

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efacti 10 mg/g crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di crema contiene 10 mg di ivermectina.

Eccipienti con effetti noti:

Un grammo di crema contiene 35 mg di alcol cetilico, 25 mg di alcol stearilico, 2 mg di metile paraidrossibenzoato (E218), 1 mg di propile paraidrossibenzoato (E216) e 20 mg di glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

Crema idrofila di colore da bianco a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Efacti è indicato per il trattamento topico delle lesioni infiammatorie della rosacea (papulo-pustolosa) in pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Un'applicazione al giorno fino a 4 mesi. Efacti deve essere applicato giornalmente per l'intero periodo di trattamento. Il trattamento può essere ripetuto. Efacti può essere applicato in monoterapia o come parte di un trattamento combinato (vedere paragrafo 5.1).

Nel caso in cui non si verificasse alcun miglioramento dopo 3 mesi, il trattamento deve essere interrotto.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Si deve procedere con cautela in pazienti con compromissione epatica grave.

Pazienti anziani

Nella popolazione geriatrica non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere anche paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Efacti nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso cutaneo.

Applicazione cutanea di una quantità di medicinale pari alle dimensioni di un pisello su ciascuna delle cinque zone del viso: fronte, mento, naso e ciascuna delle guance. Il medicinale deve essere steso in uno strato sottile sull'intero viso, evitando occhi, labbra e mucose.

Efacti deve essere applicato solo sul viso.

Le mani devono essere lavate dopo l'applicazione del medicinale.

I cosmetici possono essere applicati dopo che il medicinale si sia asciugato.

4.3 Controindicazioni

Iipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti possono manifestare un peggioramento transitorio della rosacea, che solitamente si risolve entro 1 settimana continuando il trattamento, come prevedibile a causa della reazione agli acari *Demodex morenti*.

In caso di grave peggioramento con una forte reazione dermica, il trattamento deve essere interrotto.

Efacti non è stato studiato nei pazienti con danno renale o epatico.

Il medicinale contiene:

- Alcol cetilico e alcol stearilico che possono causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto),
- metile paraidrossibenzoato (E218) e propile paraidrosibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate),
- e glicole propilenico che può causare irritazione cutanea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione (vedere paragrafo 5.2 Biotrasformazione).

Studi in vitro hanno mostrato che l'ivermectina è principalmente metabolizzata dal CYP3A4. Pertanto, si consiglia cautela quando l'ivermectina viene somministrata in concomitanza con potenti inibitori del CYP3A4, in quanto l'esposizione plasmatica potrebbe essere aumentata in modo significativo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso topico di ivermectina in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Studi di tossicità riproduttiva per via orale hanno mostrato che l'ivermectina è teratogena in ratti e conigli (vedere paragrafo 5.3); tuttavia, a causa della bassa esposizione sistemica dopo applicazione topica del prodotto alla posologia proposta, il rischio per la sicurezza del feto umano è basso. Efacti non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

In seguito alla somministrazione orale, l'ivermectina è escreta nel latte materno in basse concentrazioni. Non è stata valutata l'escrezione nel latte materno in seguito ad applicazione topica. Dati farmacocinetici/tossicologici disponibili in animali hanno inoltre mostrato l'escrezione di ivermectina nel latte. Il rischio per il lattante non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Efacti tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'effetto di ivermectina sulla fertilità. Nei ratti trattati con ivermectina, non ci sono stati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Efacti non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono sensazione di bruciore della cute, irritazione della cute, prurito e cute secca, tutte hanno interessato una percentuale dell'1% o meno di pazienti trattati con il medicinale negli studi clinici. Generalmente tali reazioni sono di gravità da lieve a moderata e diminuiscono solitamente con la continuazione del trattamento.

Non è stata osservata nessuna differenza significativa nel profilo di sicurezza tra soggetti di 18 - 65 anni e soggetti di età \geq 65anni.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune (\geq 1/10), comune (\geq 1/100, $<$ 1/10), non comune (\geq 1/1000, $<$ 1/100), raro (\geq 1/10.000, $<$ 1/1000), molto raro ($<$ 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) e sono state segnalate con Efacti negli studi clinici (vedere Tabella 1).

Tabella 1 - Reazioni avverse

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Frequenza</u>	<u>Reazione avversa</u>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Sensazione di bruciore della cute
	Non comune	Irritazione della cute, prurito, cute secca, peggioramento della rosacea*
	Non nota	Eritema, dermatite da contatto (di natura allergica o irritativa) , gonfiore del viso
Esami diagnostici	Non nota	Transaminasi aumentate*

* reazione avversa riportata dall'esperienza post marketing

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio con Efacti.

Nell'esposizione accidentale o significativa di quantità non conosciute di formulazioni veterinarie a base di ivermectina negli uomini, sia per ingestione che per inalazione, iniezione o esposizione di superficie corporea, sono stati più frequentemente segnalati i seguenti eventi avversi: eruzione cutanea, edema, cefalea, vertigini, astenia, nausea, vomito e diarrea. Altri eventi avversi che sono stati segnalati includono: crisi convulsiva, atassia, dispnea, dolore addominale, parestesia, orticaria e dermatite da contatto.

In caso di ingestione accidentale, la terapia di supporto, se indicata, deve includere fluidi ed elettroliti per via parenterale, supporto respiratorio (se necessari, ossigeno e ventilazione meccanica) e agenti pressori, se è presente ipotensione clinicamente significativa. Se necessario a prevenire l'assorbimento del materiale ingerito, possono essere indicate l'induzione di emesi e/o la lavanda gastrica, non appena possibile, seguite da un lassativo e altre misure anti-veleno di routine.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altre preparazioni dermatologiche, altri dermatologici, codice ATC: D11AX22

Meccanismo di azione

L'ivermectina appartiene alla classe delle avermectine. L'avermectina ha effetti antiinfiammatori in quanto inibisce la produzione indotta da lipopolisaccaridi delle citochine infiammatorie. Le proprietà antiinfiammatorie dell'ivermectina per via cutanea sono state osservate in modelli animali di infiammazione cutanea.

L'ivermectina causa anche la morte dei parassiti, principalmente attraverso i legami selettivi e con alta affinità ai canali del cloro regolati dal glutammato, che si trovano nelle cellule nervose e muscolari degli invertebrati. Il meccanismo di azione di Efacti nel trattamento delle lesioni infiammatorie da rosacea non è conosciuto ma può essere collegato agli effetti antiinfiammatori dell'ivermectina oltre a causare la morte degli acari Demodex che sono stati riportati essere un fattore di infiammazione della pelle.

Efficacia e sicurezza clinica

Efacti, applicato una volta al giorno al momento di andare a dormire, è stato valutato nel trattamento delle lesioni infiammatorie della rosacea in due studi clinici, randomizzati, a doppio cieco, controllati con veicolo, che erano identici nel disegno.

Gli studi sono stati condotti su 1371 soggetti dai 18 anni di età e oltre, che sono stati trattati una volta al giorno per 12 settimane sia con Efacti che con il veicolo.

Complessivamente, il 96% dei soggetti era caucasico e il 67% era di sesso femminile. Utilizzando la scala di valutazione Investigator's Global Assessment (IGA) a 5 punti, il 79% dei soggetti è stato valutato come moderato (IGA=3) e il 21% come grave (IGA= 4) al basale.

Gli endpoints di efficacia co-primaria in entrambi gli studi clinici erano la percentuale di successo sulla base dei risultati IGA (percentuale di soggetti con "pelle normale" e "pelle quasi normale" alla settimana 12 dello studio) e la variazione assoluta dal basale nella conta delle lesioni infiammatorie. La scala IGA si basa sulle seguenti definizioni:

Tabella 2: Scala di valutazione Investigator's Global Assessment (IGA)

Grado	Punteggio	Descrizione Clinica
Pelle normale	0	Nessuna lesione infiammatoria presente, nessun eritema
Pelle quasi normale	1	Presenza di pochissime piccole papule/pustole, eritema molto lieve
Lieve	2	Alcune piccole papule/pustole, lieve eritema
Moderato	3	Diverse piccole o larghe papule/pustole, eritema moderato
Grave	4	Numerose piccole e/o larghe papule/pustole, grave eritema

I risultati da entrambi gli studi clinici dimostrano che Efacti, applicato una volta al giorno per 12 settimane è stato statisticamente superiore al veicolo in crema in termini di percentuale di successo IGA e variazione assoluta della conta delle lesioni infiammatorie ($p < 0,001$, vedere tabella 3 e Figura 1, Figura 2, Figura 3 e Figura 4). La seguente tabella e figure presentano i risultati di efficacia da entrambi gli studi.

Tabella 3: Risultati di efficacia

	Studio 1		Studio 2	
	Efacti (N=451)	Veicolo (N=232)	Efacti (N=459)	Veicolo (N=229)
Scala di valutazione Investigator's Global Assessment (IGA)				
Numero (%) di soggetti con pelle normale o quasi normale in IGA alla settimana 12	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
Lesioni Infiammatorie				
Conta media delle lesioni infiammatorie al basale	31,0	30,5	33,3	32,2
Conta media della lesioni infiammatorie alla settimana 12	10,6	18,5	11,0	18,8
Variazione assoluta media (% variazione) nella conta delle lesioni infiammatorie dal basale alla settimana 12	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)

Figure 1 e 2: Percentuale di successo IGA nel tempo in settimane
Studio 1 **Studio 2**

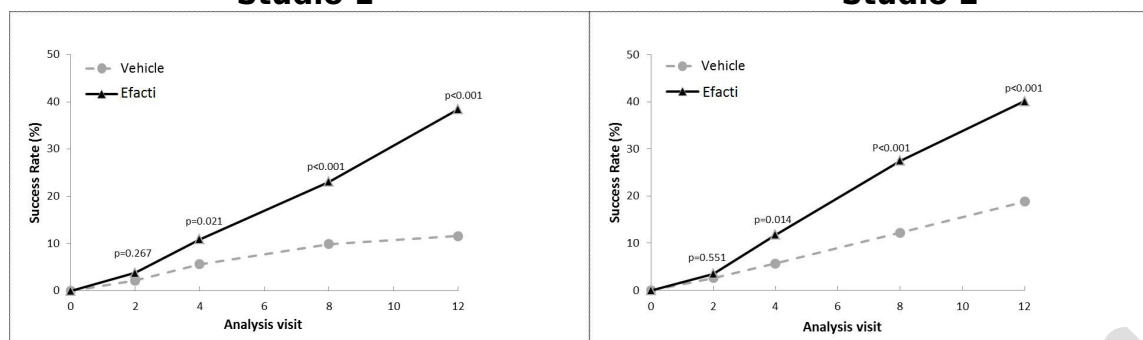
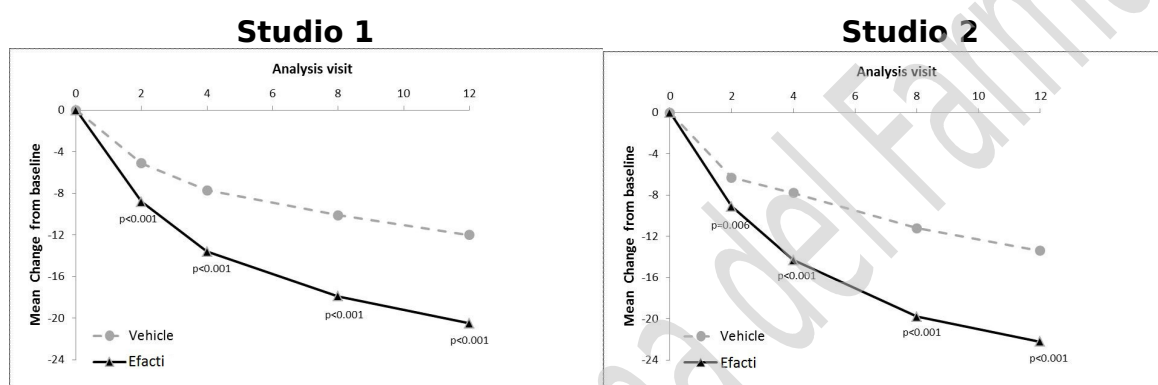


Figure 3 e 4: Variazione assoluta media nella conta delle lesioni infiammatorie dal basale nel tempo in settimane



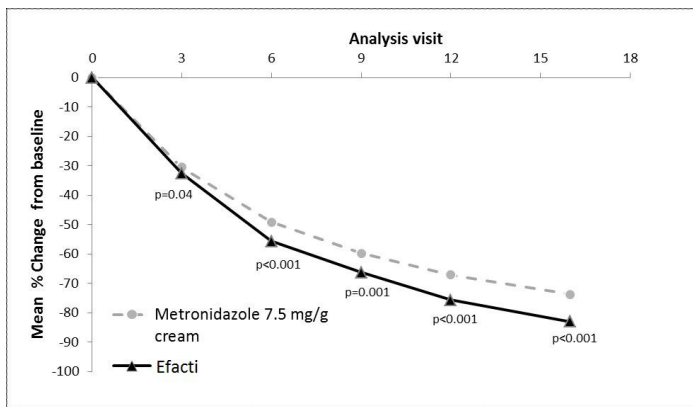
Efacti è stato statisticamente superiore al veicolo in crema per quanto riguarda gli endpoints co-primari di efficacia con un tempo di inizio dell'efficacia di 4 settimane di trattamento ($p < 0,05$).

L'IGA è stata valutata durante l'estensione di 40 settimane dei due studi clinici e le percentuali di soggetti trattati con Efacti che hanno ottenuto un punteggio di 0 o di 1 ha continuato ad aumentare fino alla settimana 52. La percentuale di successo (IGA=0 o 1) alla settimana 52 era rispettivamente 71% e 76% negli Studi 1 e 2.

L'efficacia e la sicurezza del medicinale nel trattamento delle lesioni infiammatorie da rosacea sono state anche valutate in uno studio clinico randomizzato, cieco per lo sperimentatore, con controllo attivo. Lo studio è stato condotto su 962 soggetti da 18 anni di età e oltre, che sono stati trattati per 16 settimane con Efacti, una volta al giorno, o con metronidazolo 7,5 mg/g crema, due volte al giorno. In questo studio il 99,7% dei soggetti era caucasico e il 65,2% era di sesso femminile; sulla scala IGA, l'83,3% dei soggetti è stato valutato al basale come moderato (IGA=3) e il 16,7% come grave (IGA=4) (vedere figura 5).

I risultati dello studio hanno dimostrato che Efacti è stato statisticamente superiore al metronidazolo 7,5 mg/g crema sull'endpoint primario di efficacia (cambiamento percentuale medio nella conta delle lesioni infiammatorie) con una riduzione dell'83,0% e del 73,7% dal basale dopo 16 settimane di trattamento, rispettivamente per i gruppi ivermectina e metronidazolo ($p < 0,001$). La superiorità di Efacti alla settimana 16 è stata confermata dalla percentuale di successo basata su IGA e dalla variazione assoluta nella conta delle lesioni infiammatorie (endpoint secondari ($p < 0,001$)).

Figura 5:
Variazione percentuale media nel tempo in settimane



Approssimativamente 300 soggetti di età di 65 anni e più, sono stati trattati durante tutti gli studi clinici con il medicinale. Non sono state osservate differenze significative nell'efficacia e nel profilo di sicurezza tra soggetti anziani e soggetti di 18-65 anni di età.

Il profilo di sicurezza, come descritto nel paragrafo 4.8, è rimasto stabile in tutte le condizioni di uso a lungo termine, come osservato nel trattamento a lungo termine fino ad un anno.

Trattamento con ivermectina in combinazione con doxiciclina 40 mg capsule a rilascio modificato

Lo studio ANSWER ha valutato l'efficacia relativa di Efacti (IVM) in combinazione con doxiciclina 40 mg capsule a rilascio modificato (DMR) vs IVM più placebo per DMR (PBO) nel trattamento della rosacea grave. Si trattava di uno studio randomizzato, controllato, in singolo cieco per lo sperimentatore, controllato, a gruppi paralleli, della durata di 12 settimane, condotto su 273 soggetti di sesso maschile e femminile, di età ≥ 18 anni, con un numero di lesioni infiammatorie (papule e pustole) compreso tra 20 e 70 sul volto ed un punteggio basale di 4, sulla scala di valutazione Investigator's Global Assessment (IGA).

L'endpoint primario di efficacia è stato la variazione percentuale nella conta delle lesioni infiammatorie alla settimana 12 rispetto al basale. Una riduzione media percentuale, significativamente maggiore, nella conta delle lesioni infiammatorie è stata osservata con IVM+DMR rispetto a IVM+PBO (media \pm deviazione standard: $-80,29 \pm 21,65$ % vs $-73,56 \pm 30,52$ %; $p=0.032$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Efacti in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella rosacea papulo-pustolosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento dell'ivermectina da Efacti è stato valutato in uno studio clinico nei soggetti adulti con rosacea papulo-pustolosa grave nelle massime condizioni d'uso. Allo stato stazionario (dopo 2 settimane di trattamento), la concentrazione plasmatica media più alta (\pm deviazione standard) di ivermectina ha raggiunto il picco entro 10 ± 8 ore dopo la dose (C_{max} : $2,1 \pm 1,0$ ng/ml; intervallo: 0,7-4,0 ng/ml) e (\pm deviazione standard) l' AUC_{0-24hr} media più elevata è stata di 36 ± 16 ng.hr/ml (intervallo: 14-75ng.hr/ml). I livelli di esposizione sistemica di ivermectina hanno raggiunto il plateau entro due settimane di trattamento (condizione di stato stazionario). Nei trattamenti di durata più lunga degli studi di Fase 3, i livelli di esposizione sistemica di ivermectina erano simili a quelli osservati dopo due settimane di trattamento. Nelle condizioni di stato stazionario i livelli di esposizione sistemica di ivermectina (AUC_{0-24hr} di 36 ± 16 ng.hr/ml) sono stati più bassi di quelli osservati a seguito di una singola dose orale di 6 mg di ivermectina in volontari sani (AUC_{0-24hr} 134 ± 66 ng.hr/ml).

Distribuzione

Uno studio in vitro ha dimostrato che l'ivermectina è per più del 99% legata alle proteine plasmatiche ed è legata principalmente alla albumina sierica umana. Non è stato osservato alcun legame significativo dell'ivermectina agli eritrociti.

Biotrasformazione

Studi in vitro usando microsomi epatici umani ed enzimi CYP450 ricombinanti hanno mostrato che l'ivermectina è metabolizzata principalmente da CYP3A4.

Studi in vitro mostrano che ivermectina non inibisce gli isoenzimi CYP450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 o 2E1. L'ivermectina non induce l'espressione dell'enzima CYP450 (1A2, 2B6, 2C9 o 3A4) nelle culture di epatociti umani.

In uno studio di farmacocinetica clinica di uso massimale, sono stati identificati e valutati durante la fase 2 degli studi clinici due metaboliti principali di ivermectina (3''-O-demetil ivermectina e 4a-idrossi ivermectina). Similmente al composto precursore, i metaboliti raggiungevano le condizioni di stato stazionario dopo 2 settimane di trattamento, senza evidenza di accumulo fino alla 12^a settimana. Inoltre, l'esposizione sistemica dei metaboliti (stimata con C_{max} ed AUC) ottenuta allo stato stazionario era molto più bassa di quella osservata in seguito alla somministrazione orale di ivermectina.

Eliminazione

L'emivita terminale media è di 6 giorni (media: 145 ore, intervallo 92-238 ore) nei pazienti a seguito dell'applicazione cutanea del medicinale una volta al giorno per 28 giorni, nello studio clinico di farmacocinetica all'uso massimale.

L'eliminazione è dipendente dall'assorbimento a seguito del trattamento topico con Efacti. La farmacocinetica dell'ivermectina non è stata studiata in pazienti con danno renale ed epatico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi a dose ripetuta fino a 9 mesi di ivermectina 10 mg/g crema via applicazione dermale in maialini non hanno mostrato effetti tossici o tossicità locale ai livelli di esposizione sistemica comparabili all'esposizione clinica.

L'ivermectina non è risultata genotossica in una batteria di test in vitro e in vivo. Uno studio di 2 anni sulla carcinogenicità, via applicazione dermale di ivermectina 10 mg/g crema nei topi, non ha mostrato una aumentata incidenza di tumori.

Studi sulla tossicità riproduttiva dopo somministrazione orale di ivermectina hanno mostrato effetti teratogeni nei ratti (palatoschisi) e conigli (flessioni carpal) ad alte dosi (margine di esposizione al NOAEL di almeno 70 volte rispetto all'esposizione clinica).

Gli studi sulla tossicità neonatale, in orale, nel ratto, non sono stati correlati all'esposizione in utero ma all'esposizione postnatale attraverso il latte materno che ha portato ad alti livelli di ivermectina nel cervello e nel plasma dei cuccioli.

Nelle cavie, l'ivermectina 10 mg/g crema ha mostrato di essere irritante per la pelle, sensibilizzante e fotosensibilizzante, ma non fototossico.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

L'ivermectina è molto tossica per gli invertebrati ed è stato identificato un rischio per il comparto acquatico, i sedimenti e il comparto terrestre. Si deve prestare attenzione al fine di prevenire la contaminazione ambientale, in particolare nei mezzi acquosi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Isopropile palmitato
Carbomer
Dimeticone
Disodio edetato
Acido citrico monoidrato
Alcol cetilico
Alcol steirilico
Macrogol cetostearile etere
Sorbitano stearato
Metile paraidrossibenzoato (E218)
Propile paraidrossibenzoato (E216)
Fenossietanolo
Glicole propilenico
Alcol oleico
Sodio idrossido
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura: utilizzare entro 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubi in plastica bianca, laminata in polietilene (PE) / alluminio (Al) / polietilene (PE), con:

- parte superiore bianca in polietilene ad alta densità (HDPE) e chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) per i tubi da 15 g, 30 g, 45 g o 60 g
- Tappo bianco in polipropilene (PP) per i tubi da 2g (chiusura non a prova di bambino)

Confezioni: 1 tubo da 2g, 15g, 30g, 45g o 60g.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Devono essere prese misure di mitigazione in modo da prevenire o ridurre la contaminazione, in particolare del mezzo acquatico.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GALDERMA ITALIA S.p.A.
via dell'Annunciata 21 - MILANO

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043463013 - "10 mg/g crema" 1 tubo in PE/Al/PE da 15 g con chiusura a prova di bambino

043463025 - "10 mg/g crema" 1 tubo in PE/Al/PE da 30 g con chiusura a prova di bambino

043463037 - "10 mg/g crema" 1 tubo in PE/Al/PE da 45 g con chiusura a prova di bambino

043463049 - "10 mg/g crema" 1 tubo in PE/Al/PE da 60 g con chiusura a prova di bambino

043463052 - "10 mg/g crema" 1 tubo in PE/Al/PE da 2 g

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

18 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO