

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ivermectine ratiopharm 3 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 3 mg ivermektiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Päällystämätön, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 5,5 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”A 300”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Suoliston strongyloidiaasin (anguilluloosin) hoito.
- Epäillyn tai diagnosoidun mikrofilaremien 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.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suoliston strongyloidiaasin hoito

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

Potilaan painon mukaiset, ohjeelliset annokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Potilaan paino (kg)	Annos: 3 mg:n tablettien lukumäärä
15–24	yksi
25–35	kaksi
36–50	kolme
51–65	neljä
66–79	viisi
≥ 80	kuusi

Wuchereria bancroftin aiheuttaman mikrofilaremien hoito

Suositusannos *Wuchereria bancroftin* aiheuttaman mikrofilaremien massahoidossa on noin 150–200 mikrogrammaa/painokilo kerta-annoksina suun kautta 6 kuukauden välein. Endeemisillä alueilla, joissa hoitoa voidaan antaa vain 12 kuukauden välein, suositeltu annos riittävän mikrofilaremien suppression ylläpitämiseen hoidetuilla potilailla on 300–400 mikrogrammaa/painokilo.

Potilaan painon mukaiset, ohjeelliset annokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Potilaan paino (kg)	Annos, kun hoitoa annetaan 6 kk välein: 3 mg:n tablettien lukumäärä	Annos, kun hoitoa annetaan 12 kk välein: 3 mg:n tablettien lukumäärä
15–25	yksi	kaksi
26–44	kaksi	neljä
45–64	kolme	kuusi
65–84	neljä	kahdeksan

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

Potilaan pituus (cm)	Annos, kun hoitoa annetaan 6 kk välein: 3 mg:n tablettien lukumäärä	Annos, kun hoitoa annetaan 12 kk välein: 3 mg:n tablettien lukumäärä
90–119	yksi	kaksi
120–140	kaksi	neljä
141–158	kolme	kuusi
> 158	neljä	kahdeksan

Ihmisen syyhyn hoito

Suositeltu annostus on 200 mikrogrammaa ivermektiiiniä/painokilo kerta-annoksena suun kautta.

Tavallinen syyhy:

Paraneminen voidaan katsoa varmaksi vasta 4 viikkoa hoidon jälkeen. Annoksen toistaminen kutinan tai raapimisen vuoksi ennen tätä ei ole perusteltua.

Uusinta-annoksen antoa 2 viikon kuluessa ensimmäisestä annoksesta tulisi harkita ainoastaan, jos:

- uusia leesioita ilmenee
- parasitologinen tutkimus on edelleen positiivinen.

Runsas ja rupinen syyhy:

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

Annosteltaessa lääkettä alle 6-vuotiaille lapsille tabletit on murskattava ennen nielemistä.

Lääke annetaan kerta-annoksena suun kautta tyhjään mahaan ja veden kera.

Annoksen voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa. Lääke on kuitenkin otettava vähintään kaksi tuntia edellisen ruokailun jälkeen ja kaksi tuntia ennen seuraavaa ateriaa, sillä ei tiedetä, miten ruoka mahdollisesti vaikuttaa lääkkeen imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityiset varoitukset

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

Ivermektiiniä ei ole tarkoitettu filariaasin tai strongyloidiaasin estohoitoon. Tietoja ei ole saatavilla ivermektiin tehosta tappaa infektiiviset toukat tai estää niiden kypsyminen ihmisellä.

Ivermektiinillä ei ole osoitettu olevan vaikutusta minkään filarialajin aikuisiin matoihin.

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

Ivermektiinin annon jälkeen ilmaantuvien haittavaikutusten voimakkuus ja vaikeusaste liittyvät luultavasti ennen hoitoa vallitsevaan mikrofilarioiden tiheyteen varsinkin verenkierrossa. Jos potilaalla on samanaikainen loaasi, mikrofilarioiden tiheys etenkin verenkierrossa on usein suuri, mikä altistaa potilaita tavallista suuremmalle vakavien haittavaikutusten riskille.

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

Neurologista toksisuutta, mukaan lukien tajunnan tason laskua ja koomaa on raportoitu ivermektiinihoitoa saaneilla potilailla ilman *Loa loa* -infektiota. Nämä ovat yleensä parantuneet tukihoidolla ja ivermektiinin käytön lopettamisella (ks. kohta 4.8 ja 4.9).

Samanaikaista hoitoa dietylikarbamatsiinisitraatilla (DEC) ja ivermektiinillä ei suositella Afrikassa massahoitokampanjoiden yhteydessä *Wuchereria Bancrofti*n aiheuttamissa filariaaseissa. Jos potilaalla on myös muita mikrofilarioita (esim. *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.

Kun lääkkeitä, joilla on nopea mikrofilarioita tappava vaikutus (kuten DEC) on annettu onkosersiaasista kärsiville potilaille, heillä on raportoitu vakavuudeltaan eriasteisia ihoreaktioita ja/tai systeemisiä reaktioita (Mazzotti-reaktio) sekä silmiin kohdistuvia reaktioita.

Nämä reaktiot johtuvat todennäköisesti elimistön omasta tulehdusvasteesta mikrofilarioiden kuoleman yhteydessä syntyneitä hajoamistuotteita kohtaan.

Ivermektiiniä 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).

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Ivermektiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymästä ja toksisesta epidermaalaisesta 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, ivermektiin käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoisia hoitoa on harkittava. Jos potilaalle on kehittynyt vakava ihoon kohdistuva

haittavaikutus, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi ivermektisiin käytön yhteydessä, ivermektiihoitoa ei saa milloinkaan aloittaa uudelleen.

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) ivermektisiin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa siihen, että ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana annettuun ivermektiihoitoon 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), mutta mahdollista ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Ivermektiniä saa käyttää vain, jos käyttö on ehdottoman tarpeellinen.

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 lapseen mahdollisesti kohdistuva riski, ja imetystä suunnittelevalle naiselle ivermektiihoidon anto on siirrettävä vähintään viikon päähän lapsen syntymästä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei tiedetä, onko ivermektiinillä mahdollisesti vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lääkkeen mahdolliset haittavaikutukset, kuten heitehuimaus, uneliaisuus, kiertohuimaus ja vapina, saattavat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (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 nekrolyysiä ja Stevens-Johnsonin oireyhtymää.

Neurologista toksisuutta, mukaan lukien tajunnan tason laskua ja koomaa on raportoitu (ks. kohta 4.4 ja 4.9).

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

Ivermektisiin annon jälkeen on harvoin kuvattu vaikeaa ja mahdollisesti jopa kuolemaan johtavaa enkefalopatiaa, erityisesti **potilailla, joilla on ollut myös voimakas *Loa loa* -infektio**. Näillä potilailla on raportoitu myös seuraavia haittavaikutuksia: selkä- tai niskakipu, silmien verokkyys, 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 ivermektiniä **strongyloidiaasin hoitoon**, seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu: voimattomuus, mahakipu, ruokahaluttomuus, ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, heitehuimaus, uneliaisuus, kiertoahuimaus, vapina, ohimenevä hypereosinofilia, leukopenia/anemia ja ALAT/AFOS-arvojen nousu.

***Wuchereria bancrofti*-filariaasin hoidossa** haittavaikutusten voimakkuus ei näyttäisi liittyvän annoskokoon vaan sen sijaan mikrofiliatiheyteen verenkierrossa. Seuraavia haittavaikutuksia on kuvattu: kuume, päänsärky, voimattomuus, heikkouden tunne, lihaskipu, nivelkipu, laaja-alainen kipu; ruoansulatushäiriöt, kuten ruokahaluttomuus, pahoinvointi, mahakipu ja ylävatsakipu; yskä, epämukava tunne hengitysteissä, kurkkukipu, ortostaattinen hypotensio, vilunväristykset, kiertoahuimaus, runsas hikoilu, kipu tai epämukava tunne kiveksissä.

Seuraavia mikrofilaroiden kuolemasta johtuvia yliherkkyysoireita (Mazzotti-reaktio) on raportoitu, kun ivermektiniä on annettu **potilaille, joilla on *Onchocerca volvulus*-infektio**: kutina, selkeä nokkosihottuma, sidekalvotulehdus, nivelkipu, lihaskipu (myös abdominaalinen lihaskipu), kuume, edeema, imusolmuketulehdus, lymfadenopatiat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ortostaattinen hypotensio, kiertoahuimaus, takykardia, voimattomuus, päänsärky. Nämä oireet ovat harvoin olleet vaikea-asteisia. Muutamissa tapauksissa astman pahenemista on kuvattu.

Näillä potilailla on myös kuvattu poikkeavia tuntemuksia silmissä, silmäluomien turvotusta, etukammiouveiittia, sidekalvotulehdusta, sarveiskalvon ja kovakalvon reuna-alueen tulehdusta, sarveiskalvotulehdusta sekä suoni- ja verkkokalvon tulehdusta. Näitä oireita, jotka voivat johtua myös itse sairaudesta, on ilmennyt toisinaan myös hoidon jälkeen. Ne ovat harvoin olleet vaikea-asteisia ja ovat yleensä parantuneet ilman kortikosteroidihoitoa.

Sidekalvon verenvuotoa on raportoitu onkosersiaasia sairastavilla potilailla.

Havaintoja täysikasvuisten suolinkaisten (*Ascaris*) ulostulosta on kuvattu ivermektinin oton jälkeen.

Syyhyä hoitettaessa potilaalla esiintyvä 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. Terveystieteiden 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. Ivermektinin yliannostuksen yhteydessä on raportoitu tajunnantason laskua ja koomaa.

Tahattomissa myrkytystapauksissa, joissa tuntemattomia annoksia eläimille tarkoitettuja valmisteita on annettu (suun kautta, injektiona, iholle) ihmisille on kuvattu seuraavanlaisia oireita: ihottuma, kosketusihottuma, edeema, päänsärky, kiertoahuimaus, voimattomuus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja mahakipu. Myös muita haittavaikutuksia 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.
Vaikka varsinaista dataa ei ole käytettävissä, näyttäisi olevan suositeltavaa välttää GABA-agonistien käyttöä ivermektisiin tahattoman myrkytyksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Matolääkkeet

ATC-koodi: P02CF01

Vaikutusmekanismi

Ivermektini on johdettu avermektineistä, jotka on eristetty *Streptomyces avermitilis* -bakteerin fermentaatiotuotteista. Se sitoutuu suurella affiniteetilla glutamaatti-välitteisiin 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. Ivermektini vaikuttaa myös toisiin ligandi-välitteisiin kloridikanaviin, kuten hermovälittäjäaine GABA (gamma-aminovoihappo) -välitteisiin kloridikanaviin.

Nisäkkäillä ei ole glutamaatti-välitteisiä kloridikanavia. Avermektinit sitoutuvat vain heikosti muihin ligandi-välitteisiin kloridikanaviin nisäkkäillä. Ne läpäisevät huonosti veri-aivoesteen ihmisillä.

Afrikassa, Aasiassa, Etelä-Amerikassa, Karibian alueella ja Polynesiassa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että *Wuchereria bancrofti* -mikrofilaremia väheni alle 1 prosenttiin lähtötilanteesta ivermektiniin ottamista seuraavalla viikolla, kun suun kautta otettu annos oli vähintään 100 mikrog/kg. Näissä tutkimuksissa osoitettiin annosriippuvainen teho sekä hoidon tehon että vaikutuksen keston osalta.

Massahoito saattaa olla hyvä keino rajoittaa *Wuchereria bancroftin* leviämistä vektorien välityksellä ja voi häiritä epidemiologista ketjua mikrofilaremioiden hoidossa ihmisellä (*Wuchereria bancroftin* ainoa parasitiitireservoari).

Hoito ivermektiniin kerta-annoksella 200 mikrogrammaa/painokilo on osoittautunut tehokkaaksi ja hyvin siedetyksi potilailla, joilla on normaali immuunipuolustus ja joilla *Strongyloides stercoralis* -infektio tartunta on rajoittunut ruoansulatuskanavaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Pääasiallisen H₂B₁a-metaboliitin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 46,6 (± 21,9) ng/ml, ja se saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua 12 mg ivermektiniä sisältävän tabletin ottamisesta suun kautta.

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

Prekliiniset tutkimustulokset viittaavat siihen, että kliiniset oraaliset hoitoannokset ivermektiniä eivät merkittävästi estäisi CYP3A4:n (IC₅₀ = 50 µM) tai muiden CYP-entsyymien (2D6, 2C9, IA2 ja 2E1) toimintaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä kerta-annoksen toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa havaittiin keskushermostoon kohdistunutta toksisuutta, mikä ilmeni mydriaasina, vapinana ja ataksiana useilla eläinlajeilla (hiirillä, rotilla ja koirilla) suurilla annoksilla käytettäessä sekä apinoilla oksenteluna ja mydriaasina. Kun ivermektiiniä toistuvasti annettiin emoille toksisina tai lähes toksisina annoksia, todettiin sikiöiden poikkeavuuksia (suulakihalkio) useilla eri eläinlajeilla (hiirillä, rotilla ja kaneilla). Näiden tutkimusten perusteella on vaikea arvioida pieneen kerta-annokseen liittyvää toksisuutta. *In vitro* -tutkimuksissa ivermektiini ei ollut genotoksinen. Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia *in vivo* -tietoja ei ole saatavilla. 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 (E 460), esigelatinoitu maissitärkkelys, butyylihydroksianisoli (E 320), sitruunahappo (E 330), magnesiumstearaatti (E 572).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/PVC/alumiiniläpipainopakkaukset, joissa 1, 4, 6, 8, 10 tai 20 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa ympäristöriskin (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

41366

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.5.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ivermectine ratiopharm 3 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 3 mg ivermektin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Rund tablett utan dragering med en diameter på 5,5 cm och försedd med märkningen "A 300" på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av gastrointestinal strongyloidiasis (anguillulos).
- 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling av gastrointestinal strongyloidiasis

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

Vägledning för viktbaserad dosering presenteras i följande tabell:

Patientens vikt (kg)	Doss: antal 3 mg tabletter
15–24	en
25–35	två
36–50	tre
51–65	fyra
66–79	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 presenteras i följande tabell:

Patientens vikt (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
15–25	en	två
26–44	två	fyra
45–64	tre	sex
65–84	fyra	åtta

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

Patientens 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
90–119	en	två
120–140	två	fyra
141–158	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:

Återhämtningen kan betraktas som fullständig först efter 4 veckor. Upprepad dosering på grund av klåda eller kliande är inte indikerat före detta.

En andra dos inom två veckor efter den första kan endast övervägas om:

- nya lesioner konstateras
- den parasitologiska undersökningen fortfarande är positiv.

Riklig och krustös skabb:

Vid kraftig infektion kan det krävas en andra dos ivermektin inom 8–15 dagar och/eller samtidig topikal behandling för att infektionen ska läkas.

Pediatrisk population

Säkerhet för pediatriska patienter med en vikt på mindre än 15 kg har inte fastställts för någon av indikationerna.

Administreringsätt

Oral användning.

Vid dosering till barn under 6 år ska tabletterna krossas före sväljning.

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

Dosen kan tas när som helst under dagen, men ingen föda får intas inom två timmar före eller efter tablettintaget, eftersom inverkan av föda på läkemedelsupptaget är okänd.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

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 skulle vara effektivt för att döda eller förhindra mognaden av infektiösa larvar 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 loiasis är densiteten av mikrofilarier oftast hög, särskilt i blodet, vilket innebär att behandlade patienter löper ökad risk för allvarliga biverkningar.

CNS-biverkningar (encefalopater) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med ivermektin och som 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).

Neurologisk toxicitet, inkluderande sänkt medvetandenivå och koma har rapporterats hos patienter som behandlats med ivermektin i frånvaro av *Loa loa* infektion. Dessa har i allmänhet försvunnit med stödjande vård och med att avsluta behandling med 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 mikrofilarier, 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 inverkan på mikrofilarier.

Vid administrering av läkemedel med snabb avdödande effekt på mikrofilarier (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 mikrofilarier kan patienter med hyperreaktiv onchodermatit eller "Sowda" (observeras särskilt i Yemen) löpa ökad risk för svåra kutana biverkningar (ödem och försämring av onchodermatit).

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.

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 den möjliga risken för människa är okänd.

Ivermektin ska endast användas då det är strikt indicerat.

Amning

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

Säkerhet vid användning har inte fastställts hos nyfödda spädbarn. Ivermektin får därför endast ges till ammande mödrar om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för spädbarnet, och behandlingen av kvinnor som planerar börja amma ska skjutas fram tills barnet är minst en vecka gammalt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Man känner inte till om ivermektin har någon inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Möjliga biverkningar, såsom svindel, somnolens, yrsel och tremor, kan hos vissa patienter 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.

Neurologisk toxicitet, inkluderande sänkt medvetandenivå 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 om det är frågan om *Loa loa*.

Svår och eventuellt fatal encefalopati har i sällsynta fall beskrivits efter administrering av ivermektin, särskilt hos **patienter som även varit 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 mentalt 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, aptitlöshet, förstoppning, diarré, illamående, kräkningar, svindel, somnolens, yrsel, tremor, övergående hypereosinofili, leukopeni/anemi och ökning av ALAT/AFOS.

Vid behandling av filariasis orsakad av *Wuchereria bancrofti* tycks biverkningarnas intensitet inte vara dosberoende utan relaterade till densiteten av mikrofilarien i blodet. Följande har beskrivits: feber, huvudvärk, asteni, svaghetskänsla, myalgi, artralgi, allmän smärta, matsmältningsstörningar såsom aptitlöshet, illamående, buksmärta och epigastrisk smärta, hosta, obehagskänslor i andningsvägarna, halsont, ortostatisk hypotension, frossa, yrsel, kraftig svettning, smärta eller obehagskänslor 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, tydlig urtikaria, konjunktivit, artralgi, myalgi (inklusive abdominal myalgi), feber, ödem, lymfadenit, lymfadenopati, illamående, kräkningar, diarré, ortostatisk hypotension, yrsel, 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 onormala känselörnimmelse i ögonen, ögonlocksödem, främre uveit, konjunktivit, inflammation i limbusområdet, keratit och korioretinit eller koroidit rapporterats. Dessa tecken kan bero på själva sjukdomen och har ibland även förekommit efter behandlingen. Dessa reaktioner är sällan svåra och de har i allmänhet försvunnit utan kortikosteroidbehandling. Konjunktival blödning har rapporterats hos patienter med onchocerciasis.

Observationer av avstötning av vuxen spolmask (*Ascaris*) har beskrivits efter intag av ivermektin.

Hos **patienter med skabb** kan övergående förvärrad 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 rekommenderade doser. Fall av sänkt medvetandenivå och koma har rapporterats vid överdos av ivermektin.

Vid oavsiktlig förgiftning med okända doser av produkter avsedda för användning till djur (oral användning, som injektion, kutan användning), har följande symtom beskrivits hos människor: hudutslag, kontaktdermatit, ödem, huvudvärk, yrsel, asteni, illamående, kräkningar, diarré och buksmärta. Även andra biverkningar har observerats, inklusive krampanfall, ataxi, dyspné, parestesier och urtikaria.

Behandling i händelse av oavsiktlig förgiftning:

- symtomatisk behandling och övervakning vid hälso-/sjukvårdsenhet, om nödvändigt även 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

Verkningsmekanism

Ivermektin är ett avermektinderivat som isolerats 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 ligandstyrda kloridkanaler. De passerar inte lätt blod-hjärnbarriären.

Kliniska studier som utfördes i Afrika, Asien, Sydamerika, Karibien 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*) kan 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 vältolererat 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 (H_2B_{1a}) 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 så att mindre än 1 % av den administrerade dosen utsöndras i urin. En *in vitro*-studie som utfördes på humana levermikrosomer tyder på att cytokrom 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 skulle orsaka någon signifikant hämning av CYP3A4 ($IC_{50} = 50 \mu M$) eller andra CYP-enzym (2D6, 2C9, 1A2 eller 2E1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med enkeldoser på djur sågs toxicitet på det centrala nervsystemet, vilken 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* visade ingen gentoxicitet, men gentoxicitets- och karcinogenicitetsdata *in vivo* saknas dock. Studier gällande miljörisk har visat att ivermektin kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E 460), pregelatiniserad majsstärkelse, butylhydroxianisol (E 320), citronsyra (E 330), magnesiumstearat (E 572).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/PVC/aluminiumblisterförpackningar på 1, 4, 6, 8, 10 eller 20 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Detta läkemedel kan utgöra en miljörisk (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41366

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.12.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.5.2023