

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Scatol 3 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai lähes valkoisia, litteitä ja viistoreunaisia tabletteja, joiden halkaisija on 5,5 mm ja paksuus 2,1 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Ruoansulatuskanavan strongyloidiaasin (strongyloides-infektion) hoito.
- Epäillyn tai diagnosoidun mikrofilareman hoito, kun potilaalla on *Wuchereria bancrofti* 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 lasketaan WHO:n ja julkisen terveydenhuollon viranomaisen antamat ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ruoansulatuskanavan strongyloidiaasin hoito

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

Ohjeellinen, potilaan painon mukainen annos esitetään alla:

| 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 mikrofilaremien hoito

Suosittelun annostus *Wuchereria bancroftin* aiheuttaman mikrofilaremien massahoidossa on kerta-annos suun kautta 6 kuukauden välein annoksella 150–200 mikrog/kg.

Endeemisillä alueilla, joissa hoitoa voidaan antaa vain 12 kuukauden välein, suositeltu annostus on 300–400 mikrog/kg, jotta voidaan varmistaa riittävä mikrofilaremien suppressio hoitoa saaneilla potilailla.

Ohjeellinen, potilaan painon mukainen annos esitetään alla:

| 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 ivermektiiiniansos voidaan massahoitokampanjan yhteydessä määrittää potilaan pituuden perusteella seuraavasti:

| PITUUS (cm) | ANNOS, kun hoito 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

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

Tavallinen syyhy:

Paraneminen on arvioitavissa vasta 4 viikkoa hoidon jälkeen. Kutinan jatkuminen ja raapimajäljet eivät ole syy uusia hoitoa ennen kuin 4 viikon kuluttua.

Annoksen toistamista kahden viikon sisällä harkitaan vain, jos

- ilmenee uusia syyhypunkin aiheuttamia ihomuutoksia
- parasitologinen tutkimus on positiivinen uudelleen tutkittaessa.

Runsas ja rupinen syyhy:

Jos kyseessä on erittäin voimakas infektio, ivermektiiiniansoksen 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

Ivermektiinillä 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. Yleensä ottaen iäkkäitä potilaita on hoidettava varoen ja otettava 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 murskettava ennen nielemistä.

Annetaan kerta-annoksena suun kautta veden kera tyhjään mahaan.

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

Erityisvaroitukset

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

Ivermektiinii ei ole tarkoitettu filaria- tai strongyloides-infektion estohoitoon; tietoja ei ole saatavilla ivermektiinin 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 verenkierrrossa. Jos potilaalla on samanaikainen *Loa loa* -infektio, mikrofilarioiden tiheys etenkin verenkierrrossa on usein korkea, jolloin hoitoa saavilla potilailla on suurempi riski saada vakavia haittavaikutuksia.

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

Samanaikaista hoitoa dietylikarbamatsiinisitraatilla (DEC) ja ivermektiinillä ei suositella Afrikassa massahoitokampanjoiden yhteydessä *Wuchereria Bancroftin* aiheuttamissa filariaaseissa. 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 lääkkeitä, joilla on nopea mikrofilarioita tappava vaikutus, kuten DEC onkosersiaasista kärsiville potilaille, potilailla on raportoitu vakavuudeltaan eriasteisia ihoreaktioita ja/tai systeemisiä reaktioita (Mazzotti-reaktio) sekä silmiin kohdistuvia reaktioita.

Nämä reaktiot johtuvat todennäköisesti elimistön muodostamista tulehdusvasteista mikrofilarioiden kuolemasta seuranneita hajoamistuotteita kohtaan.

Ivermektiiniä onkosersiaasin hoitoon saavilla potilailla saattaa myös esiintyä näitä reaktioita, kun hoitoa annetaan ensimmäistä kertaa. Mikrofilarioita tappavan lääkehoidon jälkeen potilaat, joilla on hyperreaktiivinen onkodermatiitti tai "Sowda" (havaittu erityisesti Yemenissä), 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) ivermektiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa siihen, että ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana annettuun ivermektiinihoitoon liittyy haittavaikutuksia, kuten synnynnäisiä poikkeavuuksia, spontaaneja raskauden keskeytyksiä, 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.

Ivermektiiniä saa käyttää vain, kun käyttö on ehdottoman tarpeellinen.

Imetys

Ivermektiiniannoksesta alle 2 % erittyy rintamaitoon.

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Scatol-valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Joillekin potilaille ilmaantuvia ajokykyä ja koneiden käyttökykyä 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 nekrolyysiä ja Stevens-Johnsonin oireyhtymää.

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

Ivermektiinin 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 ivermektiiniä strongyloidiaasin hoitoon, seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu: voimattomuus, mahakipu, ruokahaluttomuus, ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, heitehuimaus, uneliaisuus, kiertoahuimaus, vapina, ohimenevä hypereosinofilia, leukopenia/anemia ja ALAT/AFOS-arvon nousu. *Wuchereria bancrofti* -filariaasin hoidossa haittojen voimakkuus näyttäisi liittyvän mikrofiliitiheyteen verenkierrossa annoksen koon sijaan. Seuraavia 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 mikrofilarioiden kuolemasta johtuvia yliherkkyysoireita (Mazzotti-reaktio) on raportoitu, kun ivermektiiniä on annettu potilaille, joilla on *Onchocerca volvulus* -infektio: kutina, nokkosihottuman kaltainen ihottuma, sidekalvotulehdus, nivelkipu, lihaskipu (myös abdominaalinen lihaskipu), kuume, edeema, imusolmuketulehdus, adenopatiat, 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 havaittu myös poikkeavia tunteuksia 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 vaikea-asteisia ja paranivat usein ilman kortikosteroidihoitoa.

Sidekalvon verenvuotoa on raportoitu potilailla, joilla on onkosersiaasi.

Havaintoja täysikasvuisten suolinkaisten (*Ascaris*) ulostulosta on kuvattu ivermektiinin nauttimisen jälkeen.

Syyhyä hoidettaessa potilaalla esiintyvä kutina voi ohimenevästi voimistua hoidon alussa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

Ivermektiinin tahattomia yliannostustapauksia on raportoitu, mutta yksikään niistä ei ole johtanut kuolemaan. Tahattomissa myrkytystapauksissa, joissa eläimille tarkoitettuja valmisteita on käytetty ei-tiedossa olevia annoksia (suun kautta, injektiona, iholle), kuvattuja oireita olivat: ihottuma, kosketusihottuma, edeema, päänsärky, kierto huimaus, voimattomuus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja mahakipu. 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 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.

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

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

Afrikassa, Aasiassa, Etelä-Amerikassa, Länsi-Intiassa ja Polynesiassa tehdyissä kliinisissä 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 mikrofilareman ja tartuntojen määrän väheneminen hoidetussa populaatiossa jatkui.

Massahoito näyttää olevan hyvä keino rajoittaa *Wuchereria bancrofti* leviämistä vektorien välityksellä ja häiritä epidemiologista ketjua mikrofilareman hoidossa ihmisellä (*Wuchereria bancrofti* ainoa parasiittireservoari).

Hoito ivermektiinin kerta-annoksella 200 mikrogrammaa/painokilo on ollut tehokas ja hyvin siedetty potilailla, joilla on normaali immuunipuolustus ja joilla *Strongyloides stercoralis* -infektio tartunta 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 tabletin 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 tutkimuksen *in vitro* mukaan sytokromi P450 3A4 on ivermektiinin maksametaboliaan osallistuva pääisoformi. Ihmisellä ivermektiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 12 tuntia ja sen metaboliittien puoliintumisaika noin 3 vuorokautta.

Prekliinisissä tutkimuksissa on todettu, että ivermektiini ei merkittävästi estä CYP3A4:n (IC₅₀ = 50 μ M) tai muiden CYP-entsyymien (2D6, 2C9, IA2 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) suuria annoksia käytettäessä sekä apinoilla oksenteluna ja mydriaasina. Ivermektiinin toistuvassa annostelussa havaittiin emolle toksisia tai lähes toksisia annoksia käytettäessä sikiön poikkeavuuksia (suulakihalkio) useilla eläinlajeilla (hiirillä, rotilla ja kaneilla). Näiden tutkimusten perusteella on vaikea arvioida pienen kerta-annokseen liittyvää toksisuutta. Tavanomaisissa tutkimuksissa *in vitro* (Amesin testi, hiiren lymfooma TK-määritys) ei todettu geenitoksisuutta. Geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia *in vivo* ei kuitenkaan ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Butyylihydroksianisoli (E320)
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

4, 8, 10, 12, 16 tai 20 tablettia alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
DK-6710 Esbjerg V
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37131

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.9.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Scatol 3 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 3 mg ivermektin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Runda, vita eller nästan vita, platta, avfasade tabletter med en diameter på 5,5 mm och tjocklek på 2,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av gastrointestinal strongyloidiasis (strongyloidesinfektion).
- Behandling av misstänkt eller diagnostiserad mikrofilaremi hos patienter med lymfatisk filariosis 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 ivermektin per kg kroppsvikt.

Vägledning för viktbaserad dosering:

| KROPPSVIKT (kg) | DOS (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:

| 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) |
|------------------------|--|---|
| 15–25 | 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:

| 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:

För att återhämtningen ska betraktas som fullständig måste behandlingen pågå i 4 veckor. Fortsatt klåda eller skrapskador motiverar inte en andra behandling före denna tidpunkt.

Administrering av en ytterligare dos inom 2 veckor efter den första dosen ska endast övervägas:

- om nya specifika hudförändringar uppstår
- om den parasitologiska undersökningen är positiv vid denna tidpunkt.

Riklig och krustös skabb:

Vid kraftig infektion kan det krävas en ytterligare dos av ivermektin inom 8–15 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 (dvs. hålla fingernaglar korta och rena) och officiella rekommendationer gällande rengöring av kläder och sängkläder ska noga följas.

Pediatrisk 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

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 är 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 *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 (encefalopater) 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).

Samtidig behandling med dietylkarbamazincitrat (DEC) och ivermektin rekommenderas inte vid massbehandlingskampanjer mot filariosis orsakad av *Wuchereria Bancrofti*. i Afrika. Samtidig infektion med andra mikrofilarien, 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 mikrofilarien.

Vid administrering av läkemedel med snabb avdödande effekt på mikrofilarien (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 mikrofilarien 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 bröstmjölk.

Säkerhet vid användning har inte fastställts hos nyfödda spädbarn. Ivermektin får endast ges till ammande mödrar om den förväntade nyttan 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 mikrog/kg (baserat på mg/m²/dygn).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av Scatol på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Det kan inte uteslutas att vissa patienter kan uppleva biverkningar såsom svindel, somnolens, yrsel 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 leverenzymer, hyperbilirubinemi och hematuri har rapporterats.

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

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 *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, dyspne, 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, svindel, somnolens, yrsel, tremor, övergående hypereosinofili, leukopeni/anemi och ökning av ALAT/alkaliskt fosfat. Vid behandling av filariasis 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, yrsel, 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, 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 onormal känselörnimmelse 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

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, yrsel, 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 paralyt 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, 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 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 (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 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 orsakar någon signifikant hämning av CYP3A4 (IC₅₀ = 50 mikromM) eller andra CYP-enzym (2D6, 2C9, IA2 eller 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 TK-test) visade ingen gentoxicitet. Inga gentoxicitets- eller karcinogenicitetsstudier har dock utförts *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Butylhydroxianisol (E320)

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14
DK-6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37131

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.9.2019