

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ivermectin Exeltis 3 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 tableta obsahuje 3 mg ivermektínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Okrúhle, biele tablety bez označenia s priemerom približne 5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba gastrointestinálnej strongyloidózy (anguillulózy).
- Liečba suspektnej alebo diagnostikovanej mikrofilarémie u pacientov s lymfatickou filariózou spôsobenou *Wuchereria bancrofti* (vlasovec miazgový).
- Liečba sarkoptického svrabu u človeka. Liečba je indikovaná, ak bola diagnóza svrabu stanovená klinicky a/alebo parazitologickým vyšetrením. Bez formálnej diagnózy nie je liečba v prípade svrbenia indikovaná.

Do úvahy sa majú brať oficiálne pokyny. Oficiálne pokyny budú zvyčajne obsahovať pokyny WHO a orgánov verejného zdravotníctva.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba gastrointestinálnej strongyloidózy

Odporúčaná dávka je jednorazová perorálna dávka 200 mikrogramov ivermektínu na kg telesnej hmotnosti.

Pre usmernenie, dávka stanovená podľa hmotnosti pacienta je nasledovná:

TELESNÁ HMOTNOSŤ (kg)	DÁVKA (počet 3 mg tabliet)
15 až 24	jedna
25 až 35	dve
36 až 50	tri
51 až 65	štyri
66 až 79	päť
≥ 80	šesť

Liečba mikrofilarémie spôsobenej *Wuchereria bancrofti*

Odporúčané dávkovanie na hromadnú liečbu mikrofilarémie spôsobenej *Wuchereria bancrofti* je jednorazová perorálna dávka raz za 6 mesiacov určená na zabezpečenie približne 150 až 200 µg/kg telesnej hmotnosti.

V endemických oblastiach, kde sa liečba môže podávať iba raz za 12 mesiacov, je odporúčaná dávka 300 až 400 µg/kg telesnej hmotnosti, aby sa u liečených pacientov udržala adekvátne supresia mikrofilarémie.

Pre usmernenie, dávka stanovená podľa hmotnosti pacienta je nasledovná:

TELESNÁ HMOTNOSŤ (kg)	DÁVKA podávaná raz za 6 mesiacov (počet 3 mg tabliet)	DÁVKA podávaná raz za 12 mesiacov (počet 3 mg tabliet)
15 až 25	jedna	dve
26 až 44	dve	štyri
45 až 64	tri	šesť
65 až 84	štyri	osem

Alternatívne a pri absencii určenia hmotnosti možno dávku ivermektínu pri kampani hromadnej chemoterapie určiť podľa výšky pacienta nasledovne:

VÝŠKA (cm)	DÁVKA podávaná raz za 6 mesiacov (počet 3 mg tabliet)	DÁVKA podávaná raz za 12 mesiacov (počet 3 mg tabliet)
90 až 119	jedna	dve
120 až 140	dve	štyri
141 až 158	tri	šesť
> 158	štyri	osem

Liečba sarkoptického svrabu u ľudí

Odporúčaná dávka je jednorazová perorálna dávka ivermektínu 200 µg/kg telesnej hmotnosti.

Bežný svrab:

Zotavenie sa bude považovať za definitívne až po 4 týždňoch liečby. Pretrvávanie svrbenia alebo lézie zo škrabania neindikujú na druhú liečbu pred týmto dátumom.

O podaní druhej dávky do 2 týždňov po úvodnej dávke sa má uvažovať iba:

- a) keď sa objavia nové špecifické lézie,
- b) ak je parazitologické vyšetrenie k tomuto dátumu pozitívne.

Rozsiahly a chrastovitý svrab:

V týchto závažných infekčných formách môže byť na dosiahnutie zotavenia nevyhnutná druhá dávka ivermektínu počas 8 až 15 dní a/alebo súbežná topická liečba.

Poznámka pre pacientov liečených na svrab

Kontaktné osoby, najmä rodinní príslušníci a partneri, majú čo najskôr podstúpiť lekárske vyšetrenie a v prípade potreby im má byť okamžite poskytnuté ošetrovanie proti svrabu.

Majú sa brať do úvahy hygienické opatrenia na zabránenie reinfekcie (t.j. udržiavať krátke a čisté nechty na rukách) a mali by sa dôsledne dodržiavať oficiálne odporúčania týkajúce sa čistenia odevov a posteľnej bielizne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť u pediatrických pacientov s hmotnosťou nižšou ako 15 kg nebola stanovená pre žiadnu indikáciu.

Starší pacienti

Klinické štúdie s ivermektínom nezahŕňali dostatočný počet osôb vo veku 65 rokov a viac, aby sa zistilo, či reagujú odlišne v porovnaní s mladšími osobami. Ďalšie hlásené klinické skúsenosti nezistili rozdiely v odpovediach medzi staršími a mladšími pacientmi. Starší pacienti majú byť vo všeobecnosti liečení s opatnosťou, vzhľadom na vyššiu frekvenciu zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca a súbežného ochorenia alebo liečby inými liekmi.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

U detí mladších ako 6 rokov sa majú tablety pred prehĺtnutím rozdrviť.

Liečba spočíva v jednej jednorazovej perorálnej dávke, zapíja sa s vodou nalačno.

Dávka sa môže užiť kedykoľvek počas dňa, ale keďže nie je známy vplyv jedla na absorpciu, nemá sa dve hodiny pred a po užití konzumovať žiadne jedlo.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné nežiaduce kožné reakcie (SCAR)

V súvislosti s liečbou ivermektínom boli hlásené závažné nežiaduce kožné reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pri predpisovaní sa majú pacienti upozorniť na prejavy a príznaky a dôsledne sledovať, či sa u nich objavia kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, ivermektín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba. Ak sa u pacienta v dôsledku použitia ivermektínu vyvinula závažná kožná nežiaduca reakcia, ako je StevensovJohnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza, liečba ivermektínom sa nesmie nikdy obnoviť.

Účinnosť a režim dávkovania ivermektínu u imunokompromitovaných pacientov liečených na intestinálnu strongyloidózu neboli adekvátnymi klinickými štúdiami stanovené. Boli hlásené prípady, ktoré ukazujú pretrvávajúce nákazy po podaní jednorazovej dávky ivermektínu, najmä u týchto pacientov.

Ivermektín nie je profylaktickou liečbou infekcie filáriami alebo anguillulózou; nie sú k dispozícii žiadne údaje preukazujúce účinnosť ivermektínu buď pri usmrcovaní, alebo pri prevencii dozrievania infekčných lariev u ľudí.

Nepreukázalo sa, že by ivermektín vykazoval akúkoľvek aktivitu proti dospelému červovi akéhokoľvek druhu filárií.

Nepreukázalo sa, že by ivermektín mal priaznivý účinok na syndróm tropickej pľúcej eozinofílie, na lymfadenitídu alebo lymfangitídu pozorovanú v prípade infekcie filáriami.

Po podaní ivermektínu, intenzita a závažnosť nežiaducich účinkov pravdepodobne súvisia s hustotou mikrofilárií pred liečbou, najmä v krvi. U pacientov súbežne infikovaných *Loa loa* je mikrofilariálna hustota, najmä v krvi, najčastejšie vysoká, čo predurčuje liečených pacientov na zvýšené riziko výskytu závažných nežiaducich účinkov.

Nežiaduce účinky na CNS (encefalopatie) boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených ivermektínom a súbežne infikovaných vysokým počtom mikrofilárií *Loa loa*. Preto je v endemických oblastiach *Loa loa* potrebné pred liečbou ivermektínom prijať osobitné opatrenia (pozri časť 4.8).

Súbežná liečba dietylkarbamazínium-dihydrogen-citrátom (DEC) a ivermektínom v kampaniach hromadnej chemoterapie na filariózu spôsobenú *Wuchereria Bancrofti* v Afrike sa neodporúča. Súčasná infekcia inými mikrofiláriami, ako je *Loa loa*, môže mať u infikovaných pacientov za následok vysokú mikrofilariémiu.

Systémové vystavenie DEC u týchto pacientov môže mať za následok výskyt závažných vedľajších účinkov súvisiacich s rýchlymi a účinnými mikrofilaricídnyimi účinkami tohto lieku.

Po podaní liekov s rýchlym mikrofilaricídnyim účinkom, ako je DEC, pacientom s onchocerkózou boli hlásené kožné a/alebo systémové reakcie rôznej závažnosti (Mazzottiho reakcia) a oftalmologické reakcie.

Tieto reakcie sú pravdepodobne spôsobené zápalovými reakciami na degradačné produkty uvoľňované po smrti mikrofilárií.

U pacientov liečených ivermektínom na onchocerkózu sa môžu tieto reakcie vyskytnúť aj pri prvej liečbe. Po liečbe mikrofilaricídnyim liekom môže byť u pacientov s hyperreaktívnu onchodermatitídou alebo „Sowda“ (pozorovanou najmä v Jemene) výskyt závažných kožných nežiaducich reakcií (edém a zhoršenie onchodermatitídy) pravdepodobnejší ako u iných.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg nebola stanovená.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Počas hromadnej liečby onchocerkózy údaje o obmedzenom počte (približne 300) tehotných žien nepreukázali žiadne nežiaduce účinky, ako sú vrodené anomálie, spontánne potraty, narodené mŕtve deti a úmrtnosť dojčiat, ktoré by mohli súvisieť s liečbou ivermektínom počas prvého trimestra gravidity. Doteraz nie sú k dispozícii žiadne ďalšie epidemiologické údaje.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3); prediktívna hodnota týchto pozorovaní však nebola stanovená.

Ivermektín sa má používať, iba ak je to striktné indikované.

Dojčenie

Menej ako 2% podanej dávky ivermektínu sa vyskytujú v materskom mlieku.

Bezpečnosť použitia u novorodencov nebola stanovená. Ivermektín sa môže podávať dojčiacim matkám, iba ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziko pre dojča.

Fertilita

Ivermektín nemal žiadne nežiaduce účinky na plodnosť potkanov až do 3-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí 200 µg/kg (na základe mg/m²/deň).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinok ivermektínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa neskúmal. Nedá sa vylúčiť možnosť výskytu vedľajších účinkov u niektorých pacientov ako sú závraty, somnolencia, vertigo a tremor, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Boli hlásené prechodná hypereozinofília, dysfunkcia pečene vrátane akútnej hepatitídy, zvýšené hladiny pečenevých enzýmov, hyperbilirubinémia a hematúria.

Veľmi zriedkavo bola hlásená aj toxická epidermálna nekrolýza a Stevens-Johnsonov syndróm.

Nežiaduce účinky súvisia s hustotou výskytu parazitov a sú vo väčšine prípadov mierne a prechodné, ale ich závažnosť sa môže zvýšiť u pacientov infikovaných viac ako jedným parazitom, najmä v prípade nákazy *Loa loa*.

Po podaní ivermektínu boli zriedkavo popísané závažné a potenciálne smrteľné prípady encefalopatie, najmä u pacientov so súbežnou závažnou infekciou *Loa loa*. U týchto pacientov boli tiež hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: bolesti chrbta alebo krku, očná hyperémia, subkonjunktiválne krvácanie, dyspnoe, inkontinencia moču a/alebo stolice, ťažkosti so státím/chôdzou, zmeny duševného stavu, zmätenosť, letargia, stupor alebo kóma. (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí dostávali ivermektín na liečbu strongyloidózy, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: asténia, bolesť brucha, anorexia, zápcha, hnačka, nevoľnosť, vracanie, závraty, somnolencia, vertigo, tremor, prechodná hypereozinofília, leukopénia/anémia a zvýšenie ALT/alkalických fosfatáz. Pri liečbe filariózy spôsobenej *Wuchereria bancrofti* sa zdá, že intenzita nežiaducich účinkov nezávisí od dávky, ale súvisí s hustotou mikrofilárií v krvi. Boli popísané nasledujúce nežiaduce účinky: horúčka, bolesť hlavy, asténia, pocit slabosti, myalgia, artralgia, difúzna bolesť, poruchy trávenia, ako je anorexia, nauzea, bolesti brucha a epigastria, kašeľ, pocit dýchacích ťažkostí, bolesť hrdla, ortostatická hypotenzia, zimnica, vertigo, silné potenie, bolesť semenníkov alebo pocit nepohodlia.

Po podaní ivermektínu pacientom infikovaným *Onchocerca volvulus* (vlasovec kožný) sa pozorované reakcie z precitlivenosti vyplývajúce z úmrtia mikrofilárií týkajú reakcií typu Mazzotti: svrbenie, žihľavka, konjunktivitída, artralgia, myalgia (vrátane brušnej myalgie), horúčka, edém, lymfadenitída, adenopatie, nevoľnosť, vracanie, hnačka, ortostatická hypotenzia, vertigo, tachykardia, asténia, bolesť hlavy. Zriedkavo boli tieto príznaky závažné. Bolo opísaných niekoľko prípadov exacerbácie astmy. U týchto pacientov boli tiež opísané abnormálne pocity v očiach, edém očných viečok, predná uveitída, konjunktivitída, limbitída, keratitída a chorioretinitída alebo choroiditída. Tieto prejavy, ktoré môžu byť dôsledkom samotného ochorenia, boli tiež popísané príležitostne po liečbe. Boli zriedkavo závažné a zvyčajne ustúpili bez liečby kortikosteroidmi.

U pacientov s onchocerkózou bol hlásený výskyt krvácania do spojivky. Po podaní ivermektínu sa pozorovalo vylučovanie dospelých hlíst rodu *Ascaris*.

U pacientov so svrabom možno na začiatku liečby pozorovať prechodné zhoršenie svrbenia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené prípady náhodného predávkovania ivermektínom, žiadne však nevedlo k úmrtiam. V prípade náhodnej intoxikácie neznámymi dávkami liekov určených na veterinárne použitie (perorálne použitie, injekčné použitie, kožné použitie), boli opísané príznaky: vyrážka, kontaktná dermatitída, edém, bolesť hlavy, vertigo, asténia, nevoľnosť, vracanie, hnačka a bolesť brucha. Pozorovali sa aj ďalšie účinky, vrátane: záchvatov, ataxie, dyspnoe, parestézie a urtikárie.

Postup v prípade náhodnej intoxikácie:

- symptomatická liečba a sledovanie pod lekárskej dohľadom s náhradou tekutín a v prípade potreby s liečbou hypotenzie. Aj keď nie sú k dispozícii žiadne špecifické štúdie, je vhodné

vyhnúť sa kombinácii GABA agonistov pri liečbe náhodnej intoxikácie spôsobenej ivermektínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihelmintiká, ATC kód: P02CF01.

Ivermektín je odvodený od avermektínov izolovaných z fermentačných bujónov *Streptomyces avermitilis*. Má vysokú afinitu k chloridovým kanálom riadeným glutamátom, ktoré sú prítomné v nervových a svalových bunkách bezstavovcov. Jeho väzba na tieto kanály podporuje zvýšenie permeability membrány pre chloridové ióny, čo vedie k hyperpolarizácii nervových alebo svalových buniek. To má za následok neuromuskulárnu paralýzu a môže viesť k smrti určitých parazitov.

Ivermektín tiež interaguje s chloridovými kanálmi riadenými iným ligandom, ako sú napríklad kanály, ktoré zahŕňajú neurotransmitter GABA (kyselina gama-aminomaslová).

Cicavce nemajú chloridové kanály riadené glutamátom. Avermektíny majú iba nízku afinitu k chloridovým kanálom riadeným iným ligandom. Neprechádzajú ľahko cez hematoencefalickú bariéru.

Klinické štúdie vykonané v Afrike, Ázii, Južnej Amerike, Karibiku a Polynézii odhalili zníženie (na menej ako 1%) mikrofilariémie spôsobenej *Wuchereria bancrofti* v týždni nasledujúcom po podaní perorálnej dávky ivermektínu najmenej 100 µg/kg. Tieto štúdie preukázali účinok závislý od dávky v priebehu času, počas ktorého sa u liečených populácií udržiava redukcia mikrofilariémie a miery nákazy.

Liečenie mikrofilariémie u človeka (jediný rezervoár parazita *Wuchereria bancrofti*) podávaním hromadnej liečby sa zdá byť užitočné z hľadiska obmedzenia prenosu *Wuchereria bancrofti* vektorovým hmyzom a prerušenia epidemiologického reťazca.

Liečba jednorazovou dávkou ivermektínu 200 mikrogramov na kg telesnej hmotnosti sa ukázala ako účinná a dobre tolerovaná u pacientov s normálnou imunitou a u ktorých je nákaza *Strongyloides stercoralis* (háďatko črevné) obmedzené na tráviaci trakt.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia hlavnej zložky (H2B1a) pozorovaná asi 4 hodiny po perorálnom podaní jednorazovej dávky 12 mg ivermektínu vo forme tabliet je 46,6 (± 21,9) ng/ml.

Plazmatická koncentrácia sa zvyšuje so zvyšujúcimi sa dávkami vo všeobecnosti proporcionálnym spôsobom. Ivermektín sa vstrebáva a metabolizuje v ľudskom tele. Ivermektín a/alebo jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne stolickou, zatiaľ čo menej ako 1% podanej dávky sa vylučuje močom. Štúdia *in vitro* uskutočnená na ľudských pečenejých mikrozómoch naznačuje, že cytochróm P450 3A4 je hlavnou izoformou podieľajúcou sa na pečenej metabolizme ivermektínu. Plazmatický polčas ivermektínu u ľudí je asi 12 hodín a jeho metabolitov asi 3 dni.

Predklinické štúdie naznačujú, že ivermektín používaný v perorálnych terapeutických dávkach významne neinhibuje CYP3A4 (IC₅₀ = 50 µmol/l) alebo iné enzýmy CYP (2D6, 2C9, IA2 a 2E1).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po jednorazovej dávke vykonané na zvieratách preukázali toxicitu pre centrálny nervový systém, ktorá sa prejavila výskytom mydriázy, tremoru a ataxie pri vysokých dávkach u niekoľkých druhov (myši, potkany a psy), ako aj vracania a mydriázy u opíc. Po podaní opakovaných dávok ivermektínu blízkyh alebo rovných dávkam toxickým pre matku sa u niekoľkých druhov zvierat (myši, potkany, králiky) pozorovali abnormality plodu (rázštep podnebia). Z týchto štúdií je ťažké vyhodnotiť riziko spojené s podaním jednorazovej nízkej dávky. Štandardné štúdie

uskutočňované *in vitro* (Amesov test, test TK na myšom lymfóme) nepreukázali žiadnu genotoxicitu. Avšak neuskutočnili sa žiadne *in vitro* štúdie genotoxicity alebo karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
predželatinovaný kukuričný škrob
kyselina citrónová
butylhydroxyanizol
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1, 4, 8, 10, 20 tabliet v hliníkových/hliníkových blistroch.

HDPE fľaša so silikagélovým vysúšadlom obsahujúca 250 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Exeltis Slovakia s.r.o., Prievozská 4D, 82109 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

10/0181/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023