

 26. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ivermectin ”Mashal”, tabletter (Mashal)**

**0. D.SP.NR.**

31663

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ivermectin ”Mashal”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 tablet indeholder 3 mg ivermectin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter (Mashal)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Behandling af gastrointestinal strongyloidiasis (anguillulosis).
* Behandling af formodet eller diagnosticeret mikrofilaræmi hos patienter med lymfatisk filariasis på grund af *Wuchereria bancrofti*.
* Behandling af scabies (*Sarcoptes scabiei var hominis)*. Det er berettiget at give behandling, hvis der er diagnosticeret scabies på baggrund af klinisk og/eller parasitologisk undersøgelse. Uden en formel diagnose er det ikke berettiget at give behandling i tilfælde af pruritus.

Der bør tages højde for officielle retningslinjer. De officielle retningslinjer omfatter normalt retningslinjerne fra WHO og sundhedsmyndighederne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Behandling af gastrointestinal strongyloidiasis

Den anbefalede dosering er en enkelt oral dosis på 200 mikrogram ivermectin pr. kg. legemsvægt.

Vejledende dosering på baggrund af patientens vægt:

|  |  |
| --- | --- |
| **LEGEMSVÆGT (kg)** | **DOSIS (antal tabletter a 3 mg)** |
| 15 til 24 | en |
| 25 til 35 | to |
| 36 til 50 | tre |
| 51 til 65 | fire |
| 66 til 79 | fem |
| ≥ 80  | seks |

Behandling af mikrofilaræmi forårsaget af *Wuchereria bancrofti*

Den anbefalede dosering til massebehandling af mikrofilaræmi forårsaget af *Wuchereria bancrofti* er en enkelt oral dosis på cirka 150 til 200 μg/kg legemsvægt en gang hver 6. måned.

I endemiske områder, hvor der kun kan gives behandling en gang hver 12. måned, er den anbefalede dosering 300 til 400 μg pr. kg. legemsvægt for at opretholde tilstrækkelig suppression af mikrofilaræmi hos de behandlede patienter.

Vejledende dosering på baggrund af patientens vægt:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **LEGEMSVÆGT (kg)** | **DOSIS ved administration en gang hver 6. måned (antal tabletter a 3 mg)** | **DOSIS ved administration en gang hver 12. måned (antal tabletter a 3 mg)** |
| 15 til 25 | en | to |
| 26 til 44 | to | fire |
| 45 til 64 | tre | seks |
| 65 til 84 | fire | otte |

Alternativt kan doseringen af ivermectin i forbindelse med kemoterapeutisk massebehandling fastlægges på baggrund af patientens højde, som følger, hvis der ikke er en personvægt til rådighed:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **HØJDE (cm)** | **DOSIS ved administration en gang hver 6. måned (antal tabletter a 3 mg)** | **DOSIS ved administration en gang hver 12. måned (antal tabletter a 3 mg)** |
| 90 til 119  | en | to |
| 120 til 140  | to  | fire |
| 141 til 158  | tre  | seks |
| > 158  | fire  | otte |

Behandling af scabies (*Sarcoptes scabiei var hominis*)

Den anbefalede dosering er en enkelt oral dosis på 200 mikrogram ivermectin pr. kg. legemsvægt.

*Almindelig scabies*

Administration af endnu en behandling inden for 8 til 15 dage efter den første dosis kan reducere risikoen for behandlingssvigt, eftersom ivermectin ikke er ovicidalt.

Remission kan først vurderes endeligt efter 4 ugers behandling.

*Profus og skorpedannende scabies*

Ved sådanne voldsomt inficerede former kan det være nødvendigt med endnu en dosis ivermectin inden for 8 til 15 dage og/eller samtidig topisk behandling for at opnå komplet remission.

*Information til patienter i behandling for scabies*

Kontaktpersoner, især familiemedlemmer og partnere, bør have en lægeundersøgelse så hurtigt som muligt og om nødvendigt påbegynde behandling for scabies med det samme.

Der skal tages højde for hygiejniske forholdsregler for at undgå reinfektion (dvs. fingernegle skal holdes korte og rene), og de officielle retningslinjer vedrørende vask af tøj og sengelinned skal følges nøje.

Pædiatrisk population

Sikkerheden hos pædiatriske patienter, der vejer under 15 kg, er ikke klarlagt for nogen af indikationerne.

Ældre patienter

Kliniske studier med ivermectin omfattede ikke tilstrækkelige forsøgspersoner på 65 år og derover til at klarlægge, om de reagerede anderledes på lægemidlet end yngre forsøgspersoner. I klinisk praksis er der ikke set forskel i denne henseende mellem yngre og ældre patienter. Generelt set bør der altid udvises forsigtighed med enhver behandling hos ældre patienter, fordi de oftere har nedsat lever-, nyre- og hjertefunktion eller anden samtidig sygdom og oftere tager andre lægemidler.

**Administration**

Oral anvendelse.

Til børn under 6 år bør tabletterne knuses inden indgivelsen.

Behandlingen består af en enkelt oral dosis, der indtages med vand.

Dosen kan tages på et hvilket som helst tidspunkt af dagen. Ivermectin ”Mashal” kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Svære kutane bivirkninger

Svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, som kan være livstruende eller fatale, er blevet indberettet i forbindelse med behandling med ivermectin (se pkt. 4.8).

Ved ordinering bør patienterne informeres om tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på sådanne bivirkninger, bør ivermectin straks seponeres og alternativ behandling overvejes. Hvis patienten har udviklet en svær kutan bivirkning såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ved brug af ivermectin, må behandlingen med ivermectin ikke genoptages på noget tidspunkt.

Særlige advarsler

Virkningen af og doseringsregimet for ivermectin hos immunkompromitterede patienter i behandling for intestinal strongyloidiasis er ikke klarlagt i adækvate kliniske studier. Der er rapporteret om tilfælde af persisterende infestation efter en enkelt dosis ivermectin, især hos denne type patienter.

Ivermectin er ikke en profylaktisk behandling for infektion med filarier eller anguillulosis; der foreligger ingen data, der dokumenterer, at ivermectin er effektivt med hensyn til at dræbe eller forebygge kønsmodning af infektiøse larver hos mennesker.

Der er ikke påvist virkning af ivermectin mod voksne orme af nogen filariearter.

Der er ikke påvist nogen gavnlig virkning af ivermectin på tropisk pulmonal eosinofili, lymfadenitis eller lymfangitis i tilfælde af infektion med filarier.

Efter administration af ivermectin er intensiteten og sværhedsgraden af bivirkninger sandsynligvis relateret til densiteten af mikrofilarier inden behandlingen, især i blodet. Hos patienter med samtidig infektion med *Loa loa*, er densiteten af mikrofilarier, især i blodet, oftest høj, hvilket prædisponerer de behandlede patienter for en øget risiko for alvorlige bivirkninger.

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om CNS-bivirkninger (encefalopatier) hos patienter i behandling med ivermectin, der samtidigt var inficeret med et stort antal mikrofilarier af typen *Loa loa.* Der skal derfor tages særlige forholdsregler inden behandling med ivermectin i *Loa lo*a-endemiske områder (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret om tilfælde af neurotoksicitet, såsom bevidsthedstab og koma, i forbindelse med brug af ivermectin hos patienter uden infektion med *Loa loa.* Alvorlige neurologiske bivirkninger under behandling med ivermectin er primært blevet indberettet i tilfælde med overdosering. Disse reaktioner er som regel forsvundet med understøttende behandling og seponering af ivermectin (se pkt. 4.8 og 4.9). Begrænsede data tyder på, at risikoen for neurotoksiske virkninger kan være forhøjet hos patienter med nedsat P-glykoprotein-aktivitet, f.eks. funktionstabsmutation i ABCB1-genet (MDR1).

Samtidig behandling med diethylcarbamazincitrat (DEC) og ivermectin i forbindelse med kemoterapeutisk massebehandling for filariasis forårsaget af *Wuchereria Bancrofti* i Afrika er frarådet. Samtidig infektion med andre mikrofilarier, såsom *Loa loa,* kan resultere i høj mikrofilaræmi hos inficerede patienter.

Systemisk eksponering for DEC hos sådanne patienter kan resultere i alvorlige bivirkninger, der er relateret til lægemidlets hurtige og effektive mikrofilariedræbende virkning.

Der er rapporteret om kutane og/eller systemiske reaktioner af varierende sværhedsgrad (Mazzotti-reaktion) og oftalmologiske reaktioner efter administration af lægemidler med hurtig mikrofilariedræbende virkning, såsom DEC, hos patienter med onchocerciasis.

Disse reaktioner skyldes sandsynligvis inflammatorisk respons på nedbrydningsprodukter, der frigives efter mikrofilariernes død.

Patienter, der bliver behandlet med ivermectin for onchocerciasis, kan også opleve disse reaktioner, når de bliver behandlet for første gang. Efter behandling med et mikrofilariedræbende lægemiddel kan patienter med hyperreaktiv onchodermatitis eller ”Sowda” (ses især i Yemen) have større risiko end andre for at opleve svære kutane bivirkninger (ødemer og forværring af onchodermatitis).

Pædiatrisk population

Sikkerheden hos pædiatriske patienter, der vejer mindre end 15 kg, er ikke klarlagt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data om en massebehandling af onchocerciasis hos et begrænset antal (cirka 300) gravide kvinder viste ingen bivirkninger, såsom medfødte misdannelser, spontan abort, dødfødsler eller spædbørnsmortalitet, som kunne være forbundet med ivermectinbehandling i første graviditetstrimester. Der foreligger ingen andre epidemiologiske data på nuværende tidspunkt.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3); den prædiktive værdi af disse observationer er imidlertid ikke klarlagt.

Ivermectin bør kun anvendes på tvingende indikation.

Amning

Mindre end 2 % af den indgivne dosis ivermectin går over i brystmælken.

Sikkerheden hos nyfødte spædbørn er ikke klarlagt. Ivermectin må kun anvendes hos ammende mødre, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for spædbarnet.

Fertilitet

Ivermectin havde ingen negativ indvirkning på frugtbarheden hos rotter i doser, der var op til 3 gange højere end den højeste anbefalede dosis til mennesker på 200 μg/kg (på basis af mg/m2/dag).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Det er ikke undersøgt, om Ivermectin ”Mashal” påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det kan ikke udelukkes, at nogle patienter vil opleve bivirkninger, såsom svimmelhed, døsighed, vertigo og tremor, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Der er rapporteret om forbigående hypereosinofili, leverforstyrrelser inklusive akut hepatitis, øgede leverenzymer, hyperbilirubinæmi og hæmaturi.

I meget sjældne tilfælde er der også rapporteret om toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom.

Der er rapporteret om tilfælde af neurotoksicitet, såsom bevidsthedssvækkelse og koma (se pkt. 4.4 og 4.9).

Bivirkningerne er relateret til parasitdensiteten og er i de fleste tilfælde milde og forbigående, men sværhedsgraden kan være øget hos patienter, der er inficeret med mere end én parasit, især i tilfælde af infestation med *Loa loa*.

Der er også rapporteret om sjældne, svære og potentielt fatale tilfælde af encefalopati efter administration af ivermectin, især hos patienter, der også var svært inficeret med *Loa loa*. Hos sådanne patienter er der også rapporteret om følgende bivirkninger: ryg- eller nakkesmerter, okulær hyperæmi, subkonjunktival blødning, dyspnø, urin- og/eller afføringsinkontinens, problemer med at stå/gå, ændringer i mental status, konfusion, letargi, stupor eller koma (se pkt. 4.4).

Hos patienter, der fik ivermectin til behandling af strongyloidiasis, er der rapporteret om følgende bivirkninger: asteni, mavesmerter, anoreksi, obstipation, diarré, kvalme, opkastning, svimmelhed, døsighed, vertigo, tremor, forbigående hypereosinofili, leukopeni/anæmi og øget ALAT/basisk fosfatase. Ved behandling af filariasis på grund af *Wuchereria bancrofti* er intensiteten af bivirkninger tilsyneladende ikke dosisafhængig, men relateret til densiteten af mikrofilarier i blodet. Der er rapporteret om følgende: feber, hovedpine, asteni, svaghed, myalgi, artralgi, diffuse smerter, fordøjelsesproblemer såsom anoreksi, kvalme, abdominale og epigastriske smerter, hoste, gener i forbindelse med vejrtrækning, ømhed i halsen, ortostatisk hypotension, kulderystelser, vertigo, profus sveden, testikulære smerter eller gener.

Efter administration af ivermectin hos patienter, der var inficeret med *Onchocerca volvulu*s, er der set følgende overfølsomhedsreaktioner af Mazzotti-typen som følge af mikrofilariernes død: pruritus, urtikarielt udslæt, konjunktivitis, artralgi, myalgi (inklusive abdominal myalgi), feber, ødemer, lymfadenitis, adenopatier, kvalme, opkastning, diarré, ortostatisk hypotension, vertigo, takykardi, asteni, hovedpine. I sjældne tilfælde har disse symptomer optrådt i svær grad. I nogle få tilfælde er der rapporteret om eksacerbation af astma. Hos sådanne patienter er der også rapporteret om usædvanlig fornemmelse i øjnene, øjenlågsødem, anterior uveitis, konjunktivitis, limbitis, keratitis og chorioretinitis eller choroiditis. Undertiden er disse manifestationer, som kan skyldes selve sygdommen, også blevet beskrevet efter behandling. De optrådte sjældent i svær grad, og de forsvandt som regel uden kortikosteroidbehandling.

Der er rapporteret om konjunktival blødning hos patienter med onchocerciasis.

Der er også rapporteret om udstødelse af voksne *Ascaris* efter administration af ivermectin.

Hos patienter med scabies kan der ses forbigående forværring af pruritus i starten af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Det er vigtigt at følge den anbefalede dosering.

Der er rapporteret om tilfælde af utilsigtet overdosering af ivermectin, men ingen af tilfældene har været fatale.

Der er rapporteret om tilfælde af bevidsthedstab, koma, tetraparese, ataksi, pyramidale tegn og binokulær diplopi som følge af overdosering af ivermectin.

I tilfælde med utilsigtet intoksikation med ukendte doser af lægemidler beregnet til veterinær brug (oral anvendelse, via injektion eller kutan anvendelse) blev der rapporteret om følgende symptomer: Udslæt, kontaktdermatitis, ødemer, hovedpine, vertigo, asteni, kvalme, opkastning, diarré og mavesmerter. Der er desuden set: Krampeanfald, ataksi, dyspnø, paræstesi og urticaria.

Behandling i tilfælde af utilsigtet intoksikation

* symptomatisk behandling og lægelig overvågning, om nødvendigt ledsaget af væskeerstatning og blodtryksbehandling. Selvom der ikke foreligger nogen specifikke studier, anbefales det at undgå kombination af GABA-agonister ved behandling af utilsigtet intoksikation med ivermectin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antinematode-midler, ATC-kode: P02CF01.

Ivermectin er deriveret af avermectiner, der er isoleret fra fermentationsmedier af *Streptomyces avermitilis*. Det har høj affinitet til glutamat-gatede chloridkanaler, der forekommer i hvirvelløse dyrs nerve- og muskelceller. Dets binding til disse kanaler øger membranpermeabiliteten for chlorid-ioner, hvilket fører til hyperpolarisering af nerve- eller muskelcellerne. Dette resulterer i neuromuskulær paralyse og kan medføre død hos visse parasitter.

Ivermectin interagerer også med andre ligand-gatede chloridkanaler, såsom den kanal, der involverer neurotransmitteren GABA (gamma-aminobutyrat).

Pattedyr har ingen glutamat-gatede chloridkanaler. Avermectiner har kun lav affinitet til andre ligand-gatede chloridkanaler. De krydser ikke uden videre blod-hjernebarrieren.

Kliniske studier, der blev udført i Afrika, Asien, Sydamerika, Caribien og Polynesien, viste en reduktion (til under 1 %) af *Wuchereria bancrofti*-mikrofilaræmi i ugen efter administration af en oral ivermectindosis på mindst 100 μg/kg. Disse studier viste en dosisafhængig virkning over tid, hvor reduktionen i mikrofilaræmi og infestationsraten i de behandlede populationer bliver opretholdt.

Ved behandling af mikrofilaræmi hos mennesker (den eneste parasitvært for *Wuchereria bancrofti*) synes massebehandling at være nyttig med hensyn til at begrænse overførslen af *Wuchereria bancrofti* via smittebærende insekter og bryde den epidemiologiske kæde.

Behandling med en enkelt ivermectindosis på 200 mikrogram pr. kg. legemsvægt har vist sig at være effektiv og veltolereret hos patienter med normal immunitet, hvor infestationen med *Strongyloides stercoralis* er begrænset til fordøjelseskanalen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration af hovedkomponenten (H2B1a) efter oral administration af en enkelt dosis ivermectin på 12 mg i tabletform ses efter cirka 4 timer og er på 46,6 (± 21,9) ng/ml.

Plasmakoncentrationen stiger proportionelt i takt med dosis. Ivermectin absorberes og metaboliseres i menneskekroppen. Ivermectin og/eller dets metabolitter udskilles næsten udelukkende i fæces, mens mindre end 1 % af den indgivne dosis udskilles i urinen. Et *in vitro-*studie, der blev udført på humane levermikrosomer, tyder på, at den hepatiske metabolisme af ivermectin primært sker via cytochrom P450 3A4. Hos mennesker er plasmahalveringstiden cirka 12 timer for ivermectin og cirka 3 dage for metabolitterne.

Der er udført et klinisk sikkerhedsstudie med flere doser for at vurdere ivermectins sikkerhed og farmakokinetiske egenskaber hos raske frivillige. Forsøgsdeltagerne fik orale doser på 30 til 120 mg (333 til 2.000 mikrogram/kg) ivermectin i fastende tilstand eller 30 mg (333 til 600 mikrogram/kg) ivermectin efter et standardmåltid med højt fedtindhold (48,6 g fedt). Administration af 30 mg ivermectin efter et måltid med højt fedtindhold resulterede i en biotilgængelighed, der var cirka 2,5 gange højere end ved administration af 30 mg ivermectin i fastende tilstand.

Prækliniske studier tyder på, at ivermectin i orale terapeutiske doser ikke hæmmer CYP3A4 (IC50 = 50 μM) eller andre CYP-enzymer (2D6, 2C9, IA2 og 2E1) i signifikant grad.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Studier af toksicitet efter enkeltdoser hos dyr viste toksicitet i centralnervesystemet, hvilket viste sig ved indtræden af mydriasis, tremor og ataksi ved høje doser hos flere arter (mus, rotter og hunde) og opkastning og mydriasis hos aber. Efter administration af gentagne doser ivermectin, der var tæt på eller lig med maternotoksiske doser, blev der set føtale abnormiteter (ganespalte) hos flere dyrearter (mus, rotter, kaniner). Det er svært at vurdere risikoen ved administration af en enkelt lav dosis på baggrund af disse studier. Standardstudier udført *in vitro* (Ames’ test, muselymfomtest) viste ingen genotoksicitet. Der er imidlertid ikke udført nogen genotoksicitets- eller karcinogenicitetsstudier *in* *vivo*.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Pregelatineret majsstivelse

Butylhydroxyanisol (E320)

Magnesiumstearat (E470b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 18 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mashal Healthcare A/S

Tonsbakken 16

2740 Skovlunde

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67804

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. februar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. marts 2024