

GALDERMA

EST. 1981

São Paulo, 21 de junho de 2021

Aos Excelentíssimos Senhores.

Senador Omar Aziz

Senador Humberto Costa

Assunto: **Resposta ao Requerimento nº 796/2021-CPIPANDEMIA**

Exmos. Srs. Senadores,

Cumprimentando Vossas Excelências, em resposta ao Requerimento em referência, informamos que a **Galderma Brasil** não comercializa nenhum produto que componha ou possa compor o chamado “kit-covid” de medicamentos, objeto de investigação por essa respeitada Comissão Parlamentar de Inquérito.

Examinamos a lista de componentes constantes do Item 1 de Vosso Requerimento e informamos que não produzimos ou comercializamos qualquer medicamento ou suplemento de administração oral, na forma de comprimidos ou líquido, cuja fórmula contenha quaisquer dos componentes listados.

Por transparência, informamos que um de nossos cremes dermatológicos (pomada) de uso tópico externo – SOOLANTRA® - tem ivermectina em sua fórmula. As bulas para pacientes e para profissionais da saúde são encaminhadas à Vossas Excelências, na forma de Anexo I, para conhecimento.

GALDERMA

EST. 1981

Os documentos ratificam a informação acima prestada, no sentido de que o creme dermatológico não consiste em comprimido ou solução líquida e que sua administração é meramente tópica externa, como pomada que é.

Diante das informações prestadas acima, ficam prejudicadas as respostas às perguntas dos itens 2 em diante do Requerimento, na medida em que não houve venda de qualquer comprimido ou mililitro de medicamento ou suplemento contendo qualquer dos componentes listados no Item 1 do Requerimento. Apenas para fins de informação, não há venda do creme dermatológico em questão para o governo.

Aproveitamos o ensejo para dirigir à Vossas Excelências todo nosso respeito, ratificando a absoluta disposição da Galderma Brasil em cooperar com V.Exas. na investigação parlamentar em curso.

Atenciosamente,

DocuSigned by:

Silvina Nordenstohl

AFC6A10A2DFC451...

Galderma Brasil Ltda.

Silvina Nordenstohl



SOOLANTRA[®]
ivermectina
CREME DERMATOLÓGICO
10 mg/g

Galderma Brasil Ltda.



SOOLANTRA®
ivermectina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

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

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada g contém:

Ivermectina.....10,0 mg

veículoq.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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

SOOLANTRA creme é indicado para o tratamento da rosácea em pacientes adultos.

2. COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

SOOLANTRA é um medicamento na forma de creme que contém ivermectina como princípio ativo.

SOOLANTRA apresenta efeito antiinflamatório e também causa a morte de acáros *Demodex*, descritos como um fator agravante da inflamação da pele na rosácea.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser utilizado se você for alérgico (hipersensível) à ivermectina ou a qualquer um dos demais componentes da fórmula.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não aplicar SOOLANTRA creme nas seguintes áreas: olhos e lábios. Se ocorrer contato, lave estas áreas imediatamente com muita água.

No caso de irritação grave ou alergia, pare de usar SOOLANTRA creme e entre em contato com seu médico.

Crianças

SOOLANTRA creme não deve ser utilizado por crianças e adolescentes.

Gravidez e lactação:

SOOLANTRA creme não é recomendado durante a gravidez. Se você está grávida, acha que pode estar grávida ou está planejando ter um bebê, converse com seu médico antes de utilizar este medicamento.

Se você está amamentando, converse com seu médico antes de utilizar este medicamento. Ele(a) pode discutir com você os riscos e benefícios de usar este medicamento durante a amamentação.



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

Condução de veículos e manuseio de máquinas

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

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.

SOOLANTRA creme contém metilparabeno e propilparabeno, que podem causar reações alérgicas e propilenoglicol, que pode causar irritação na pele.

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

Interações medicamentosas

Não há estudo de interação medicamentosa com SOOLANTRA creme uma vez que nas condições de uso descritas em bula, o potencial de interações medicamentosas é baixo. **Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

SOOLANTRA creme deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Evite o congelamento.

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.

Não jogue medicamentos na canalização de esgoto ou no lixo doméstico. Pergunte ao farmacêutico como jogar fora os medicamentos que você já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.

SOOLANTRA é um creme de cor branca a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte seu médico ou farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR O ESTE MEDICAMENTO?

SOOLANTRA creme somente deve ser utilizado conforme orientação médica. Caso tenha dúvidas, você deve verificar com seu médico.

SOOLANTRA creme só deve ser utilizado por adultos.

Aplique SOOLANTRA creme uma vez ao dia. A quantidade a ser utilizada deve ser pequena, equivalente ao tamanho de um grão de ervilha, em cada uma das cinco áreas do rosto, ou seja, queixo, testa, nariz e cada uma das bochechas. Aplicar uma fina camada do creme, evitando os olhos e lábios.

SOOLANTRA deve ser aplicado apenas no rosto. As mãos devem ser lavadas após a aplicação do medicamento.

Não aplique cosméticos pouco tempo antes da aplicação de SOOLANTRA. Cosméticos podem ser aplicados após o medicamento secar completamente sobre a pele.



Depois que o creme secar, aplicar filtro solar com alto fator de proteção na região tratada e que pode ser exposta ao sol. Outras maneiras de redução da exposição ao sol podem ser utilizadas, como chapéus e roupas.

Como abrir a bisnaga:

Para evitar extravasamento, não espremer o tubo durante a abertura ou fechamento.

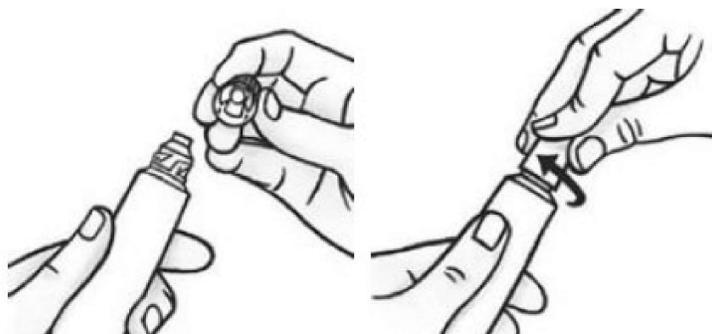
Aperte a tampa para baixo e gire em sentido anti-horário (um quarto de volta para a esquerda).

Em seguida, puxe a tampa.



Como fechar a bisnaga:

Alinhe as ranhuras da tampa e da bisnaga. Aperte para baixo e gire no sentido horário (um quarto de volta para a direita).



Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

SOOLANTRA creme deve ser utilizado somente na pele da face. Não use este medicamento em outras partes do corpo, especialmente em áreas úmidas, por exemplo nos olhos, boca, nariz ou vagina. Não ingerir. Manter SOOLANTRA creme fora do alcance das crianças.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser indicado pelo seu médico; a dose recomendada é de uma aplicação por dia. Se você usar mais do que o recomendado, contate o seu médico, que irá aconselhá-lo sobre qual ação tomar.

Você não deve duplicar a dose para compensar uma aplicação perdida.

É importante que você continue usando SOOLANTRA pelo período prescrito pelo seu médico.



Em caso de dúvidas, procure orientação do seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Como outros medicamentos, SOOLANTRA creme pode causar reações adversas, mesmo que nem todas as pessoas as apresentem.

SOOLANTRA creme pode causar os seguintes males:

Reação comum (ocorre em até 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sensação de ardor na pele. Essas reações são geralmente transitórias, leve a moderada na intensidade, e geralmente não é necessário descontinuar o tratamento.

Reação incomum (ocorre em até 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): irritação da pele, coceira, pele seca e agravamento da rosácea.

Reação de frequência desconhecida: vermelhidão, dermatite alérgica, dermatite de contato, inchaço da face e aumento da enzima transaminase.

Se você tiver qualquer reação adversa, converse com seu médico. Isso inclui qualquer reação que não está listada nesta bula.

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. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Não há relatos disponíveis sobre superdose com SOOLANTRA creme (isto é, casos em que uma grande quantidade do medicamento é utilizada). Em caso de aplicação maior que a indicada, procure orientação de seu médico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.2916.0205

Farm. Resp: Dra. Carla Sapiensa Justino - CRF-SP nº. 31.358

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

Atendimento ao Consumidor

 0800-0155552



sac@galderma.com

Venda sob prescrição médica.
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/01/2020.





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.	VP	Creme dermatológico 2g, 15g, 30g, 45g e 60g
 21/01/2020	Gerado no momento do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode causar?	VP	Creme dermatológico 30g,



SOOLANTRA[®]
ivermectina
CREME DERMATOLÓGICO
10 mg/g

Galderma Brasil Ltda.



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 contém:

Ivermectina.....10,0 mg

veículoq.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 creme 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
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.

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_{max}: 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 microsomas 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 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 metabólitos 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 metabólitos (estimado com Cmax 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 fotosensibilidade 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

SOOLANTRA creme 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.

População pediátrica

SOOLANTRA creme 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 creme 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 creme 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.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de SOOLANTRA creme 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 creme, em concentrações terapêuticas, não inibe nem induz as enzimas do citocromo P450 (CYP450).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SOOLANTRA creme deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Este medicamento é válido por 24 meses a contar da sua data de fabricação.

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 amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Uma aplicação diária. O tratamento pode continuar enquanto persistirem as lesões, por até 12 semanas.

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 creme 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 creme 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 creme deve ser aplicado apenas no rosto.

As mãos devem ser lavadas após a aplicação do SOOLANTRA creme.

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

Após SOOLANTRA creme 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 creme 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*
	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 creme.

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 creme 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: Dra. Carla Sapiensa Justino - CRF-SP nº. 31.358

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



Atendimento ao Consumidor ☎ 0800-0155552
sac@galderma.com

Venda sob prescrição médica.
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/01/2020.



Certificado de Conclusão

Identificação de envelope: 9EE2E66A86394C25A619D0B4C4B1EF05

Status: Concluído

Assunto: DocuSign: 20210618-Resposta-CPI-COVID-Soolantra - versao revisao.docx, BULA 1.pdf, BULA 2.pdf

Envelope fonte:

Documentar páginas: 18

Assinaturas: 1

Remetente do envelope:

Certificar páginas: 5

Rubrica: 17

Samara Monteiro

Assinatura guiada: Ativado

Avenue Gratta-Paille 2

Selo com Envelopeld (ID do envelope): Ativado

Lausanne, Vaud 1018

Fuso horário: (UTC-08:00) Hora do Pacífico (EUA e Canadá)

Samara.MONTEIRO@galderma.com

Endereço IP: 147.161.128.113

Rastreamento de registros

Status: Original

Portador: Samara Monteiro

Local: DocuSign

21/06/2021 07:29:06

Samara.MONTEIRO@galderma.com

Eventos do signatário**Assinatura****Registro de hora e data**

Silvina Nordenstohl

Silvina.NORDENSTOHL@galderma.com

x

Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)

DocuSigned by:



AFC6A10A2DFC451...

Adoção de assinatura: Estilo pré-selecionado

Usando endereço IP: 147.161.128.93

Enviado: 21/06/2021 07:39:26

Reenviado: 21/06/2021 13:21:20

Visualizado: 21/06/2021 13:53:47

Assinado: 21/06/2021 13:55:32

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Aceito: 22/11/2020 15:59:15

ID: 2aceafea-1c9f-44f8-9613-495c86e60fe2

Eventos do signatário presencial**Assinatura****Registro de hora e data****Eventos de entrega do editor****Status****Registro de hora e data****Evento de entrega do agente****Status****Registro de hora e data****Eventos de entrega intermediários****Status****Registro de hora e data****Eventos de entrega certificados****Status****Registro de hora e data****Eventos de cópia****Status****Registro de hora e data**

Luciana Menegatti

luciana.menegatti@galderma.com

Legal Head

GALDERMA

Nível de segurança: E-mail, Autenticação da conta (Nenhuma)

Copiado

Enviado: 21/06/2021 07:39:26

Visualizado: 21/06/2021 07:39:59

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico:

Não disponível através da DocuSign

Eventos com testemunhas**Assinatura****Registro de hora e data****Eventos do tabelião****Assinatura****Registro de hora e data****Eventos de resumo do envelope****Status****Carimbo de data/hora**

Envelope enviado

Com hash/criptografado

21/06/2021 07:39:27

Entrega certificada

Segurança verificada

21/06/2021 13:53:47

Assinatura concluída

Segurança verificada

21/06/2021 13:55:32

Concluído

Segurança verificada

21/06/2021 13:55:32

Eventos de pagamento

Status

Carimbo de data/hora

Termos de Assinatura e Registro Eletrônico

ELECTRONIC RECORD AND SIGNATURE DISCLOSURE

From time to time, SoftwareOne OBO Galderma International (we, us or Company) may be required by law to provide to you certain written notices or disclosures. Described below are the terms and conditions for providing to you such notices and disclosures electronically through the DocuSign system. Please read the information below carefully and thoroughly, and if you can access this information electronically to your satisfaction and agree to this Electronic Record and Signature Disclosure (ERSD), please confirm your agreement by selecting the check-box next to 'I agree to use electronic records and signatures' before clicking 'CONTINUE' within the DocuSign system.

Getting paper copies

At any time, you may request from us a paper copy of any record provided or made available electronically to you by us. You will have the ability to download and print documents we send to you through the DocuSign system during and immediately after the signing session and, if you elect to create a DocuSign account, you may access the documents for a limited period of time (usually 30 days) after such documents are first sent to you. After such time, if you wish for us to send you paper copies of any such documents from our office to you, you will be charged a \$0.00 per-page fee. You may request delivery of such paper copies from us by following the procedure described below.

Withdrawing your consent

If you decide to receive notices and disclosures from us electronically, you may at any time change your mind and tell us that thereafter you want to receive required notices and disclosures only in paper format. How you must inform us of your decision to receive future notices and disclosure in paper format and withdraw your consent to receive notices and disclosures electronically is described below.

Consequences of changing your mind

If you elect to receive required notices and disclosures only in paper format, it will slow the speed at which we can complete certain steps in transactions with you and delivering services to you because we will need first to send the required notices or disclosures to you in paper format, and then wait until we receive back from you your acknowledgment of your receipt of such paper notices or disclosures. Further, you will no longer be able to use the DocuSign system to receive required notices and consents electronically from us or to sign electronically documents from us.

All notices and disclosures will be sent to you electronically

Unless you tell us otherwise in accordance with the procedures described herein, we will provide electronically to you through the DocuSign system all required notices, disclosures, authorizations, acknowledgements, and other documents that are required to be provided or made available to you during the course of our relationship with you. To reduce the chance of you inadvertently not receiving any notice or disclosure, we prefer to provide all of the required notices and disclosures to you by the same method and to the same address that you have given us. Thus, you can receive all the disclosures and notices electronically or in paper format through the paper mail delivery system. If you do not agree with this process, please let us know as described below. Please also see the paragraph immediately above that describes the consequences of your electing not to receive delivery of the notices and disclosures electronically from us.

How to contact SoftwareOne OBO Galderma International:

You may contact us to let us know of your changes as to how we may contact you electronically, to request paper copies of certain information from us, and to withdraw your prior consent to receive notices and disclosures electronically as follows:

To contact us by email send messages to: philip.jahrehorn@galderma.com

To advise SoftwareOne OBO Galderma International of your new email address

To let us know of a change in your email address where we should send notices and disclosures electronically to you, you must send an email message to us at philip.jahrehorn@galderma.com and in the body of such request you must state: your previous email address, your new email address. We do not require any other information from you to change your email address.

If you created a DocuSign account, you may update it with your new email address through your account preferences.

To request paper copies from SoftwareOne OBO Galderma International

To request delivery from us of paper copies of the notices and disclosures previously provided by us to you electronically, you must send us an email to philip.jahrehorn@galderma.com and in the body of such request you must state your email address, full name, mailing address, and telephone number. We will bill you for any fees at that time, if any.

To withdraw your consent with SoftwareOne OBO Galderma International

To inform us that you no longer wish to receive future notices and disclosures in electronic format you may:

- i. decline to sign a document from within your signing session, and on the subsequent page, select the check-box indicating you wish to withdraw your consent, or you may;
- ii. send us an email to philip.jahrehorn@galderma.com and in the body of such request you must state your email, full name, mailing address, and telephone number. We do not need any other information from you to withdraw consent.. The consequences of your withdrawing consent for online documents will be that transactions may take a longer time to process..

Required hardware and software

The minimum system requirements for using the DocuSign system may change over time. The current system requirements are found here: <https://support.docusign.com/guides/signer-guide-signing-system-requirements>.

Acknowledging your access and consent to receive and sign documents electronically

To confirm to us that you can access this information electronically, which will be similar to other electronic notices and disclosures that we will provide to you, please confirm that you have read this ERSD, and (i) that you are able to print on paper or electronically save this ERSD for your future reference and access; or (ii) that you are able to email this ERSD to an email address where you will be able to print on paper or save it for your future reference and access. Further, if you consent to receiving notices and disclosures exclusively in electronic format as described herein, then select the check-box next to 'I agree to use electronic records and signatures' before clicking 'CONTINUE' within the DocuSign system.

By selecting the check-box next to 'I agree to use electronic records and signatures', you confirm that:

- You can access and read this Electronic Record and Signature Disclosure; and
- You can print on paper this Electronic Record and Signature Disclosure, or save or send this Electronic Record and Disclosure to a location where you can print it, for future reference and access; and
- Until or unless you notify SoftwareOne OBO Galderma International as described above, you consent to receive exclusively through electronic means all notices, disclosures, authorizations, acknowledgements, and other documents that are required to be provided or made available to you by SoftwareOne OBO Galderma International during the course of your relationship with SoftwareOne OBO Galderma International.