

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ivermectin Orifarm 3 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 3 mg ivermectiiniä.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, litteä, viistoreunainen, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on n. 5 mm ja paksuus n. 2 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Ruoansulatuskanavan strongyloidiaasin (strongyloides-infektion) hoito.
- Epäillyn tai diagnosoidun mikrofilareman hoito, kun potilaalla on *Wuchereria bancroftin* aiheuttama lymfaattinen filariaasi.
- Ihmisen syyhyn hoito. Hoito on aiheellinen, kun diagnoosi on varmistettu kliinisesti ja/tai parasitologisella tutkimuksella. Kutina ei ole käyttöaihe ilman syyhyn diagnoosia.

Viralliset hoitosuosituksot on otettava huomioon. Virallisiksi hoitosuosituksiksi katsotaan WHO:n ja julkisen terveydenhuollon viranomaisen antamat ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ruoansulatuskanavan strongyloidiaasin hoito

Suosittelut annostus on 200 mikrogrammaa ivermectiiniä/painokilo kerta-annoksena suun kautta.

Ohjeellinen, potilaan painon mukainen annos:

PAINO (kg)	ANNOS (3 mg:n tablettien määrä)
15–24	yksi
25–35	kaksi
36–50	kolme
51–65	neljä
66–79	viisi
≥ 80	kuusi

Wuchereria bancroftin aiheuttaman mikrofilareman hoito

Suosittelut annostus *Wuchereria bancroftin* aiheuttaman mikrofilareman massahoidossa on kerta-annos suun kautta 6 kuukauden välein annoksella n. 150–200 mikrogrammaa/painokilo.

Endeemisillä alueilla, joilla hoitoa voidaan antaa vain 12 kuukauden välein, suositeltu annostus on 300–400 mikrogrammaa/painokilo, jotta voidaan varmistaa riittävä mikrofilareman suppressio hoitoa saaneilla potilailla.

Ohjeellinen, potilaan painon mukainen annos:

PAINO (kg)	ANNOS kun hoitoa annetaan 6 kuukauden välein (3 mg:n tablettien määrä)	ANNOS kun hoitoa annetaan 12 kuukauden välein (3 mg:n tablettien määrä)
15–25	yksi	kaksi
26–44	kaksi	neljä
45–64	kolme	kuusi
65–84	neljä	kahdeksan

Vaihtoehtoisesti ja jos vaakaa ei ole käytössä, ivermektiniannos voidaan massahoitokampanjan yhteydessä määrittää potilaan pituuden perusteella seuraavasti:

PITUUS (cm)	ANNOS kun hoitoa annetaan 6 kuukauden välein (3 mg:n tablettien määrä)	ANNOS kun hoitoa annetaan 12 kuukauden välein (3 mg:n tablettien määrä)
90–119	yksi	kaksi
120–140	kaksi	neljä
141–158	kolme	kuusi
> 158	neljä	kahdeksan

Ihmisen syyhyn hoito

Suosittelut annostus on 200 mikrogrammaa ivermektiniä/painokilo kerta-annoksena suun kautta.

Tavallinen syyhy:

Annoksen toistaminen 8–15 vuorokauden sisällä aloitusannoksesta voi pienentää hoidon epäonnistumisen riskiä, koska ivermektinillä ei ole ovisidista vaikutusta.

Paraneminen voidaan katsoa varmaksi vasta 4 viikkoa hoidon jälkeen.

Runsas ja rupinen syyhy:

Jos kyseessä on erittäin voimakas infektio, ivermektiniannoksen toistaminen 8–15 vuorokauden sisällä ja/tai samanaikainen paikallishoito saattaa olla tarpeen infektion paranemiseksi.

Syyhyn hoitoa saavien potilaiden on huomioitava

Lääkärintarkastus on tehtävä mahdollisimman pian lähipiiriin kuuluville henkilöille, varsinkin perheenjäsenille ja kumppaneille, ja heille on tarvittaessa annettava pikainen hoito syyhyä vastaan.

Hygieniasta on huolehdittava uusintatartunnan ehkäisemiseksi (eli sormenkynnet on pidettävä lyhyinä ja kynnenalustat puhtaina) ja virallisia vaatteiden ja vuodevaatteiden pesua koskevia suosituksia on noudatettava tarkkaan.

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta alle 15 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole varmistettu missään käyttöaiheessa.

Iäkkäät potilaat

Ivermektinillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi 65-vuotiaita tai sitä vanhempia tutkimushenkilöitä, jotta olisi voitu määrittää erot lääkevasteessa nuorempiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Muun raportoidun kliinisen kokemuksen mukaan lääkevasteessa ei ole eroja iäkkäämpien ja nuorempien potilaiden välillä. Yleisesti ottaen iäkkäitä potilaita on hoidettava

varoen ja ottaen huomioon, että heillä on muita useammin heikentynyt maksan, munuaisten tai sydämen toiminta, samanaikaisia sairauksia tai muita lääkityksiä.

Antotapa

Suun kautta.

Alle 6-vuotiaille lapsille annettaessa tabletit on murskattava ennen nielemistä.

Annetaan kerta-annoksena suun kautta tyhjään mahaan veden kera.

Annoksen voi ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa, mutta ruokaa ei saa syödä kahteen tuntiin ennen lääkkeen ottamista tai sen jälkeen, koska ruoan vaikutusta lääkkeen imeytymiseen ei tunneta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Ivermektinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymästä ja toksisesta epidermaalista nekrolyysistä, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8).

Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja niitä on seurattava tarkasti hoidon aikana. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, ivermektiniin käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava. Jos potilaalle on kehittynyt vakava ihoon kohdistuva haittavaikutus, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi ivermektiniin käytön yhteydessä, ivermektinihoitoa ei saa milloinkaan aloittaa uudelleen.

Ivermektiniin tehoa ja annostusta immuunipuutteisille potilaille suoliston strongyloidiaasin hoidossa ei ole varmistettu riittävässä kliinisissä tutkimuksissa. Tartunnan sitkeää jatkumista ivermektiniin kerta-annoksen jälkeen on raportoitu muutamissa tapauksissa, etenkin tämän tyyppisillä potilailla.

Ivermektiniä ei ole tarkoitettu filaria- tai strongyloides-infektion estohoitoon: saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida osoittaa, että ivermektiniin tehoaisi infektiivisten toukkien tappamiseen tai niiden kypsymisen estämiseen ihmisessä.

Ivermektiniinillä ei ole osoitettu olevan vaikutusta minkään filarialajin aikuisiin matoihin.

Ivermektiniinillä ei ole osoitettu olevan suotuisaa vaikutusta trooppiseen keuhkoeosinofiliaan tai filariainfektion yhteydessä havaittuun imusolmuketulehdukseen tai imusuonitulehdukseen.

Ivermektiniin annon jälkeen ilmaantuvien haittavaikutusten voimakkuus ja vaikeusaste liittyvät luultavasti ennen hoitoa vallitsevaan mikrofilarioiden tiheyteen varsinkin verenkierrossa. Jos potilaalla on samanaikainen *Loa loa* -infektio, mikrofilarioiden tiheys etenkin verenkierrossa on usein korkea, jolloin hoitoa saavilla potilailla on suurempi riski saada vakavia haittavaikutuksia.

Keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia (enkefalopatioita) on raportoitu harvoin ivermektinihoitoa saaneilla potilailla, joilla on samaan aikaan suuri määrä *Loa loa* -mikrofilarioita. Tämän vuoksi *Loa loa* -endeemisillä alueilla on ryhdyttävä erityistoimiin ennen ivermektinihoidon aloitusta (ks. kohta 4.8).

Neurotoksisia tapahtumia, kuten tajuttomuutta ja koomaa, on ilmoitettu ivermektiniin käytön yhteydessä potilailla, joilla ei ole *Loa loa* -infektiota. Reaktiot ovat yleensä korjautuneet tukihoidon ja ivermektinihoidon lopettamisen avulla (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Samanaikaista hoitoa dietyylikarbamatsiinisitraatilla (DEC) ja ivermektinillä ei suositella massahoitokampanjojen yhteydessä *Wuchereria bancrofti*n aiheuttamissa filariaaseissa Afrikassa. Jos potilaalla on myös muita mikrofilarioita, kuten *Loa loa*, hänelle saattaa kehittyä voimakas mikrofilaremia.

Näillä potilailla DEC:n systeeminen altistus voi johtaa vakaviin haittavaikutuksiin, jotka liittyvät lääkkeen nopeaan ja tehokkaaseen mikrofilarioita tappavaan vaikutukseen.

Annettaessa onkosersiaasia sairastaville potilaille lääkkeitä, joilla on nopea mikrofilarioita tappava vaikutus, kuten DEC, potilailla on raportoitu vakavuudeltaan eriasteisia ihoreaktioita ja/tai systeemisiä reaktioita (Mazzotti-reaktio) sekä silmiin kohdistuvia reaktioita.

Nämä reaktiot johtuvat todennäköisesti elimistön muodostamista tulehdusvasteista sellaisia hajoamistuotteita kohtaan, jotka ovat seurausta mikrofilarioiden kuolemasta.

Ivermektiniä onkosersiaasin hoitoon saavilla potilailla saattaa myös esiintyä näitä reaktioita, kun hoitoa annetaan ensimmäistä kertaa. Mikrofilarioita tappavan lääkeshoidon jälkeen potilaat, joilla on hyperreaktiivinen onkodermatiitti tai ”Sowda” (havaittu erityisesti Jemenissä), saattavat olla muita herkempiä saamaan vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia (edeema ja onkodermatiitin paheneminen).

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta alle 15 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Onkosersiaasin massahoidosta saadut vähäiset tiedot (noin 300 raskaudesta) ivermektinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa siihen, että ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana annettuun ivermektinihoitoon liittyy haittavaikutuksia, kuten synnynnäisiä poikkeavuuksia, spontaaneja raskauden keskeytymisiä, kuolleena syntymisiä ja imeväiskuolleisuutta. Tällä hetkellä muita epidemiologisia tietoja ei ole saatavilla.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3): näiden havaintojen ennustearvoa ei kuitenkaan ole osoitettu.

Ivermektiniä saa käyttää vain, kun käyttö on ehdottoman tarpeellista.

Imetys

Ivermektiniannoksesta alle 2 % erittyy rintamaitoon.

Käytön turvallisuutta vastasyntyneille lapsille ei ole osoitettu, joten ivermektiniä saa antaa imettäville naisille vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin lapsen mahdollisesti kohdistuva riski.

Hedelmällisyys

Ivermektinillä ei ollut haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin rotille enintään kolme kertaa suurempina annoksina kuin suurin ihmisille suositeltu annos 200 mikrogrammaa/kg (annoksen laskenta mg/m²/vrk).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ivermectin Orifarm -valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Joillekin potilaille ilmaantuvia ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä mahdollisesti heikentäviä haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, uneliaisuutta, kiertoahuimausta ja vapinaa, ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Ohimenevää hypereosinofiliaa, maksan toimintahäiriöitä, akuutti maksatulehdus mukaan lukien, maksaentsyymien nousua, hyperbilirubinemiaa ja hematuriaa on raportoitu.

Hyvin harvoin on raportoitu myös toksista epidermaalista nekrolyysia ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää.

Neurotoksisia tapahtumia, kuten tajunnan heikentymistä ja koomaa, on ilmoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Haittavaikutukset liittyvät parasiittitiheyteen ja ovat useimmiten lieviä ja ohimeneviä. Niiden vakavuus voi kuitenkin lisääntyä, jos potilaalla on useamman kuin yhden parasiitin aiheuttama infektio, etenkin jos kyseessä on *Loa loa* -tartunta.

Ivermectiinin annon jälkeen on harvoin kuvattu vaikeaa ja mahdollisesti hengenvaarallista enkefalopatiaa, erityisesti potilailla, joilla on ollut myös voimakas *Loa loa* -infektio. Näillä potilailla on raportoitu myös seuraavia haittavaikutuksia: selkä- tai niskakipu, silmien verekyys, sidekalvonalainen verenvuoto, hengenahdistus, virtsa- ja/tai ulosteinkontinenssi, vaikeus kävellä/seistä, psyykkisen tilan muutokset, sekavuus, letargia, horrostila tai kooma (ks. kohta 4.4).

Kun potilaille on annettu ivermectiiniä strongyloidiaasin hoitoon, seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu: voimattomuus, vatsakipu, ruokahaluttomuus, ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, heitehuimaus, uneliaisuus, kiertoahuimaus, vapina, ohimenevä hypereosinofilia, leukopenia/anemia ja ALAT/AFOS-arvojen nousu. *Wuchereria bancrofti* -filariaasin hoidossa haittojen voimakkuus näyttäisi liittyvän mikrofiliaatiheyteen verenkierron annoksen koon sijaan. Seuraavia on kuvattu: kuume, päänsärky, voimattomuus, heikkouden tunne, lihaskipu, nivelkipu, epämääräinen kipu, ruoansulatushäiriöt, kuten ruokahaluttomuus, pahoinvointi, vatsakipu ja ylävatsakipu, yskä, epämukava tunne hengitysteissä, kurkkukipu, ortostaattinen hypotensio, vilunväristykset, kiertoahuimaus, runsas hikoilu, kipu tai epämukava tunne kiveksissä.

Seuraavia mikrofilarioiden kuolemasta johtuvia yliherkkyysoireita (Mazzotti-reaktio) on raportoitu, kun ivermectiiniä on annettu potilaille, joilla on *Onchocerca volvulus* -infektio: kutina, nokkosihottuma, sidekalvotulehdus, nivelkipu, lihaskipu (myös abdominaalinen lihaskipu), kuume, edeema, imusolmuketulehdus, adenopatiat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ortostaattinen hypotensio, kiertoahuimaus, takykardia, voimattomuus ja päänsärky. Nämä oireet ovat harvoin olleet vaikeasteisia. Muutamissa tapauksissa on kuvattu astman pahenemista. Näillä potilailla on havaittu myös poikkeavia tuntemuksia silmissä, silmäluomien turvotusta, värikalvon ja sädekehän tulehdusta, sidekalvotulehdusta, limbiittiä, sarveiskalvotulehdusta sekä suoni- ja verkkokalvon tulehdusta. Näitä oireita, jotka voivat johtua myös itse sairaudesta, on ilmennyt toisinaan myös hoidon jälkeen. Ne olivat harvoin vaikeasteisia ja paranivat usein ilman kortikosteroidihoitoa.

Sidekalvon verenvuotoa on raportoitu potilailla, joilla on onkosersiaasi. Havaintoja täysikasvuisten suolinkaisten (*Ascaris*) ulostulosta on kuvattu ivermectiinin nauttimisen jälkeen. Syyhyä hoidettaessa potilaalla ilmenevä kutina voi ohimenevästi voimistua hoidon alussa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

On tärkeää noudattaa suositeltuja annoksia. Ivermektiinin yliannostuksen yhteydessä on raportoitu tajunnantason laskua ja koomaa.

Ivermektiinin tahattomia yliannostustapauksia on raportoitu, mutta yksikään niistä ei ole johtanut kuolemaan. Tahattomissa myrkytystapauksissa, joissa eläimille tarkoitettuja valmisteita on käytetty e-tiedossa olevia annoksia (suun kautta, injektiona, iholle), kuvattuja oireita olivat ihottuma, kosketusihottuma, edeema, päänsärky, kiertoisuus, voimattomuus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu. Myös muita vaikutuksia on todettu, kuten kouristuskohtauksia, ataksiaa, hengenahdistusta, tuntohäiriöitä ja urtikariaa.

Tahattoman myrkytyksen hoito:

- oireenmukainen hoito ja seuranta terveydenhuollon yksikössä sekä nestekorvaushoito ja verenpainetta kohottava hoito tarvittaessa. GABA-agonistien yhdistämistä ivermektiinin tahattoman myrkytyksen hoitoon on syytä välttää, vaikka tästä ei olekaan varsinaisia tutkimuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: matolääkkeet, ATC-koodi: P02CF01.

Ivermektiini on johdettu avermektiineistä, jotka on eristetty *Streptomyces avermitilis* -bakteerin fermentaatiotuotteista. Se sitoutuu suurella affiniteetilla glutamaattivälitteisiin kloridikanaviin, joita on selkärangattomien hermo- ja lihassoluissa. Tämä johtaa siihen, että kloridi-ionit läpäisevät solukalvot helpommin, mistä seuraa hermo- tai lihassolujen hyperpolarisaatio, mikä aiheuttaa tiettyjen loisten halvaantumisen ja jopa kuoleman.

Ivermektiini vaikuttaa myös toisiin ligandivälitteisiin kloridikanaviin, kuten hermovälittäjäaine GABA-välitteisiin (gamma-aminovoihappo) kloridikanaviin.

Nisäkkäillä ei ole glutamaattivälitteisiä kloridikanavia. Avermektiinit sitoutuvat vain heikosti muihin ligandivälitteisiin kloridikanaviin nisäkkäillä. Ne läpäisevät huonosti veri-aivoesteen ihmisillä.

Afrikassa, Aasiassa, Etelä-Amerikassa, Länsi-Intiassa ja Polynesiassa tehdyissä klinisissä tutkimuksissa havaittiin, että *Wuchereria bancrofti* -mikrofilaremia väheni (alle 1 prosenttiin) ivermektiinin ottamista seuraavalla viikolla, kun suun kautta otettu annos oli vähintään 100 mikrog/kg. Näissä tutkimuksissa osoitettiin annosriippuvainen teho ajanjaksolla, jonka aikana mikrofilaremiassa ja tartuntojen määrän väheneminen hoidetussa populaatiossa jatkui.

Massahoito näyttää olevan hyvä keino rajoittaa tartunnanlevittäjien välittämän *Wuchereria bancroftin* leviämistä ja häiritä epidemiologista ketjua mikrofilaremiassa hoidossa ihmisellä (*Wuchereria bancroftin* ainoa parasiti-reservoari).

Hoito ivermektiin kerta-annoksella 200 mikrogrammaa/painokilo on ollut tehokas ja hyvin siedetty potilailla, joilla on normaali immuunipuolustus ja joilla *Strongyloides stercoralis* -infektioartunta on rajoittunut ruoansulatuskanavaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Pääasiallisen ainesosan (H2B1a:n) keskimääräinen plasman huippupitoisuus on 46,6 (\pm 21,9) ng/ml, ja se saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua suun kautta otetun 12 mg ivermektiiniä sisältävän tablettiannoksen ottamisesta.

Pitoisuus plasmassa suurenee annoksen kasvaessa samassa suhteessa. Ivermektiini imeytyy ja metaboloituu ihmisen elimistössä. Ivermektiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan ulosteeseen; alle 1 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyn *in vitro* -tutkimuksen mukaan sytokromi P450 3A4 on ivermektiin maksametaboliaan osallistuva pääisoforumi. Ihmisellä ivermektiin puoliintumisaika plasmassa on noin 12 tuntia ja sen metaboliittien puoliintumisaika noin 3 vuorokautta.

Prekliinisissä tutkimuksissa on todettu, että ivermektiini ei merkittävästi estä CYP3A4:n ($IC_{50} = 50 \mu M$) tai muiden CYP-entsyymien (2D6, 2C9, 1A2 ja 2E1) toimintaa oraalisia hoitoannoksia käytettäessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä kerta-annoksen toksisuutta selvittävässä tutkimuksissa havaittiin keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta, mikä ilmeni mydriaasina, vapinana ja ataksiana useilla eläinlajeilla (hiirillä, rotilla ja koirilla) suurilla annoksilla käytettäessä sekä apinoilla oksenteluna ja mydriaasina. Kun emolle annettiin toistuvasti toksisia tai lähes toksisia annoksia ivermektiiniä, useilla eläinlajeilla (hiirillä, rotilla ja kaneilla) havaittiin sikiön poikkeavuuksia (suulakihalkio). Näiden tutkimusten perusteella on vaikea arvioida pieneen kerta-annokseen liittyvää toksisuutta. Tavanomaisissa tutkimuksissa *in vitro* (Amesin testi, hiiren lymfooman TK-määritys) ei todettu genotoksisuutta. Genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty *in vivo*.

Ympäristöön kohdistuvaa riskiä koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että ivermektiini saattaa olla riski vesiympäristölle (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Sitruunahappo (E330)
Butyylihydroksianisoli (E320)
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

4, 8, 10, 12, 16 tai 20 tablettia alumiini/alumiini läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa riskin ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42667

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.06.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.09.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ivermectin Orifarm 3 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 3 mg ivermectin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.
Vita, platta, runda tabletter med fasad kant. Tabletternas diameter är cirka 5 mm och tjocklek cirka 2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av gastrointestinal strongyloidiasis (anguillulosis).
- Behandling av misstänkt eller diagnostiserad mikrofilaremi hos patienter med lymfatisk filariasis orsakad av *Wuchereria bancrofti*.
- Behandling av skabb hos människa. Behandling är indicerad om skabbdiagnosen har fastställts kliniskt och/eller genom parasitologisk undersökning. Behandling är inte indicerad vid enbart klåda om formell diagnos saknas.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer. Officiella riktlinjer inkluderar riktlinjer från WHO och folkhälsomyndigheter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling av gastrointestinal strongyloidiasis

Rekommenderad dosering är en oral enkeldos om 200 mikrogram ivermectin per kg kroppsvikt.

Vägledning för viktbaserad dosering:

KROPPSVIKT (kg)	DOS (antal 3 mg-tabletter)
15 till 24	en
25 till 35	två
36 till 50	tre
51 till 65	fyra
66 till 79	fem
≥ 80	sex

Behandling av mikrofilaremi som orsakas av *Wuchereria bancrofti*

Vid massbehandling av mikrofilaremi orsakad av *Wuchereria bancrofti* är den rekommenderade doseringen cirka 150–200 mikrogram/kg kroppsvikt som en oral enkeldos var 6:e månad.

I endemiska områden där behandling endast kan administreras var 12:e månad är den rekommenderade doseringen 300–400 mikrogram/kg kroppsvikt för att säkerställa tillräcklig hämning av mikrofilaremi hos behandlade patienter.

Vägledning för viktbaserad dosering:

KROPPSVIKT (kg)	DOS vid administrering en gång var 6:e månad (antal 3 mg-tabletter)	DOS vid administrering en gång var 12:e månad (antal 3 mg-tabletter)
15 till 25	en	två
26 till 44	två	fyra
45 till 64	tre	sex
65 till 84	fyra	åtta

Alternativt och om ingen våg finns tillgänglig kan dosen av ivermektin vid massbehandlingskampanjer fastställas enligt patientens längd enligt följande:

LÄNGD (cm)	DOS vid administrering en gång var 6:e månad (antal 3 mg-tabletter)	DOS vid administrering en gång var 12:e månad (antal 3 mg-tabletter)
90 till 119	en	två
120 till 140	två	fyra
141 till 158	tre	sex
> 158	fyra	åtta

Behandling av skabb hos människa

Rekommenderad dosering är en oral enkeldos om 200 mikrogram ivermektin per kg kroppsvikt.

Vanlig skabb:

Administrering av en ytterligare dos inom 8 till 15 dagar kan minska risken för att behandlingen misslyckas då ivermektin inte är verksamt mot äggfasen.

För att tillfrisknandet ska betraktas som fullständigt måste 4 veckor passerat efter behandlingen.

Riklig och krustös skabb:

Vid kraftig infektion kan det krävas en ytterligare dos av ivermektin inom 8 till 15 dagar och/eller samtidig topikal behandling för att patienten ska tillfriskna.

Att observera för patienter som behandlas för skabb

Kontaktpersoner, särskilt familjemedlemmar och partners, ska genomgå en läkarundersökning så snart som möjligt, och vid behov ges behandling mot skabb utan fördröjning.

Hygienrutiner ska tillämpas för att förebygga återinfektion (d.v.s. hålla fingernaglar korta och rena) och officiella rekommendationer gällande rengöring av kläder och sängkläder ska noga följas.

Pediatrik population

Säkerhet för barn som väger mindre än 15 kg har inte fastställts för någon av indikationerna.

Äldre patienter

Kliniska studier med ivermektin inkluderade inte ett tillräckligt stort antal försökspersoner 65 år eller äldre för att fastställa om behandlingssvaret skiljer sig mellan äldre och yngre personer. Inga skillnader i behandlingssvaret mellan äldre och yngre patienter har identifierats från annan rapporterad klinisk erfarenhet. Generellt sett ska behandling av äldre patienter ske med försiktighet på grund av

den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion och samtidigt sjukdomar eller läkemedelsbehandlingar.

Administreringssätt

Oral användning.

Hos barn under 6 år ska tablettorna krossas före nedsväljning.

Behandlingen består av en oral enkeldos som tas med vatten på tom mage.

Dosen kan tas när som helst under dagen, men ingen föda ska tas inom två timmar före eller efter administrering, eftersom det är okänt hur absorptionen påverkas av födointag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med ivermektinbehandling (se avsnitt 4.8).

I samband med att läkemedlet förskrivs till patienter bör de informeras om tecken och symtom på hudreaktioner samt övervakas noggrant med avseende på dessa. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska ivermektin omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig hudbiverkning, såsom SJS eller TEN, vid användning av ivermektin får behandling med ivermektin aldrig återupptas.

Effekt och dosering för ivermektin hos immunsupprimerade patienter som behandlas för intestinal strongyloidiasis har inte fastställts i adekvata kliniska studier. Det finns rapporter om fall där infektionen inte försvann efter en enkeldos ivermektin, särskilt hos denna typ av patienter.

Ivermektin är inte avsett som profylax mot infektion med filarier eller strongyloidiasis. Det finns inga tillgängliga data som tyder på att ivermektin är effektivt för att döda eller förhindra mognaden av infektiösa larver hos människa.

Ivermektin har inte visats ha någon effekt mot vuxna maskar av någon som helst filarieart.

Ivermektin har inte visats ha någon gynnsam effekt vid tropiskt pulmonellt eosinofilisyndrom eller vid lymfadenit eller lymfangit som observerats i samband med filariainfektion.

Intensiteten och svårighetsgraden av de biverkningar som kan förekomma efter administrering av ivermektin är troligen relaterade till densiteten av mikrofilarier före behandlingen, särskilt i blodet. Hos patienter med samtidig *Loa loa*-infektion är densiteten av mikrofilarier oftast hög, särskilt i blodet, vilket innebär att behandlade patienter löper ökad risk för allvarliga biverkningar.

CNS-biverkningar (encefalopatier) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med ivermektin och haft ett högt antal *Loa loa*-mikrofilarier. Följaktligen ska särskilda åtgärder alltid vidtas innan behandling med ivermektin i endemiska områden med *Loa loa* (se avsnitt 4.8).

Fall av neurotoxicitet, såsom sänkt medvetandegrad och koma, har även rapporterats vid användning av ivermektin hos patienter utan *Loa loa*-infektion. Dessa reaktioner avtar vanligtvis med stödjande behandling och utsättning av ivermektin (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Samtidig behandling med dietylkarbamazincitrat (DEC) och ivermektin rekommenderas inte vid

massbehandlingskampanjer mot filariasis orsakad av *Wuchereria Bancrofti* i Afrika. Samtidig infektion med andra mikrofilariier, t.ex. *Loa loa*, kan resultera i kraftig mikrofilaremi hos infekterade patienter.

Hos dessa patienter kan systemisk exponering för DEC resultera i allvarliga biverkningar relaterade till läkemedlets snabba och effektiva avdödande verkan på mikrofilariier.

Vid administrering av läkemedel med snabb avdödande effekt på mikrofilariier såsom DEC hos patienter med onchocerciasis, har kutana och/eller systemiska reaktioner av varierande svårighetsgrad (Mazzottis reaktion) samt ögonreaktioner rapporterats.

Dessa reaktioner beror troligen på kroppens inflammatoriska svar på nedbrytningsprodukter som frisläpps då mikrofilarierna dör.

Patienter som behandlas med ivermektin mot onchocerciasis kan också uppleva dessa reaktioner under den första behandlingen. Efter behandling med ett läkemedel med avdödande effekt på mikrofilariier kan patienter med hyperreaktiv onchodermatit eller "Sowda" (observeras särskilt i Yemen) löpa ökad risk för svåra kutana biverkningar (ödem och försämring av onchodermatit).

Pediatrisk population

Säkerhet för barn som väger mindre än 15 kg har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data som insamlats under massbehandling av onchocerciasis och som även inkluderade data från ett begränsat antal (cirka 300) gravida kvinnor tyder inte på några skadliga effekter såsom medfödda missbildningar, missfall, dödfödsel eller spädbarnsdödlighet vid användning av ivermektin under graviditetens första trimester. Hittills finns inga andra epidemiologiska data tillgängliga.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3), men det prediktiva värdet av dessa observationer har inte fastställts.

Ivermektin ska endast användas då det är strikt indicerat.

Amning

Mindre än 2 % av den administrerade ivermektindosen utsöndras i bröstmjölks.

Säkerhet vid användning hos nyfödda spädbarn har inte fastställts. Ivermektin ska därför endast ges till ammande mödrar om den förväntade nyttan för mamman uppväger den potentiella risken för spädbarnet.

Fertilitet

Ivermektin hade inga skadliga effekter på fertiliteten hos råttor vid upp till 3 gånger den maximala rekommenderade dosen hos människa om 200 mikrogram/kg (baserat på mg/m²/dygn).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av Ivermectin Orifarm på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Det kan inte uteslutas att vissa patienter kan uppleva biverkningar såsom yrsel, somnolens, vertigo och tremor, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Övergående hypereosinofili, leverfunktionsstörningar inklusive akut hepatit, ökade leverenzymmer, hyperbilirubinemi och hematuri har rapporterats.

I mycket sällsynta fall har även toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom rapporterats.

Fall av neurotoxicitet, såsom sänkt medvetandegrad och koma, har rapporterats (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Biverkningarna är relaterade till parasitdensiteten och är i de flesta fall milda och övergående, men kan vara svårare hos patienter som är infekterade med mer än en parasit, särskilt vid infektion av *Loa loa*.

Svår och eventuellt livshotande encefalopati har i sällsynta fall beskrivits efter administrering av ivermektin, särskilt hos patienter som även var kraftigt infekterade med *Loa loa*. Hos dessa patienter har även följande biverkningar rapporterats: rygg- eller nacksmärta, okulär hyperemi, subkonjunktival blödning, dyspné, urin- och/eller avföringsinkontinens, svårigheter att stå/gå, förändringar i mental status, förvirring, letargi, stupor eller koma (se avsnitt 4.4).

Hos patienter som fått ivermektin för behandling av strongyloidiasis har följande biverkningar rapporterats: asteni, buksmärta, anorexi, förstoppning, diarré, illamående, kräkningar, yrsel, somnolens, vertigo, tremor, övergående hypereosinofili, leukopeni/anemi och ökning av ALAT/alkaliskt fosfatas. Vid behandling av filariosis orsakad av *Wuchereria bancrofti* tycks biverkningarnas intensitet inte vara dosberoende utan är relaterad till densiteten av mikrofilarien i blodet. Följande har beskrivits: feber, huvudvärk, asteni, svaghetskänsla, myalgi, artralgi, diffus smärta, matsmältningsstörningar såsom anorexi, illamående, buksmärta och epigastriesmärta, hosta, obehagskänsla i andningsvägarna, halsont, ortostatisk hypotension, frossa, vertigo, kraftig svettning, smärta eller obehagskänsla i testiklarna.

Efter administrering av ivermektin hos patienter med *Onchocerca volvulus*-infektion har följande överkänslighetsreaktioner (reaktioner av Mazzotti-typ) som beror på död av mikrofilarien observerats: klåda, urtikaria, konjunktivit, artralgi, myalgi (inklusive abdominal myalgi), feber, ödem, lymfadenit, adenopatier, illamående, kräkningar, diarré, ortostatisk hypotension, vertigo, takykardi, asteni, huvudvärk. Dessa symtom har i sällsynta fall varit svåra. Ett fåtal fall av försämrad astma har också beskrivits. Hos dessa patienter har även onormal känselförnimmelse i ögonen, ögonlocksödem, främre uveit, konjunktivit, limbit, keratit och korioretinit eller koroidit rapporterats. Dessa tecken kan bero på själva sjukdomen och har ibland även förekommit efter behandlingen. De var sällan svåra och försvann i allmänhet utan kortikosteroidbehandling.

Konjunktival blödning har rapporterats hos patienter med onchocerciasis. Observationer av avstötning av vuxen spolmask har beskrivits efter intag av ivermektin. Hos patienter med skabb kan övergående försämring av klåda observeras i början av behandlingen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det är viktigt att följa rekommenderad dosering. Fall av sänkt medvetandegrad och koma har

rapporterats vid överdosering av ivermektin.

Fall av oavsiktlig överdosering med ivermektin har rapporterats, men inget av fallen hade dödlig utgång. Vid oavsiktlig förgiftning med okända doser av produkter avsedda för användning till djur (oral användning, som injektion, kutan användning), har följande symtom beskrivits: hudutslag, kontaktdermatit, ödem, huvudvärk, vertigo, asteni, illamående, kräkningar, diarré och buksmärta. Även andra effekter har observerats inklusive kramper, ataxi, dyspne, parestesi och urtikaria.

Behandling i händelse av oavsiktlig förgiftning:

- Symptomatisk behandling och medicinsk övervakning, om nödvändigt vätskeersättning och blodtryckshöjande behandling. Även om specifika studier saknas rekommenderas det att man undviker GABA-agonister vid behandling av oavsiktlig förgiftning med ivermektin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid maskinfektion, ATC-kod: P02CF01

Ivermektin är ett avermektinderivat som isoleras från fermenteringsvätskor av *Streptomyces avermitilis*. Det har hög affinitet till glutamatstyrda kloridkanaler som förekommer i nerv- och muskelceller hos ryggradslösa djur. Dess bindning till dessa kanaler resulterar i ökad membranpermeabilitet för kloridjoner, vilket leder till hyperpolarisering i nerv- eller muskelceller. Detta resulterar i neuromuskulär paralytisk och t.o.m. död hos vissa parasiter.

Ivermektin interagerar även med andra ligandstyrda kloridkanaler såsom kloridkanalen som styrs av neurotransmittorn GABA (gammaaminosmörtsyra).

Däggdjur har inte glutamatstyrda kloridkanaler. Avermektiner har endast låg affinitet för andra däggdjurs ligandstyrda kloridkanaler. De passerar inte lätt blod-hjärnbarriären hos människa.

Kliniska studier som utfördes i Afrika, Asien, Sydamerika, Västindien och Polynesien visade en minskning (till mindre än 1 %) av *Wuchereria bancrofti*-mikrofilaremi veckan efter administrering av en oral ivermektindos om minst 100 mikrog/kg. I dessa studier sågs en dosberoende effekt under den tidsperiod då minskningen av mikrofilaremi och smittofrekvens i de behandlade populationerna bibehölls.

Massbehandling av mikrofilaremi hos människor (den enda parasitreservoaren för *Wuchereria bancrofti*) tycks vara användbar när det gäller att begränsa överföringen av *Wuchereria bancrofti* via vektorinsekter och avbryta den epidemiologiska kedjan.

Ivermektinbehandling med en enkeldos om 200 mikrogram per kg kroppsvikt har visats vara effektivt och välolerat hos patienter med normalt immunförsvar hos vilka infektion med *Strongyloides stercoralis* begränsas till mag-tarmkanalen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen för huvudkomponenten (H2B1a) observeras cirka 4 timmar efter oral administrering av en enkeldos om 12 mg ivermektin i tablettform och är 46,6 (\pm 21,9) ng/ml.

Koncentrationen i plasma ökar i allmänhet på ett dosproportionellt sätt. Ivermektin absorberas och metaboliseras i människokroppen. Ivermektin och/eller dess metaboliter utsöndras nästan uteslutande i avföring; mindre än 1 % av den administrerade dosen utsöndras i urin. En *in vitro*-studie som utfördes på humana levermikrosomer tyder på att cytochrom P450 3A4 är den viktigaste isoformen som deltar i levermetabolismen av ivermektin. Hos människa är halveringstiden i plasma cirka 12 timmar för ivermektin och cirka 3 dagar för metaboliterna.

Prekliniska studier tyder på att orala terapeutiska doser av ivermektin inte orsakar någon signifikant hämning av CYP3A4 (IC₅₀ = 50 µM) eller andra CYP-enzym (2D6, 2C9, 1A2 och 2E1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med enkeldoser på djur sågs toxicitet på det centrala nervsystemet, vilket yttrade sig som mydriasis, tremor och ataxi vid höga doser hos flera djurarter (möss, råttor och hundar) och hos apor som kräkningar och mydriasis. Efter upprepad administrering av ivermektin vid doser nära eller motsvarande maternellt toxiska nivåer, observerades avvikelser hos fostret (gomspalt) hos flera djurarter (möss, råttor, kaniner). Utifrån dessa studier är det svårt att bedöma risken i samband med administrering av en låg enkeldos. Standardstudier som utfördes *in vitro* (Ames test, muslymfom TKtest) visade ingen gentoxicitet. Inga gentoxicitets- eller karcinogenicitetsstudier har dock utförts *in vivo*.

Studier för att bedöma miljörisker har visat att ivermektin kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Pregelatiniserad stärkelse

Citronsyra (E330)

Butylhydroxianisol (E320)

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4, 8, 10, 12, 16, 20 tabletter i aluminium/aluminium-blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42667

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.06.2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.09.2024