

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

POSELA, 3 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 3 mg ivermektyny (*Ivermectinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, białe lub prawie białe tabletki, płasko ścięte, o średnicy 5,5 mm i grubości 2,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie strongyloidozy jelitowej (anguillulosis).
- Leczenie w przypadku podejrzenia lub rozpoznania mikrofilaremii u pacjentów z filariozą limfatyczną wywołaną przez *Wuchereria bancrofti*.
- Leczenie świerzbu skórniego u ludzi. Leczenie jest uzasadnione, gdy rozpoznanie świerzbu zostało ustalone klinicznie i (lub) na podstawie badania parazytologicznego. Bez formalnej diagnozy leczenie świądu nie jest uzasadnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie strongyloidozy jelitowej

Zalecana dawka to jednorazowa dawka doustna 200 mikrogramów ivermektyny na kg masy ciała.

Orientacyjne ustalenie dawki na podstawie masy ciała pacjenta:

MASA CIAŁA (kg)	DAWKA (liczba tabletek 3 mg)
15 do 24	jedna
25 do 35	dwie
36 do 50	trzy
51 do 65	cztery
66 do 79	pięć
≥ 80	sześć

Leczenie mikrofilaremii wywołanej przez *Wuchereria bancrofti*

Zalecana dawka doustna to około 150 do 200 µg/kg masy ciała przyjmowana w jednorazowej dawce raz na 6 miesięcy.

Na obszarach endemicznych, gdzie leczenie może być podawane raz na 12 miesięcy, zaleca się stosowanie dawki doustnej od 300 do 400 µg/kg masy ciała. Taka dawka umożliwi utrzymanie supresji mikrofilaremii u leczonych pacjentów.

Dawka określana jest na podstawie masy ciała pacjenta (tabela orientacyjna):

MASA CIAŁA (kg)	DAWKOWANIE przy podawaniu raz na 6 miesięcy (liczba tabletek 3 mg)	DAWKOWANIE przy podawaniu raz na 12 miesięcy (liczba tabletek 3 mg)
15 do 25	jedna	dwie
26 do 44	dwie	cztery
45 do 64	trzy	sześć
65 do 84	cztery	osiem

W przypadku braku możliwości ustalenia masy ciała pacjenta dawkę iwermektyny należy określić na podstawie wzrostu pacjenta (do stosowania w kampaniach masowej chemioterapii):

WZROST (cm)	DAWKOWANIE przy podawaniu raz na 6 miesięcy (liczba tabletek 3 mg)	DAWKOWANIE przy podawaniu raz na 12 miesięcy (liczba tabletek 3 mg)
90 do 119	jedna	dwie
120 do 140	dwie	cztery
141 do 158	trzy	sześć
> 158	cztery	osiem

Leczenie świerzbu skórniego ludzkiego

Zalecana dawka to jednorazowa dawka doustna iwermektyny 200 µg/kg masy ciała.

Świerzb zwyczajny:

Powrót do zdrowia u pacjenta następuje po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Mogą utrzymywać się świąd lub otarcia, jednak nie uzasadnia to powtórzenia kuracji przed upływem tego terminu.

Należy rozważyć podanie drugiej dawki w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki w przypadku, gdy:

- a) pojawią się nowe specyficzne zmiany,
- b) badanie parazytologiczne dało wynik pozytywny.

Świerzb norweski lub skorupiakowy:

W przypadku takich silnych postaci zakażeń może być konieczna druga dawka iwermektyny podana w ciągu od 8 do 15 dni i (lub) jednoczesne leczenie miejscowe.

Uwaga: pacjenci leczeni z powodu świerzbu

Osoby kontaktowe, zwłaszcza członkowie rodziny i partnerzy, powinni jak najszybciej poddać się badaniom lekarskim, i jeśli to konieczne, poddać się leczeniu przeciw świerzbowi.

Należy wziąć pod uwagę środki higieniczne, aby zapobiec ponownemu zakażeniu (tj. utrzymywać krótkie i czyste paznokcie) oraz ściśle przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących czyszczenia odzieży i pościeli.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania u dzieci o masie ciała poniżej 15 kg dla wszystkich wskazań.

Sposób podawania

Podanie doustnie.

U dzieci w wieku poniżej 6 lat tabletki należy rozgnieść przed połknięciem.

Leczenie polega na przyjęciu pojedynczej dawki doustnej popijanej wodą na pusty żołądek.

Dawkę można przyjmować o dowolnej porze dnia, ale nie należy przyjmować posiłku w ciągu dwóch godzin przed lub po podaniu, ponieważ wpływ pokarmu na wchłanianie nie jest znany.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na iwermektynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Skuteczność i schemat dawkowania iwermektyny u pacjentów z obniżoną odpornością leczonych z powodu strongyloidozy jelitowej nie zostały ustalone na podstawie odpowiednich badań klinicznych. Odnotowano przypadki, które wskazują na utrzymywanie się infekcji po podaniu pojedynczej dawki iwermektyny, szczególnie u tego typu pacjentów.

Iwermektyna nie jest leczeniem profilaktycznym zakażenia *filariae* lub *anguillulosis*; nie ma dostępnych danych wskazujących na skuteczność iwermektyny w zwalczaniu lub zapobieganiu dojrzewaniu zakaźnych larw u ludzi.

Nie wykazano, aby iwermektyna działała przeciwko dorosłym osobnikom jakiegokolwiek gatunku *filariae*.

Nie wykazano, aby iwermektyna miała jakikolwiek korzystny wpływ na zespół tropikalnej eozynofilii płucnej, zapalenie węzłów chłonnych lub zapalenie naczyń chłonnych obserwowane w przypadku zakażenia *filariami*.

Po podaniu iwermektyny, nasilenie i ciężkość objawów działań niepożądanych jest prawdopodobnie związana z gęstością mikrofilarii przed leczeniem, zwłaszcza we krwi. U pacjentów z współistniejącym zakażeniem *Loa loa* gęstość mikrofilarii, zwłaszcza we krwi, jest najczęściej wysoka, co predysponuje leczonych do zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (encefalopatie) były rzadko zgłaszane u pacjentów leczonych iwermektyną i jednocześnie zakażonych dużą liczbą mikrofilarii *Loa loa*. W związku z tym na obszarach endemicznych *Loa loa* należy zastosować specjalne środki ostrożności przed jakimkolwiek leczeniem iwermektyną (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania iwermektyny przez pacjentów bez zakażenia *Loa loa* zgłaszano przypadki toksyczności neurologicznej, takie jak zaburzenia świadomości i śpiączka. Zdarzenia te zazwyczaj ustępowały po zastosowaniu środków podtrzymujących i przerwaniu stosowania iwermektyny (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Nie zaleca się jednoczesnego leczenia cytrynianem dietylokarbamazyny (DEC) i iwermektyny w kampaniach masowej chemioterapii filariozy wywoływanej przez *Wuchereria bancrofti* w Afryce.

Współzakażenie innymi mikrofilariami, takimi jak *Loa loa*, może powodować wysoką mikrofilariemię u zakażonych pacjentów.

Ogólnoustrojowa ekspozycja na DEC u takich pacjentów może powodować wystąpienie poważnych działań niepożądanych związanych z szybkim i skutecznym działaniem mikrofilarobójczym tego produktu leczniczego.

Po podaniu produktów leczniczych o szybkim działaniu mikrofilarobójczym, takich jak DEC, u pacjentów z onchocerciozą, zgłaszano reakcje skórne i (lub) ogólnoustrojowe o różnym nasileniu (reakcja Mazzottiego) oraz reakcje okulistyczne.

Reakcje te są prawdopodobnie spowodowane reakcjami zapalnymi spowodowanymi uwalnianiem produktów degradacji po śmierci mikrofilarii.

U pacjentów leczonych iwermektyną z powodu onchocerozy mogą również wystąpić takie reakcje podczas pierwszego leczenia. Po leczeniu lekiem mikrofilarobójczym u pacjentów z nadaktywnym zapaleniem skóry lub „Sowda” (obserwowanym szczególnie w Jemenie) może wystąpić większe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (obrzęk i zaostrenie onchodermatitis).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

W związku z leczeniem iwermektyną notowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, toxic epidermal necrolysis), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Przepisując produkt leczniczy należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz uważnie obserwować reakcje skórne. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o tych reakcjach, należy natychmiast przerwać stosowanie iwermektyny i rozważyć inne leczenie. Jeśli u pacjenta w wyniku stosowania iwermektyny wystąpiły ciężkie skórne działania niepożądane, takie jak SJS lub TEN, nigdy u tego pacjenta nie należy wznawiać leczenia iwermektyną.

Specjalne ostrzeżenia

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania u dzieci o masie ciała poniżej 15 kg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży (około 300) podczas masowego leczenia onchocercyzy wykazały brak działań niepożądanych, takich jak wady wrodzone, poronienia samoistne, poronienia martwe i śmiertelność niemowląt, które mogą być związane z leczeniem iwermektyną w pierwszym tryestrze ciąży. Do chwili obecnej nie są dostępne żadne inne dane epidemiologiczne.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3), jednak potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Iwermektyna powinna być stosowana tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Mniej niż 2% podanej dawki iwermektyny przenika do mleka kobiecego.

Bezpieczeństwo stosowania u noworodków nie zostało ustalone. Dlatego lek ten powinno się podawać matkom karmiącym piersią tylko wtedy, gdy korzystne działanie dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla karmionego piersią niemowlęcia. Leczenie kobiet planujących karmić piersią niemowlę należy opóźnić 1 tydzień od narodzin dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy iwermektyna wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie można wykluczyć u niektórych pacjentów możliwości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, senność i drżenie, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszano przemijającą hipereozynofilię, zaburzenia czynności wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię i krwimocz.

Bardzo rzadko opisywano również martwicę toksyczno-rozpływną naskórka i zespół Stevensa-Johnsona.

Zgłaszano przypadki toksyczności neurologicznej, takie jak zaburzenia świadomości i śpiączka (patrz punkty 4.4 i 4.9).

Działania niepożądane są związane z zagęszczeniem pasożytów i w większości przypadków są łagodne i przemijające, ale ich ciężkość może być większa u pacjentów zakażonych więcej niż jednym pasożytem, szczególnie w przypadku infestacji pasożytem *Loa loa*.

Rzadko opisywano ciężkie i potencjalnie śmiertelne przypadki encefalopatii po podaniu iwermektyny, szczególnie u pacjentów również silnie zakażonych *Loa loa*. U tych pacjentów zgłaszano również następujące działania niepożądane: ból pleców lub szyi, przekrwienie oczu, krwotok spojówkowy, duszność, nietrzymanie moczu i (lub) stolca, trudności w staniu lub chodzeniu, zmiany stanu psychicznego, splątanie, letarg, otępienie lub śpiączka. (patrz punkt 4.4).

Po leczeniu iwermektyną w leczeniu strongyloidozy zgłaszano następujące działania niepożądane: osłabienie, bóle brzucha, jadłowstręt, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, zawroty głowy, senność, drżenie, przemijająca hipereozynofilia, leukopenia lub niedokrwistość i zwiększenie aktywności ALAT lub fosfatazy zasadowej.

W leczeniu filariozy *Wuchereria bancrofti* nasilenie działań niepożądanych nie wydaje się być zależne od dawki, ale jest związane z gęstością mikrofilarii we krwi. Opisano: gorączkę, bóle głowy, astenię, uczucie osłabienia, bóle mięśni, bóle stawów, rozlany ból, zaburzenia trawienia takie jak anoreksja, nudności, bóle brzucha i nadbrzusza, kaszel, uczucie dyskomfortu w oddychaniu, ból gardła, hipotonię ortostatyczną, dreszcze, zawroty głowy, obfite pocenie się, ból jąder lub uczucie dyskomfortu.

Po podaniu iwermektyny pacjentom zakażonym *Onchocerca volvulus*, obserwowano reakcje nadwrażliwości w wyniku śmierci mikrofilarii (reakcje typu Mazzottiego): świąd, pokrzywka, zapalenie spojówek, bóle stawów, bóle mięśni (w tym bóle mięśni brzucha), gorączka, obrzęk, zapalenie węzłów chłonnych, adenopatia, nudności, wymioty, biegunka, hipotonia ortostatyczna, zawroty głowy, tachykardia, osłabienie, ból głowy.

Rzadko objawy te były ciężkie. Opisano kilka przypadków zaostrzeń astmy.

U tych pacjentów opisano również nieprawidłowe czucie w oczach, obrzęk powiek, zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, zapalenie spojówek, zapalenie kończyn dolnych, zapalenie rogówki i zapalenie naczyniówki i siatkówki lub zapalenie naczyniówki. Te objawy, które mogą być spowodowane samą chorobą, były sporadycznie opisywane po leczeniu. Rzadko były ciężkie i na ogół ustępowały bez leczenia kortykosteroidami.

U pacjentów z onchocerciozą zgłaszano wystąpienie krwotoku spojówkowego. Obserwacje wydalania dorosłych *Ascaris* opisano po przyjęciu iwermektyny.

U pacjentów ze świerzbem na początku leczenia można zaobserwować przemijające zaostrenie świada.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Fax: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ważne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania. Zgłaszano przypadki zaburzeń świadomości i śpiączki w wyniku przedawkowania iwermektyny.

Po przypadkowym zatruciu nieznanymi dawkami produktów przeznaczonych do użytku weterynaryjnego (doustnie, jako zastrzyk, na skórę), opisywanymi objawami były: wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, obrzęk, ból głowy, zawroty głowy, osłabienie, nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha. Obserwowano również inne skutki, w tym: drgawki, ataksję, duszność, parestezje i pokrzywkę.

W razie zatrucia postępowanie powinno być następujące:

- leczenie objawowe pod nadzorem placówki opieki medycznej, obejmujące wymianę płynów oraz leczenie nadciśnienia, jeśli to konieczne. Chociaż nie ma dostępnych danych, zaleca się unikanie łączenia agonistów GABA w leczeniu przypadkowego zatrucia iwermektyną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw pasożytnicze, kod ATC: P02CF01.

Iwermektyna pochodzi z awermektyn wyizolowanych z bulionów fermentacyjnych *Streptomyces avermitilis*. Wiąże się selektywnie i z dużym powinowactwem z kanałami jonów chlorkowych bramkowanych glutaminianem obecnych w komórkach nerwowych i mięśniowych bezkręgowców. Prowadzi to do zwiększenia przepuszczalności błony komórkowej dla jonów chlorkowych z hiperpolaryzacją komórki nerwowej lub mięśniowej, prowadząc do porażenia i śmierci pasożytów.

Iwermektyna oddziałuje również z innymi kanałami chlorkowymi bramkowanymi ligandami, takimi jak kanał obejmujący neuroprzekaznik GABA (kwas gamma-aminomasłowy). Ssaki nie mają kanałów chlorkowych bramkowanych glutaminianem. Awermektyny mają tylko niskie powinowactwo do innych kanałów chlorkowych bramkowanych ligandami. Nie przekraczają łatwo bariery krew / mózg u ludzi.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z mikrofilariemią wywołaną przez *Wuchereria bancrofti* przeprowadzonych w Afryce, Azji, Ameryce Południowej, na Karaibach i Polinezji wykazano, że pojedyncza dawka doustna wynosząca co najmniej 100 µg/kg iwermektyny zmniejsza

mikrofilariemię w tydzień po podaniu do mniej niż 1% wartości z okresu sprzed leczenia. Badania te wykazały, że zarówno zakres, jak i czas trwania leczenia były zależne od dawki.

W leczeniu mikrofilaremii u ludzi (jedynego rezerwuaru pasożyta dla *Wuchereria bancrofti*), podawanie masowego leczenia wydaje się być przydatne w ograniczaniu przenoszenia *Wuchereria bancrofti* przez owady-nosiciele i przerywaniu łańcucha epidemiologicznego.

Wykazano, że leczenie pojedynczą dawką iwermektyny 200 mikrogramów na kg masy ciała jest skuteczne i dobrze tolerowane u pacjentów z prawidłową odpornością oraz u których zakażenie *Strongyloides stercoralis* ogranicza się do przewodu pokarmowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Średnie maksymalne stężenie w osoczu głównego składnika (H2B1a) obserwowane około 4 godzin po doustnym podaniu pojedynczej dawki 12 mg iwermektyny w postaci tabletek wynosi 46,6 (\pm 21,9) ng/ml.

Stężenie w osoczu wzrasta wraz ze wzrostem dawek proporcjonalnie. Iwermektyna jest wchłaniana i metabolizowana w organizmie człowieka. Iwermektyna i (lub) jej metabolity są wydalane prawie wyłącznie z kałem, podczas gdy mniej niż 1% podanej dawki jest wydalane z moczem. Badanie *in vitro* przeprowadzone na mikrosomach ludzkiej wątroby sugeruje, że cytochrom P450 3A4 jest główną izoformą zaangażowaną w wątrobowy metabolizm iwermektyny. U ludzi okres półtrwania iwermektyny w osoczu wynosi około 12 godzin, a metabolitów około 3 dni.

Badania przedkliniczne sugerują, że iwermektyna stosowana w doustnych dawkach terapeutycznych nie wykazuje znaczącego działania hamującego na CYP3A4 (IC₅₀ = 50 μ M) ani na pozostałe enzymy CYP (2D6, 2C9, 1A2 i 2E1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności pojedynczej dawki przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, objawiający się rozszerzeniem źrenic, drżeniem i ataksją po podaniu dużych dawek u kilku gatunków (myszy, szczury i psy), a także wymiotami i rozszerzeniem źrenic u małp. Po podaniu wielokrotnych dawek iwermektyny bliskich lub równych dawkom toksycznym, obserwowano wady płodu (rozszerzenie podniebienia) u kilku gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki). Na podstawie tych badań trudno jest ocenić ryzyko związane z podaniem pojedynczej małej dawki. W warunkach *in vitro* iwermektyna nie wykazywała działania genotoksycznego, niemniej jednak nie ma dostępnych danych dotyczących genotoksyczności ani rakotwórczości *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Butylohydroksyanizol
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

4, 8, 10, 12, 16 lub 20 tabletek w blistrach z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUBSTIPHARM

24 rue Erlanger

75016 Paryż

Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26474

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.04.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.08.2023 r.