

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rosesolute, 10 mg/g, krem

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram kremu zawiera 10 mg iwermektyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden gram kremu zawiera 35 mg alkoholu cetylowego, 25 mg alkoholu stearylowego, 2 mg metylu parahydroksybenzoesu (E218) i 1 mg propylu parahydroksybenzoesu (E216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem.

Biały do jasnożółtego, hydrofilowy krem.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rosesolute jest wskazany do stosowania w miejscowym leczeniu zmian zapalnych w trądziku różowatym (grudkowo-krostkowym) u pacjentów dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Rosesolute należy stosować raz na dobę przez okres do 4 miesięcy. Produkt leczniczy należy stosować codziennie w trakcie jednego cyklu leczenia. Cykl leczenia można powtórzyć. Produkt leczniczy może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1.)

W przypadku braku poprawy po 3 miesiącach należy przerwać leczenie.

*Szczególne populacje pacjentów*

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawek (patrz także punkt 4.4).

*Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz także punkt 4.4).

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku (patrz także punkt 4.8).

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności iwermektyny w postaci kremu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane na ten temat nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Podanie tylko na skórę.

Produkt leczniczy należy nanieść na skórę w ilości odpowiadającej ziarnku grochu w każdej z pięciu części twarzy: na czoło, podbródek, nos oraz na każdy policzek. Produkt leczniczy należy rozprowadzić cienką warstwą na całej twarzy, unikając oczu, warg i błony śluzowej.

Produkt leczniczy Rosesolute należy stosować tylko na skórę twarzy.

Po zastosowaniu produktu leczniczego należy umyć ręce.

Można nakładać kosmetyki po wyschnięciu produktu leczniczego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów może wystąpić przemijające zaostrzenie objawów trądziku różowatego, które zwykle ustępuje w ciągu 1 tygodnia leczenia, w związku z reakcją na śmierć roztoczy (*Demodex*). W przypadku ciężkiego pogorszenia objawów z silną reakcją skórną leczenie powinno zostać przerwane.

Kremu zawierającego iwermektynę 10 mg/g nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Ten produkt leczniczy zawiera:

- alkohol cetylowy i alkohol stearylowy, które mogą powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry);
- metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216), które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego);

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań interakcji (patrz punkt 5.2, podpunkt Metabolizm).

Badania *in vitro* wykazały, że iwermektyna jest metabolizowana głównie z udziałem CYP3A4. W związku z tym zaleca się ostrożność w przypadku podawania iwermektyny równocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ ekspozycja na produkt leczniczy w osoczu może ulegać istotnemu zwiększeniu.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące miejscowego stosowania iwermektyny u kobiet w okresie ciąży. Badania toksyczności reprodukcyjnej po podaniu doustnym wykazały, że iwermektyna ma działanie teratogenne u szczurów i królików (patrz punkt 5.3), jednak ze względu na małą ekspozycję ogólnoustrojową po miejscowym zastosowaniu produktu leczniczego zgodnie z proponowanym dawkowaniem nie przewiduje się istotnych zagrożeń dla płodu ludzkiego. Nie zaleca się stosowania kremu zawierającego iwermektynę w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Po podaniu doustnym iwermektyna przenika do mleka ludzkiego w niewielkich stężeniach. Nie oceniano przenikania iwermektyny do mleka ludzkiego po zastosowaniu miejscowym. Dostępne dane farmakokinetyczne/toksykologiczne z badań prowadzonych na zwierzętach również wykazały, że iwermektyna przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie kremem zawierającym iwermektynę bądź zrezygnować z takiego leczenia, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

#### Płodność

Brak dostępnych danych na temat wpływu iwermektyny na płodność u ludzi. U szczurów nie zaobserwowano wpływu iwermektyny na reprodukcję ani na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ten produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: uczucie pieczenia skóry, podrażnienie skóry, świąd i suchość skóry; działania te występowały u 1% lub mniej pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym iwermektynę w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane mają zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i zwykle zmniejszają się w trakcie dalszego leczenia.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy pacjentami w wieku od 18 do 65 lat oraz pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat.

##### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i były zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących iwermektyny w postaci kremu (patrz tabela 1).

**Tabela 1: Działania niepożądane**

<b>Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA</b>	<b>Częstość występowania działania niepożądanego</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Uczucie pieczenia skóry
	Niezbyt często	Podrażnienie skóry, świąd, suchość skóry Zaostrzenie trądziku różowatego*
	Nieznana	Rumień Kontaktowe zapalenie skóry (alergiczne lub podrażnieniowe) Obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*

\*Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego iwermektynę do obrotu.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,  
Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa,  
Tel.: + 48 22 49 21 301,  
Faks: + 48 22 49 21 309,  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma doniesień o przedawkowaniu kremu zawierającego iwermektynę.

W razie przypadkowej lub istotnej ekspozycji na nieznaną ilość preparatów weterynaryjnych iwermektyny u ludzi, w wyniku połknięcia, wdychania, wstrzyknięcia lub narażenia na powierzchnię ciała, najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane: wysypka, obrzęk, bóle głowy, zawroty głowy, astenia, nudności, wymioty i biegunka. Inne zaobserwowane działania niepożądane: drgawki, ataksja, duszność, bóle brzucha, parestezje, pokrzywka i kontaktowe zapalenie skóry.

W razie przypadkowego połknięcia, leczenie wspomagające, jeżeli jest wskazane, powinno obejmować płyny i elektrolity podawane parenteralnie, wspomaganie oddychania (tlen i wentylacja mechaniczna w razie potrzeby) oraz środki presyjne, jeżeli występuje klinicznie istotna hipotonia. Należy możliwie jak najszybciej wywołać wymioty i (lub) wykonać płukanie żołądka, a następnie można w razie potrzeby podawać leki przeczyszczające i stosować inne rutynowe działania wskazane w zatruciach, aby zapobiec wchłanianiu połkniętego materiału.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty dermatologiczne, inne leki dermatologiczne, kod ATC: D11AX22

#### Mechanizm działania

Iwermektyna należy do leków z grupy awermektyny. Awermektyna wywiera działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie indukowanego lipopolisacharydem wytwarzania cytokin zapalnych. Właściwości przeciwzapalne iwermektyny stosowanej na skórę zaobserwowano w zwierzęcych modelach zapalenia skóry. Iwermektyna powoduje również śmierć pasożytów, głównie poprzez selektywne wiązanie i wysokie powinowactwo do kanałów chlorkowych bramkowanych glutaminianem, które występują w komórkach nerwowych i mięśniowych u bezkręgowców. Mechanizm działania iwermektyny w leczeniu zmian zapalnych w trądziku różowatym nie jest znany, lecz może być powiązany z przeciwzapalnymi działaniami iwermektyny, jak również może powodować śmierć roztoczy z rodzaju nużeńców (*Demodex*), które opisywano jako czynnik powodujący zapalenie skóry.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Krem zawierający iwermektynę 10 mg/g stosowany raz na dobę, przed snem, oceniano w leczeniu zmian zapalnych w trądziku różowatym w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo (podłoże kremu); badania te miały identyczną konstrukcję. W badaniach tych uczestniczyło 1371 pacjentów w wieku 18 lat i starszych, którzy byli leczeni raz na dobę przez 12 tygodni kremem zawierającym iwermektynę lub placebo.

Ogółem 96% pacjentów było rasy białej, a 67% stanowiły kobiety. Używając 5-punktowej skali ogólnej oceny przez badacza (ang. Investigator Global Assessment, IGA) u 79% pacjentów stwierdzono umiarkowane nasilenie (IGA=3), a u 21% ciężkie nasilenie (IGA=4) zmian chorobowych podczas oceny początkowej.

Jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w obu badaniach klinicznych był odsetek sukcesów określany na podstawie wyniku oceny IGA (odsetek pacjentów, u których zmiany ustąpiły „całkowicie” lub „prawie całkowicie” w tygodniu 12 badania), a także bezwzględna zmiana początkowej liczby zmian zapalnych. Skala IGA opiera się na następujących definicjach:

**Tabela 2: Skala ogólnej oceny przez badacza (IGA)**

Stopień	Wynik	Opis kliniczny
Całkowite ustąpienie zmian	0	Nie występują zmiany zapalne ani rumień
Prawie całkowite ustąpienie zmian	1	Bardzo niewiele małych grudek i (lub) krostek, bardzo niewielki rumień
Zmiany łagodne	2	Niewiele małych grudek i (lub) krostek, niewielki rumień
Zmiany umiarkowane	3	Kilka małych lub dużych grudek i (lub) krostek, umiarkowany rumień
Zmiany ciężkie	4	Liczne małe lub duże grudki i (lub) krostki, nasilony rumień

Wyniki obu badań klinicznych wykazały, że krem zawierający iwermektynę stosowany raz na dobę przez 12 tygodni był statystycznie skuteczniejszy niż podłoże kremu pod względem odsetka sukcesów określonego na podstawie oceny IGA, a także bezwzględnej zmiany liczby zmian zapalnych ( $p < 0,001$ , patrz tabela 3 oraz rycina 1, rycina 2, rycina 3 i rycina 4).

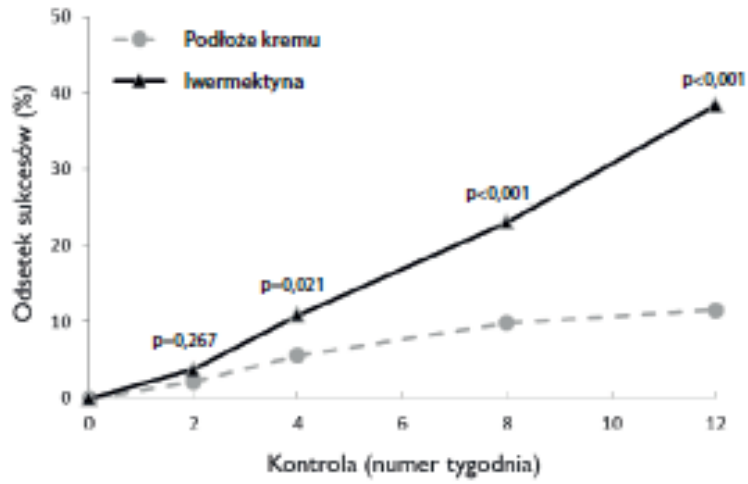
W poniższej tabeli i na rycinach przedstawione są wyniki obu badań dotyczące skuteczności.

**Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności**

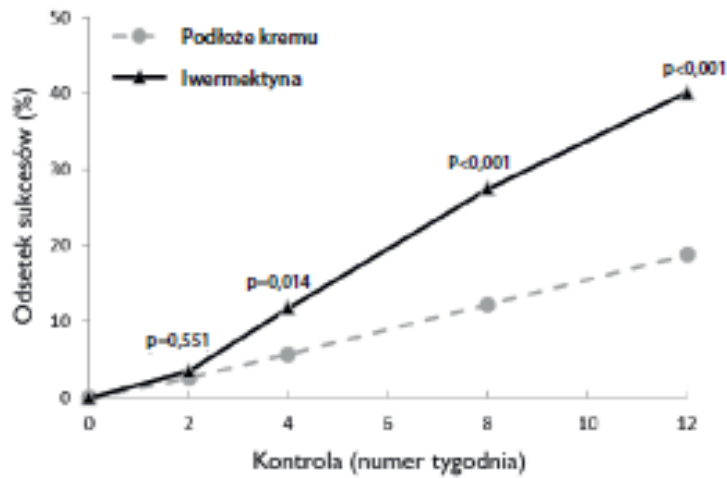
	Badanie 1		Badanie 2	
	Iwermektyna w postaci kremu (N=451)	Placebo (Podłoże) (N=232)	Iwermektyna w postaci kremu (N=459)	Placebo (Podłoże) (N=229)
<b>Globalna ocena badacza</b>				
Liczba (%) pacjentów, u których zmiany ustąpiły całkowicie lub prawie całkowicie według oceny IGA w tygodniu 12	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
<b>Zmiany zapalne</b>				
Średnia liczba zmian zapalnych podczas oceny początkowej	31,0	30,5	33,3	32,2
Średnia liczba zmian zapalnych w tygodniu 12	10,6	18,5	11,0	18,8
Średnia bezwzględna zmiana (zmiana %) liczby zmian zapalnych w tygodniu 12 w porównaniu z oceną początkową	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)

Ryciny 1 i 2: Odsetek sukcesów według oceny IGA w czasie, w kolejnych tygodniach.

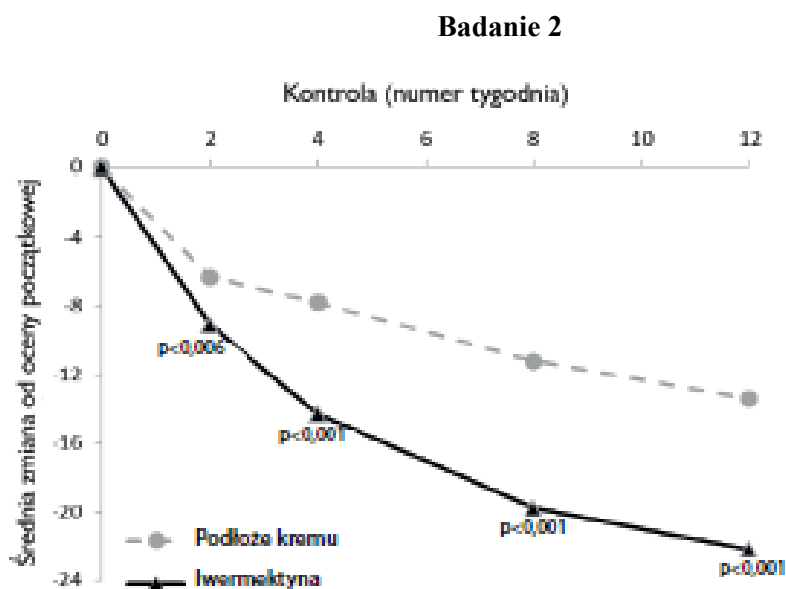
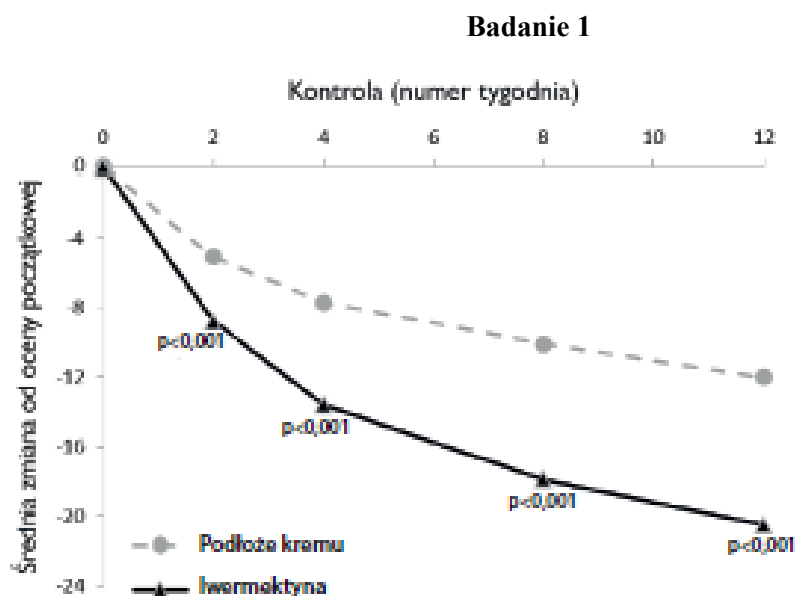
### Badanie 1



### Badanie 2



Ryciny 3 i 4: Średnia bezwzględna zmiana liczby zmian zapalnych od oceny początkowej w czasie w tygodniach.

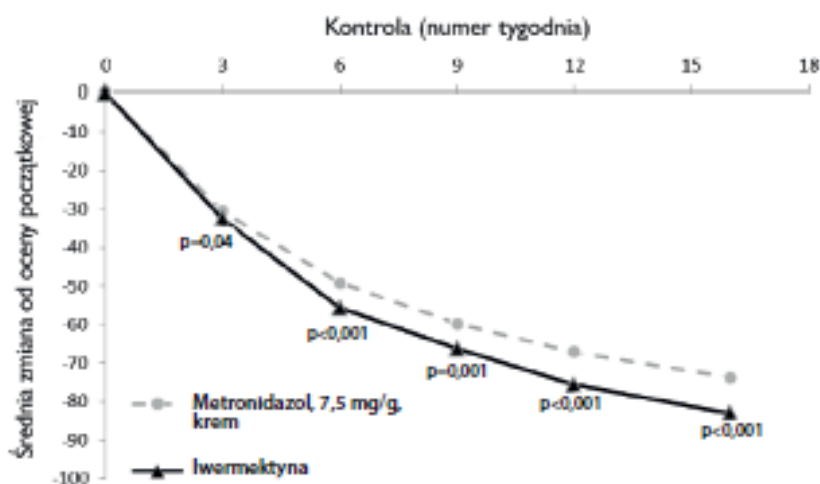


Krem zawierający iwermektynę był statystycznie skuteczniejszy niż podłoże kremu pod względem wpływu na równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe; rozpoczęcie działania stwierdzano po 4 tygodniach leczenia ( $p < 0,05$ ).

Ocenę IGA wykonywano w trakcie 40-tygodniowej kontynuacji tych dwóch badań klinicznych – odsetki pacjentów leczonych iwermektyną w postaci kremu osiągających wynik IGA 0 lub 1 nadal zwiększał się do tygodnia 52. Odsetek sukcesów (IGA=0 lub 1) w tygodniu 52 wynosił 71% i 76% odpowiednio w badaniach 1 i 2.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w leczeniu zmian zapalnych w trądziku różowatym oceniano również w randomizowanym, zaślepionym dla badacza badaniu klinicznym kontrolowanym substancją czynną. Badanie to przeprowadzono w grupie 962 pacjentów w wieku 18 lat i starszych, którzy byli leczeni przez 16 tygodni kremem zawierającym iwermektynę o mocy 10 mg/g, stosowanym raz na dobę lub metronidazolem w dawce 7,5 mg/g w postaci kremu dwa razy na dobę. W tym badaniu 99,7% osób było rasy białej, a 65,2% stanowiły kobiety; w skali IGA nasilenie zmian oceniono jako umiarkowane (IGA=3) u 83,3% pacjentów, a jako ciężkie (IGA=4) – u 16,7% pacjentów (patrz rycina 5). Wyniki tego badania wykazały, że iwermektyna 10 mg/g w postaci kremu była statystycznie skuteczniejsza niż metronidazol 7,5 mg/g w postaci kremu pod względem wpływu na pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (średnia procentowa zmiana liczby zmian zapalnych), z redukcją początkowej liczby zmian o 83,0% i 73,7% po 16 tygodniach leczenia odpowiednio w grupach iwermektyny i metronidazolu ( $p < 0,001$ ). Przewaga kremu zawierającego iwermektynę w tygodniu 16 została potwierdzona na podstawie odsetka sukcesów w oparciu o wyniki oceny IGA oraz bezwzględnej zmiany liczby zmian zapalnych (drugorzędowe punkty końcowe;  $p < 0,001$ ).

**Rycina 5: Średnia zmiana procentowa w czasie w kolejnych tygodni**



We wszystkich badaniach klinicznych ten produkt leczniczy zastosowano u około 300 osób w wieku 65 lat i starszych. Nie zaobserwowano istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i pacjentami w wieku od 18 do 65 lat.

Profil bezpieczeństwa, opisany w punkcie 4.8, pozostawał stabilny w trakcie długotrwałego stosowania podczas leczenia prowadzonego przez okres do jednego roku.

#### Leczenie iwermektyną w skojarzeniu z doksycykliną o mocy 40 mg w kapsułkach o zmodyfikowanym uwalnianiu

W badaniu ANSWER oceniano względną skuteczność kremu zawierającego iwermektynę (IVM) w skojarzeniu z doksycykliną o mocy 40 mg w postaci kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu (DMR), w porównaniu z produktem leczniczym IVM w skojarzeniu z placebo dla DMR (PBO) w leczeniu ciężkiego trądziku różowatego. Było to 12-tygodniowe, randomizowane, zaślepienie dla badacza, kontrolowane badanie w układzie równoległym, z udziałem 273 mężczyzn i kobiet w wieku  $\geq 18$  lat z 20 do 70 zmianami zapalnymi (grudkami i krostami) na twarzy oraz początkową ogólną oceną badacza (IGA) równą 4.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana procentowa liczby zmian zapalnych w tygodniu 12 w porównaniu z oceną początkową. Znacząco większe średnie procentowe

zmniejszenie liczby zmian zapalnych zaobserwowano dla IVM + DMR w porównaniu z IVM + PBO (średnie  $\pm$  odchylenie standardowe:  $-80,29 \pm 21,65\%$  vs  $-73,56 \pm 30,52\%$ ;  $p = 0,032$ ).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego iwermektynę we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w trądziku różowatym grudkowo-krostkowym (informacje na temat stosowania leku u dzieci przedstawiono w punkcie 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wchłanianie iwermektyny oceniano w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów dorosłych z ciężką postacią trądziku różowatego grudkowo-krostkowego w warunkach maksymalnego stosowania. W stanie stacjonarnym (po 2 tygodniach leczenia) największe średnie ( $\pm$  odchylenie standardowe) stężenie iwermektyny w osoczu występowało po  $10 \pm 8$  godzinach po zastosowaniu leku ( $C_{max}$ :  $2,1 \pm 1,0$  ng/mL, zakres:  $0,7-4,0$  ng/mL), a największa średnia ( $\pm$  odchylenie standardowe) wartość  $AUC_{0-24h}$  wynosiła  $36 \pm 16$  ng.h/mL (zakres:  $14-75$  ng.h/mL). Poziom ogólnoustrojowej ekspozycji na iwermektynę osiągał plateau w ciągu dwóch tygodni leczenia (warunki stanu stacjonarnego). W trakcie dłuższego leczenia w badaniach fazy 3 poziom ogólnoustrojowej ekspozycji na iwermektynę był podobny do zaobserwowanego po dwóch tygodniach leczenia. W warunkach stanu stacjonarnego poziom ogólnoustrojowej ekspozycji na iwermektynę ( $AUC_{0-24h}$ :  $36 \pm 16$  ng.h/mL) był niższy niż występujący po podaniu pojedynczej dawki doustnej 6 mg iwermektyny u zdrowych ochotników ( $AUC_{0-24h}$ :  $134 \pm 66$  ng.h/mL).

### Dystrybucja

Badanie *in vitro* wykazało, że iwermektyna wiąże się z białkami osocza w ponad 99%, głównie z albuminą surowicy ludzkiej. Nie zaobserwowano istotnego wiązania iwermektyny z erytrocytami.

### Metabolizm

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej i rekombinowanych enzymów CYP450 wykazano, że iwermektyna jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Badania *in vitro* wykazały, że iwermektyna nie hamuje izoenzymów CYP450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 ani 2E1. Iwermektyna nie indukuje ekspresji enzymów CYP450 (1A2, 2B6, 2C9 ani 3A4) w hodowlach hepatocytów ludzkich.

W badaniu klinicznym oceniającym farmakokinetykę leku w warunkach maksymalnego stosowania zidentyfikowano dwa główne metabolity iwermektyny i oceniano je w badaniach klinicznych fazy 2 (3"-O-demetyloiwermektyna i 4 $\alpha$ -hydroksiwermektyna). Podobnie jak w przypadku związku macierzystego, poziom metabolitów osiągał warunki stanu stacjonarnego w ciągu 2 tygodni leczenia, bez oznak kumulacji w okresie do 12 tygodni. Ponadto ogólnoustrojowa ekspozycja na metabolity (szacowana na podstawie  $C_{max}$  oraz AUC) w stanie stacjonarnym była dużo mniejsza niż po podaniu doustnym iwermektyny.

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił średnio 6 dni (średnia: 145 godzin, zakres: 92–238 dni) u pacjentów stosujących produkt leczniczy na skórę raz na dobę przez 28 dni w badaniu klinicznym oceniającym farmakokinetykę w warunkach maksymalnego stosowania. Eliminacja po miejscowym zastosowaniu iwermektyny w postaci kremu jest zależna od wchłaniania. Farmakokinetyki iwermektyny nie oceniano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Prowadzone do 9 miesięcy badania dotyczące wielokrotnego podawania iwermektyny na skórę w postaci kremu 10 mg/g miniaturowym świniom, nie wykazały działań toksycznych ani toksyczności miejscowej przy poziomie ekspozycji ogólnoustrojowej porównywalnym z ekspozycją kliniczną.

Iwermektyna nie wykazywała działań genotoksycznych w zestawie testów in vitro oraz in vivo. Dwuletnie badanie działania rakotwórczego iwermektyny stosowanej na skórę w postaci kremu 10 mg/g u myszy, nie wykazało zwiększonej częstości występowania nowotworów.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość po doustnym podawaniu iwermektyny wykazały działanie teratogenne u szczurów (rozszerzenie podniebienia) i królików (deformacja zgięciowa nadgarstka) po zastosowaniu dużych dawek [przy marginesie ekspozycji dla największych dawek, po których nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) co najmniej siedemdziesięciokrotnym w porównaniu z ekspozycją kliniczną].

Toksyczny wpływ na noworodki zaobserwowany w badaniach oceniających doustne podawanie leku u szczurów nie był związany z narażeniem w macicy (in utero), lecz z ekspozycją pourodzeniową na lek zawarty w mleku matki, co prowadziło do wystąpienia dużego stężenia iwermektyny w mózgu i w osoczu u potomstwa.

Zaobserwowano, że iwermektyna w postaci kremu 10 mg/g działa drażniąco skórę, uczulająco oraz uczulająco na światło u świnek morskich, jednak nie wykazuje działania fototoksycznego.

#### Ocena ryzyka środowiskowego (ERA)

Iwermektyna jest bardzo toksyczna dla bezkręgowców; zidentyfikowano zagrożenie dla organizmów kompartmentu wodnego, osadów i lądowego. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć zanieczyszczenia środowiska, w szczególności wodnego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glicerol 85% (E 422)  
Izopropylu palmitynian  
Karbomeru kopolimer (Typ B)  
Dimetykon  
Disodu edetynian  
Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)  
Alkohol cetylowy  
Alkohol stearylowy  
Makrogolu eter cetostearylowy  
Sorbitanu stearynian  
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)  
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)  
Fenoksyetanol  
Glikol propylenowy (E 1520)  
Alkohol oleilowy  
Sodu wodorotlenek (E 524)  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

1 rok

Po pierwszym otwarciu tuby: 6 miesięcy

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Biała tuba plastikowa laminowana PE/Aluminium/PE z białą główką z HDPE oraz z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania:

Jedna tuba 45 g

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć zanieczyszczenia lub aby zmniejszyć zanieczyszczenie środowiska, w szczególności wodnego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Budapeszt  
Węgry

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**