

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ivermectin STADA 3 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 3 mg ivermektin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Tabletterna är vita, platta, avfasade och runda med en diameter på 5,5 mm och tjocklek på 2,0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av gastrointestinal strongyloidiasis (strongyloidesinfektion).
- Behandling av misstänkt eller diagnostiserad mikrofilarie 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 engångsdos om 200 mikrogram ivermektin per kg kroppsvikt.

Vägledning för viktbaserad dosering presenteras i följande tabell:

KROPPSVIKT (kg)	DOS (antal 3 mg tabletter)
15 till 24	1
25 till 35	2
36 till 50	3
51 till 65	4
66 till 79	5
≥80	6

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 engångsdos 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:

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	1	2
26 till 44	2	4
45 till 64	3	6
65 till 84	4	8

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	1	2
120 till 140	2	4
141 till 158	3	6
>158	4	8

Behandling av skabb hos människa

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

Vanlig skabb:

Återhämtningen kan betraktas som fullständig först efter 4 veckor. Fortsatt klåda eller skrapskador motiverar inte en andra behandling före denna tidpunkt.

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

- a) om nya specifika hudförändringar uppstår,
- b) om den parasitologiska undersökningen är positiv vid denna tidpunkt.

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 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 samtidiga sjukdomar eller läkemedelsbehandlingar.

Administreringsätt

Oral användning.

Hos barn under 6 år ska tabletterna krossas före nedsväljning.

Behandlingen består av en oral engångsdos 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.

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 engångsdos 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).

Fall av neurologisk toxicitet, såsom förlust av medvetande och koma har rapporterats hos patienter som behandlats med ivermektin i frånvaro av *Loa loa*-infektion. Dessa reaktioner har i allmänhet gått över med stödjande vård och avbruten behandling med ivermektin (se avsnitt 4.8 och 4.9). Begränsade data indikerar att risken för neurotoxiska effekter kan öka hos patienter med nedsatt P-glykoproteinaktivitet, t.ex. funktionsförlust-mutation i ABCB1-genen (MDR1).

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" (en hudsjukdom som observerats 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 bröstmjölken.

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.

Hos kvinnor som planerar att amma sitt barn, ska behandlingen skjutas fram tills barnet är minst en vecka gammalt.

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 ivermektin 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 leverenzymmer, hyperbilirubinemi och hematuri har rapporterats.

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

Neurologisk toxicitet, såsom nedsatt medvetande 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 *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 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 fosfatas.

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 känsselförnimmelse 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 (*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 via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Fall av oavsiktlig överdosering med ivermektin har rapporterats, men inget av fallen hade dödlig utgång.

Fall av förlust av medvetande 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: 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, medel mot nematoder
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 paralys 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 engångsdos 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 engångsdos 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 μ M) eller andra CYP-enzym (2D6, 2C9, 1A2 eller 2E1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med engångsdoser 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 engångsdos.

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

Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad majsstärkelse
Citronsyra
Butylhydroxianisol (E320)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i blister och perforerade endosblister (av aluminium/aluminiumfolie) i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 4, 4x1, 8 eller 8x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62702

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-09-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-11