

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ivermectin Glenmark 3 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én tablett inneholder 3 mg ivermektin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Tablettene er runde, ca. 5,60 mm store, hvite til gråhvite, markert med «Y» på den ene siden og «16» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av gastrointestinal strongyloidiasis (anguillulosis).
- Behandling av mistenkt eller diagnostisert mikrofilarie hos pasienter med lymfatisk filariasis grunnet *Wuchereria bancrofti*.
- Behandling av humant sarkoptisk skabb. Behandling er berettiget dersom diagnosen skabb har blitt fastslått klinisk og/eller ved parasittologisk undersøkelse. Uten en formell diagnose er behandling ikke berettiget ved pruritus.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer, som vanligvis vil omfatte retningslinjer fra WHO og helsemyndigheter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av gastrointestinal strongyloidiasis

Den anbefalte dosen er en oral enkeltdose på 200 mikrogram ivermektin per kg kroppsvekt.

Følgende veiledende dose er bestemt ut fra pasientens vekt:

KROPPSVEKT (kg)	DOSE Antall 3 mg tabletter
15 til 24	én
25 til 35	to
36 til 50	tre
51 til 65	fire
66 til 79	fem
≥ 80	seks

Behandling av mikrofilarie forårsaket av *Wuchereria bancrofti*

Den anbefalte dosen for massedistribusjon til behandling av mikrofilaremi grunnet *Wuchereria bancrofti* er en oral enkeltdose én gang hver 6. måned, som skal gi ca. 150 til 200 mikrog/kg kroppsvekt.

I endemiske områder hvor behandling kun kan gis én gang hver 12. måned, er den anbefalte dosen 300 til 400 mikrog/kg kroppsvekt for å opprettholde tilstrekkelig undertrykkelse av mikrofilaremi hos behandlede pasienter.

Følgende veiledende dose er bestemt ut fra pasientens vekt:

KROPPSVEKT (kg)	DOSE gitt én gang hver 6. måned Antall 3 mg tabletter	DOSE gitt én gang hver 12. måned Antall 3 mg tabletter
15 til 25	én	to
26 til 44	to	fire
45 til 64	tre	seks
65 til 84	fire	åtte

Alternativt kan dosen av ivermektin til bruk ved massedistribusjon av kjemoterapi bestemmes ut ifra pasientens høyde, dersom en personvekt ikke er tilgjengelig. Dosen blir som følger:

HØYDE (cm)	DOSE gitt én gang hver 6. måned Antall 3 mg tabletter	DOSE gitt én gang hver 12. måned Antall 3 mg tabletter
90 til 119	én	to
120 til 140	to	fire
141 til 158	tre	seks
> 158	fire	åtte

Behandling av humant sarkoptisk skabb

Den anbefalte dosen er en oral enkeltdose som gir 200 mikrogram/kg kroppsvekt av ivermektin.

Vanlig skabb:

Tilheling anses som definitiv først etter fire ukers behandling. Vedvarende kløe eller kloremerker er ikke tilstrekkelig grunn til å gjennomføre en ny behandling før den tid.

Administrasjon av en ny dose innen to uker etter den første dosen skal kun vurderes:

- a) når det oppstår nye spesifikke lesjoner
- b) når en parasittologisk undersøkelse er positiv på dette tidspunktet.

Kraftig skabb med skorpedannelse:

Ved disse kraftig infiserte formene kan det være nødvendig med en ny dose innen 8 til 15 dager etter ivermektin og/eller med samtidig lokalbehandling for å oppnå bedring.

Merknad til pasienter som behandles for skabb

Kontaktpersoner, spesielt familiemedlemmer og partnere, bør gjennomgå en medisinsk undersøkelse så snart som mulig, og ved behov gis umiddelbar behandling mot skabb. Det bør iverksettes hygienetiltak for å forebygge reinfeksjon (dvs. holde fingerne korte og rene), og offisielle anbefalinger vedrørende vask av klær og sengetøy bør følges nøye.

Eldre pasienter

Kliniske studier med ivermektin inkluderte ikke tilstrekkelig antall forsøkspersoner som var 65 år eller eldre til å kunne fastslå om de responderer forskjellig fra yngre forsøkspersoner. Annen rapportert klinisk erfaring har ikke påvist forskjeller i respons mellom eldre og yngre pasienter. Generelt skal behandling av

eldre pasienter foretas med forsiktighet, som følge av høyere forekomst av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon, samt av samtidig sykdom og annen legemiddelbehandling.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 15 kg har ikke blitt fastslått for noen av indikasjonene.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Hos barn under 6 år bør tablettene knuses før svelging.

Behandlingen er én oral enkeltdose tatt med vann på tom mage.

Dosen kan tas når som helst på døgnet, men mat skal ikke inntas i de to timene før og etter administrasjon, da påvirkningen av mat på absorpsjonen er ukjent.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle advarsler

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert i forbindelse med ivermektinbehandling (se pkt. 4.8).

Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, bør ivermektin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes. Dersom pasienten har utviklet en alvorlig kutan bivirkning som SJS eller TEN ved bruk av ivermektin, må behandling med ivermektin aldri startes på nytt.

Effekt og doseringsregime for ivermektin hos immunkompromitterte pasienter som behandles mot intestinal strongyloidiasis har ikke blitt fastslått i relevante kliniske studier. Det har vært rapportert tilfeller som viser vedvarende infestasjon etter enkeltdoser med ivermektin, spesielt hos denne typen pasienter.

Ivermektin er ikke en profylaktisk behandling mot infeksjon med filarier eller anguillulosis. Det foreligger ingen data som viser effekt av ivermektin, verken med hensyn til å drepe eller hemme modning av infeksiose larver hos mennesker.

Ivermektin er ikke vist å ha noen aktivitet mot voksne ormer av noen av filarierartene.

Ivermektin er ikke vist å ha noen gunstig effekt på tropisk pulmonalt eosinofilisyndrom, lymfadenitt eller lymfangitt observert ved filarierinfeksjon.

Etter administrasjon av ivermektin er intensitet og alvorlighetsgrad av bivirkninger sannsynligvis relatert til mikrofilarierettheten før behandling, spesielt i blodet. Hos pasienter med samtidig infeksjon med *Loa loa* er mikrofilarierettheten som oftest høy, spesielt i blodet, noe som predisponere behandlede pasienter for en økt risiko for alvorlige bivirkninger.

CNS-bivirkninger (encefalopater) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter som behandles med ivermektin og som samtidig har infeksjon med et stort antall *Loa loa*-mikrofilarien. Følgelig bør det i områder med endemisk *Loa loa* tas spesielle forholdsregler før behandling med ivermektin (se pkt. 4.8).

Tilfeller av nevrotoksisitet, inkludert redusert bevissthet og koma, har også blitt rapportert ved bruk av ivermektin hos pasienter uten *Loa loa*-infeksjon. Disse reaksjonene har vanligvis opphørt etter støttebehandling og seponering av ivermektin. (Se pkt. 4.8 og 4.9.) Begrensede data indikerer at risikoen for nevrotoksiske effekter kan øke hos pasienter med redusert P-glykoproteinaktivitet, f.eks. «tap av funksjon»-mutasjon i ABCB1-genet (MDR1).

Samtidig behandling med dietylkarbamazinsitrat (DEC) og ivermektin ved massedistribusjon av kjemoterapi mot filariasis grunnet *Wuchereria Bancrofti* i Afrika er ikke anbefalt. Samtidig infeksjon med andre mikrofilarien, slik som *Loa loa*, kan medføre omfattende mikrofilaremi hos infiserte pasienter.

Systemisk eksponering for DEC hos slike pasienter kan medføre alvorlige bivirkninger relatert til dette legemidlets raske og effektive mikrofilaricide effekter.

Etter administrasjon av legemidler med rask mikrofilaricidal virkning, slik som diethylcarbamazin sitrat (DEC), hos pasienter med elveblindhet (onchocerciasis), har det blitt rapportert om kutane og/eller systemiske reaksjoner av varierende alvorlighetsgrad (Mazzotti-reaksjonen) og oftalmologiske reaksjoner.

Disse reaksjonene skyldes sannsynligvis inflammatoriske responser på nedbrytningsprodukter frigjort fra døde mikrofilarien.

Pasienter som behandles med ivermektin mot elveblindhet (onchocerciasis) kan også få disse reaksjonene første gang de behandles. Etter behandling med et mikrofilaricidal legemiddel kan pasienter med hyperreaktiv onchodermatitt eller «Sowda» (observert spesielt i Jemen) være mer utsatt enn andre for å få alvorlige kutane bivirkninger (ødem og forverring av onchodermatitt).

Forholdsregler for bruk

Sikkerheten hos pediatrike pasienter som veier mindre enn 15 kg har ikke blitt fastslått.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ved massebehandling av onchocerciasis indikerte data fra et begrenset antall (ca. 300) eksponerte gravide kvinner ingen bivirkninger, slik som medfødte misdannelser, spontanaborter, fosterdød/dødfødsler og spedbarnsdødelighet, etter ivermektinbehandling i første trimester av graviditeten. Det foreligger ingen andre epidemiologiske data hittil.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3), imidlertid er den potensielle risikoen for mennesker ukjent.

Ivermektin skal kun brukes når det er sterkt indisert.

Amming

Mindre enn 2 % av administrert dose av ivermektin blir skilt ut i morsmelk.

Sikkerhet hos nyfødte spedbarn har ikke blitt fastslått. Derfor skal legemidlet kun gis til ammende mødre hvis fordelene av behandling for moren er større enn den potensielle risikoen for barnet som ammes. Behandling av mødre som planlegger å amme spedbarna sine skal utsettes til én uke etter fødselen.

Fertilitet

Ivermektin hadde ingen uønskede effekter på fertilitet hos rotter ved opptil 3 ganger maksimal anbefalt human dose på 200 mikrog/kg (basert på mg/m²/døgn).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke kjent om ivermektin har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mulige bivirkninger som svimmelhet, søvnighet, vertigo og tremor kan påvirke noe av pasientens evne til å kjøre eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er relatert til mikrofilarietettheten og er milde og forbigående i de fleste tilfeller, men insidensen og alvorlighetsgraden kan være økt hos pasienter infisert med mer enn én parasitt, slik tilfellet er ved infestasjon med *Loa loa*.

I sjeldne tilfeller har alvorlige og til og med fatale tilfeller av encefalopati blitt beskrevet etter administrasjon av ivermektin hos pasienter med samtidig kraftig infeksjon med *Loa loa*.

Ved behandling av filariasis forårsaket av *Wuchereria bancrofti* synes ikke intensiteten av bivirkninger å være doseavhengig, men relatert til mikrofilarietettheten i blodet.

Etter behandling med ivermektin hos pasienter infisert med *Onchocerca volvulus*, kan følgende overfølsomhetsreaksjoner oppstå som følge av mikrofilariedød – dette er symptomer av Mazzotti-typen: pruritus, urtikariautslett, konjunktivitt, artralgi, myalgi (inkludert abdominal myalgi), feber, ødem, lymfadenitt, lymfadenopati, kvalme, oppkast, diaré, ortostatisk hypotensjon, vertigo, takykardi, asteni, hodepine. I sjeldne tilfeller har disse symptomene vært alvorlige. Noen få tilfeller av astmaeksaserbasjoner har blitt beskrevet.

Hos disse pasientene har unormal fornemmelse i øynene, øyelokksødem, anterior uveitt, konjunktivitt, limbitt, keratitt og korioretinitt eller korioiditt også blitt beskrevet. Disse manifestasjonene kan skyldes selve sykdommen, men har også av og til blitt beskrevet etter behandling. De var sjelden alvorlige og opphørte vanligvis uten kortikosteroidbehandling.

Observasjoner av *Ascaris*-utstøting av voksne ormer har blitt beskrevet etter inntak av ivermektin. Hos pasienter med skabb kan forbigående forverring av pruritus observeres ved behandlingsstart.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 1: Bivirkninger fra ivermektin

MedDRA organklassesystem	Frekvens	Bivirkning(er)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Forbigående eosinofili, leukopeni/anemi ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede	Ikke kjent	Anoreksi ^{1, 2}

MedDRA organklasser	Frekvens	Bivirkning(er)
sykdommer		
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent	Endringer i mental status ³
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent	Encefalopati ³ , redusert bevissthet, somnolens ¹ , vertigo ^{1, 2} , tremor ¹ , svimmelhet ¹ , ortostatisk hypotensjon ² , koma, forvirring ³ , stupor ³ , hodepine ² , letargi ³ , vansker med å stå ³
Øyesykdommer	Ikke kjent	Okulær hyperemi ³ , konjunktival blødning ^{3, 4}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent	Hoste ² , sår hals ² , dyspné ^{2, 3}
Gastrointestinale sykdommer	Ikke kjent	Abdominale smerter ^{1, 2} , forstoppelse ¹ , diaré ¹ , oppkast ¹ , kvalme ^{1, 2} , epigastriesmerter ² , fekal inkontinens ³
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Akutt hepatitt, hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Myalgi ² , artralgi ² , rygg smerter ³ , nakkesmerter ³
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent	Urininkontinens ³ , hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Testikkelsmerter ² , følelse av ubehag i testiklene ²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Feber ² , frysninger ² , uttalt svetting ² , asteni ^{1, 2} , diffuse smerter i kroppen ² , vansker med å gå ³
Undersøkelser	Ikke kjent	Forhøyede leverenzymmer, økt alaninaminotransferase ¹ , økt alkalisk fosfatase ¹

¹ Ved behandling av strongyloidiasis

² Ved behandling av filariasis forårsaket av *Wuchereria bancrofti*

³ Ved behandling av pasienter med kraftig infeksjon med *Loa Loa*

⁴ Ved behandling av pasienter med onchocerciasis

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er viktig å følge anbefalt dosering. Tilfeller av redusert bevissthet og koma har blitt rapportert som følge av overdosering av ivermektin.

Ved utilsiktet forgiftning med ukjente doser av legemidler med ivermektin tiltenkt veterinærbruk (enten ved oralt inntak, injeksjon eller der kroppsoverflater ble eksponert for legemidlet), er følgende symptomer rapportert: utslett, kontakteksem, ødem, hodepine, vertigo, asteni, kvalme, oppkast, diaré og abdominalsmerter. Andre bivirkninger er også rapportert, inkludert: krampeanfallet, ataksi, dyspné, parestesi og urtikaria.

Behandling av eventuell utilsiktet forgiftning:

- symptomatisk behandling og overvåkning på et sykehus med væsketilførsel og hypertensiv behandling, dersom nødvendig. Selv om det ikke finnes tilgjengelige data, anbefales det å unngå kombinasjon av GABA-agonister ved behandling av utilsiktet forgiftning med ivermektin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Anthelmintika.
ATC-kode: P02CF01.

Ivermektin kommer fra avermektiner isolert fra fermenteringsbuljonger av *Streptomyces avermitilis*. Det binder seg selektivt og har høy affinitet til glutamatstyrte kloridkanaler som finnes i nerve- og muskelceller hos virvelløse dyr. Dette gir en økning i cellemembranpermeabilitet for kloridioner, som fører til hyperpolarisering av nerve- eller muskelcellen, noe som resulterer i at parasitten paralyseres og dør.

Ivermektin interagerer også med andre ligandstyrte kloridkanaler, slik som den som omfatter GABA-nevrotransmitteren (gammaaminosmørsyre).

Pattedyr har ikke glutamatstyrte kloridkanaler. Avermektiner har lav affinitet til ligandstyrte kloridkanaler hos pattedyr. De passerer ikke lett blod/hjernebarrieren hos mennesker.

Kliniske studier gjennomført i Afrika, Asia, Sør-Amerika, Karibia og Polynesia viste en reduksjon (til under 1 % av verdien før behandling) av mikrofilaremi forårsaket av *Wuchereria bancrofti* i uken etter administrasjon av en oral enkeltdose med ivermektin på minst 100 mikrog/kg. Disse studiene viste at behandlingseffekten var doseavhengig både når det gjaldt grad og varighet.

Bruk av ivermektin i massebehandling av populasjoner for behandling av mikrofilaremi hos mennesker (det eneste parasitreservoaret for *Wuchereria bancrofti*) kan være nyttig med hensyn til å begrense overføring av *Wuchereria bancrofti* via vektorinsekter og derved bryte sykdommens infeksjonssyklus.

Behandling med en enkeltdose ivermektin på 200 mikrogram/kg er vist å være effektiv og godt tolerert hos pasienter med normal immunitet og hvor infestasjon med *Strongyloides stercoralis* er begrenset til fordøyelseskanalen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjonen av hovedkomponenten (H₂B_{1a}) observert ca. 4 timer etter oral administrasjon av en 12 mg oral enkeltdose av ivermektin i tablettform er 46,6 (± 21,9) ng/ml.

Plasmakonsentrasjonen øker med økende dose, cirka proporsjonalt med dosen. Ivermektin absorberes og metaboliseres i menneskekroppen. Ivermektin og/eller dets metabolitter utskilles nesten utelukkende i feces, mens mindre enn 1 % av administrert dose utskilles i urin. En *in vitro*-studie gjennomført med humane levermikrosomer indikerer at cytokrom P4503A4 er den viktigste isoformen som er ansvarlig for levermetabolisme av ivermektin. Hos mennesker er plasmahalveringstiden ca. 12 timer for ivermektin og ca. 3 dager for metabolittene.

Prekliniske studier indikerer at ivermektin verken har potensialet til å hemme CYP3A4 (IC₅₀ = 50 mikrom) signifikant ved orale terapeutiske doser eller til å hemme andre CYP-enzymmer (2D6, 2C9, 1A2 og 2E1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester med enkeltdoser hos dyr viste toksisitet i sentralnervesystemet, manifestert ved mydriasis, tremor og ataksi ved høye doser hos flere arter (mus, rotter og hund), samt oppkast og

mydriasis hos aper. Etter gjentatt dosering av ivermektin nær eller tilsvarende maternotoksiske doser, ble det observert føtale abnormiteter (ganespalte) hos flere dyrearter (mus, rotter, kaniner). Basert på disse studiene er det vanskelig å vurdere risikoen forbundet med administrasjon av en lav enkeltdose. Ivermektin *in vitro* var ikke gentoksisk. Det mangler imidlertid data for gentoksisitet eller karsinogenitet *in vivo*.

Studier for evaluering av miljørisiko har vist at det er mulig at ivermektin utgjør en risiko for det akvatiske miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Magnesiumstearat (E470b)
Butylhydroksyanisol (E320)
Sitronsyre, vannfri (E330)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Maisstivelse, pregelatinisert (E1422)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakning av aluminium/aluminium:

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Blisterpakning av PVC/PVDC:

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tabletter i blisterpakninger av enten aluminium/aluminium eller PVC/PVDC: esker med 1, 4, 2x4, 6, 8, 10, 12, 16 og 20 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Det er mulig at dette legemidlet utgjør en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15564

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. november 2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

28.11.2024