g
21/01/2020	0207223/20-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	Creme dermatológico 30g
07/07/2022	4395477/22-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4. Contraindicações 7. Cuidados de Conservação Dizeres Legais	VPS	Creme dermatológico 30g
26/10/2022	4868279/22-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	8. Posologia e modo de usar	VPS	Creme dermatológico 30g
05/04/2023	Gerado no momento do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Conservação	VPS	Creme dermatológico 30g