

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ivermectin Orion, 3 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 3 mg ivermektyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, białe do prawie białych tabletki ze ściętymi krawędziami, z oznakowaniem „Y” po jednej stronie i „16” po drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi ok. 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie węgorkowca przewodu pokarmowego (anguilluloza).
- Leczenie podejrzewaną lub potwierdzonej mikrofilareмии u pacjentów z filariozą limfatyczną spowodowaną nitkowcem ludzkim (*Wuchereria bancrofti*).
- Leczenie świerzbu wywołwanego przez świerzbowca ludzkiego. Leczenie jest uzasadnione, gdy rozpoznanie świerzbu zostało potwierdzone klinicznie i (lub) badaniem parazytologicznym. Leczenie świądu jest nieuzasadnione, jeśli nie potwierdzono jego przyczyny.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie węgorkowca przewodu pokarmowego

Zalecana dawka to 200 mikrogramów ivermektyny na kilogram masy ciała, podawana jednorazowo, doustnie.

Jako wskazówka, dawka, określona na podstawie masy ciała pacjenta, wynosi:

MASA CIAŁA (kg)	DAWKA (liczba tabletek)
od 15 do 24	Jedna
od 25 do 35	Dwie
od 36 do 50	Trzy
od 51 do 65	Cztery
od 66 do 79	Pięć

≥ 80	Sześć
-----------	-------

Leczenie mikrofilaremii, spowodowanej nitkowcem ludzkim (Wuchereria bancrofti)

Zalecana dawka w ramach programów masowego leczenia mikrofilaremii spowodowanej przez *Wuchereria bancrofti* wynosi około 150 mikrogramów do 200 mikrogramów iwermektyny na kilogram masy ciała, podawana jednorazowo, doustnie, co 6 miesięcy.

Na terenach endemicznych, gdzie leczenie można podawać tylko raz na 12 miesięcy, zalecana dawka iwermektyny, zapewniająca utrzymanie wystarczającego zahamowania rozwoju mikrofilarii u leczonych pacjentów, wynosi od 300 mikrogramów do 400 mikrogramów iwermektyny na kilogram masy ciała.

Jako wskazówka, dawka, określona na podstawie masy ciała pacjenta, wynosi:

MASA CIAŁA (kg)	DAWKA (liczba tabletek) podawana jednorazowo co 6 miesięcy	DAWKA (liczba tabletek) podawana jednorazowo co 12 miesięcy
od 15 do 25	Jedna	Dwie
od 26 do 44	Dwie	Cztery
od 45 do 64	Trzy	Sześć
od 65 do 84	Cztery	Osiem

Alternatywnie, jeśli nie jest możliwe ustalenie masy ciała pacjenta, dawkę iwermektyny do podawania w programach masowego leczenia można określić w oparciu o wzrost pacjenta w następujący sposób:

WZROST (cm)	DAWKA (liczba tabletek) podawana jednorazowo co 6 miesięcy	DAWKA (liczba tabletek) podawana jednorazowo co 12 miesięcy
od 90 do 119	Jedna	Dwie
od 120 do 140	Dwie	Cztery
od 141 do 158	Trzy	Sześć
> 158	Cztery	Osiem

Leczenie świerzbu skórniego u ludzi

Zalecana dawka wynosi 200 mikrogramów iwermektyny na kilogram masy ciała, podawana jednorazowo, doustnie.

Świerzb zwyczajny

Wyzdrowienie można uznać za definitywne nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni od podania jednorazowej dawki. Przetrwali świąd lub zmiany skórne nie uzasadniają podania drugiej dawki przed upływem tego czasu.

Podanie drugiej dawki po upływie 2 tygodni od wstępnej dawki można rozważyć tylko w następujących przypadkach:

- jeśli pojawią się swoiste, nowe zmiany,
- jeśli w tym czasie wynik badania parazytologicznego jest dodatni.

Świerzb o znacznym nasileniu, ze zmianami w postaci skorupy na skórze:

W takich ciężkich, postaciach zakażenia, w celu uzyskania wyleczenia może być konieczne podanie drugiej dawki iwermektyny pomiędzy 8. a 15. dniem i (lub) zastosowanie leczenia miejscowego.

Uwaga dla pacjentów chorujących na świerzb:

Osoby pozostające w kontakcie z chorym, zwłaszcza członkowie rodziny i partnerzy, powinni być poddani badaniu lekarskiemu tak szybko jak to możliwe i, jeśli to konieczne, otrzymać właściwe leczenie przeciwko świerzbowi.

Należy wdrożyć odpowiednie postępowanie higieniczne w celu zapobiegania nawrotowi zakażenia (np. utrzymywać paznokcie rąk krótkie i czyste) i postępować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi prania ubrań i bielizny pościelowej.

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne z iwermektyną nie obejmowały wystarczającej liczby osób w wieku 65 lat i starszych, co nie pozwala określić, czy te osoby odpowiadają w inny sposób niż młodsi pacjenci. W innych doświadczeniach klinicznych nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie pomiędzy osobami w podeszłym wieku i młodszymi pacjentami. Na ogół, leczenie osób w podeszłym wieku wymaga ostrożności, z uwagi na większą częstość występowania zmniejszonej czynności wątroby, nerek lub czynności serca, chorób współistniejących oraz przyjmowanie innych leków.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania iwermektyny u dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

Tabletki należy przyjmować, popijając wodą na pusty żołądek.

Tabletki można zażywać o dowolnej porze dnia, ale nie należy spożywać żadnych posiłków na dwie godziny przed lub po przyjęciu produktu leczniczego, ponieważ nie wiadomo, jak pokarm wpływa na jego wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs)

W związku z leczeniem iwermektyną notowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson Syndrome*) i toksyczne martwiczze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *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 wznowiać leczenia iwermektyną.

Specjalne ostrzeżenia

Nie przeprowadzono odpowiednich badań klinicznych w celu ustalenia skuteczności i schematu dawkowania iwermektyny u pacjentów z zaburzeniami odporności i węgoreczką. Zgłaszano przypadki przetrwania zarażenia po podaniu pojedynczej dawki iwermektyny, szczególnie u tych pacjentów.

Iwermektyna nie stanowi leczenia profilaktycznego w przypadku zakażenia filariami ani węgorkiem jelitowym; brak danych dotyczących skuteczności iwermektyny, zarówno w zabijaniu jak i zapobieganiu dojrzewaniu zakaźnych larw u ludzi.

Nie wykazano, aby iwermektyna wykazywała jakąkolwiek aktywność wobec form dojrzałych pasożytów jakiegokolwiek gatunku filarii.

Nie wykazano, aby iwermektyna wywierała jakiekolwiek korzystne działanie w przypadku zespołu tropikalnej płucnej eozynofilii, zapalenia węzłów chłonnych lub zapalenia naczyń chłonnych, obserwowanych w przebiegu zakażenia filariami.

Po podaniu iwermektyny, nasilenie oraz stopień ciężkości działań niepożądanych są prawdopodobnie zależne od gęstości mikrofilarii przed leczeniem, zwłaszcza we krwi. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem *Loa loa*, gęstość mikrofilarii, zwłaszcza we krwi, jest najczęściej duża, co predysponuje leczonych pacjentów do zwiększonej częstości występowania ciężkich 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).

Zgłaszano przypadki działania neurotoksycznego, takie jak utrata przytomności i śpiączka po zastosowaniu iwermektyny u pacjentów bez zakażenia *Loa loa*. Reakcje te na ogół ustępowały po zastosowaniu leczenia podtrzymującego i przerwaniu stosowania iwermektyny (patrz punkty 4.8 i 4.9). Ograniczone dane wskazują, że ryzyko wystąpienia działania neurotoksycznego może być zwiększone u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością glikoproteiny P, np. z mutacją powodującą utratę funkcji w genie ABCB1 (MDR1).

W przypadku masowej chemoterapii filariozy spowodowanej przez *Wuchereria bancrofti* na terenie Afryki, nie zaleca się leczenia skojarzonego z dietylokarbamazyny cytrynianem (DEC). Współistniejące zakażenie innym gatunkiem mikrofilarii, jak *Loa loa*, może spowodować u zakażonych pacjentów wysoki stopień mikrofilareмии.

Układowa ekspozycja na DEC u tych pacjentów może powodować występowanie ciężkich działań niepożądanych zależnych od gwałtownego, skutecznego działania tego produktu leczniczego na mikrofilarie.

U pacjentów z onchocerkozą, po podaniu produktów leczniczych szybko działających na mikrofilarie, takich jak DEC, zgłaszano występowanie skórnych i (lub) uogólnionych reakcji o różnym nasileniu (reakcja Mazottiego), a także reakcji oftalmologicznych.

Te reakcje są prawdopodobnie spowodowane odpowiedzią zapalną na produkty rozpadu uwalniane po śmierci mikrofilarii.

U pacjentów leczonych ivermektyną z powodu onchocerkozy mogą także wystąpić takie reakcje, nawet po pierwszym podaniu leczenia. Po leczeniu lekiem mikrofilarobójczym, pacjenci z hiperaktywnym onchocerkozowym zapaleniem skóry lub „Sowdą” (obserwowanym zwłaszcza w Jemenie) mogą być częściej niż inni narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ze strony skóry (obrzęk i zaostrenie zapalenia skóry).

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

Istnieją ograniczone dane (obejmujące około 300 zastosowań w okresie ciąży) dotyczących stosowania ivermektyny u kobiet w ciąży podczas masowego leczenia onchocerkozy. Dane nie wskazują na wywołanie działań niepożądanych, takich jak wady wrodzone, poronienia samoistne, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu/martwe urodzenia i zwiększenie śmiertelności u noworodków po zastosowaniu ivermektyny podczas pierwszego trymestru ciąży. Dotychczas brak innych danych epidemiologicznych.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3); jednak potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Iwermektynę należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku ścisłych wskazań.

Karmienie piersią

Mniej niż 2% podanej dawki ivermektyny przenika do mleka ludzkiego.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u noworodków. Iwermektynę można stosować w okresie karmienia piersią tylko wtedy, gdy wynikające z leczenia korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla niemowlęcia. Rozpoczęcie leczenia u matek, które zamierzają karmić piersią, należy opóźnić do 1 tygodnia po porodzie.

Płodność

U szczurów, ivermektyna w dawce 3 razy większej niż maksymalna zalecana dawka u ludzi, wynosząca 200 µg/kg mc. (odpowiednio, w mg/m² pc. na dobę) nie wykazywała działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ivermectin Orion, nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie można wykluczyć wystąpienia u niektórych pacjentów działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, senność i drżenie, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są zależne od zagęszczenia parazytów, są w większości przypadków łagodne i przejściowe, ale ich częstość i nasilenie może się zwiększać u pacjentów zakażonych więcej niż jednym pasożytem, zwłaszcza w przypadku zarażenia *Loa loa*.

Rzadko, zwłaszcza u pacjentów również z ciężkim zakażeniem *Loa loa*, opisywano ciężkie i potencjalnie zakończone zgonem przypadki encefalopatii po podaniu iwermektyny.

Podczas leczenia filariozy spowodowanej przez *Wuchereria bancrofti*, stopień nasilenia działań niepożądanych nie wydaje się być zależny od dawki, ale jest związany z zagęszczeniem mikrofilarii we krwi.

Po podaniu iwermektyny pacjentom zarażonym *Onchocerca volvulus*, obserwowano reakcje nadwrażliwości spowodowane rozpadem mikrofilarii w postaci reakcji Mazottiego: świąd, wysypka o charakterze pokrzywki, zapalenie spojówek, ból stawów, ból mięśni (w tym ból mięśni brzucha), gorączka, obrzęk, zapalenie węzłów chłonnych, adenopatie, nudności, wymioty, biegunka, niedociśnienie ortostatyczne, zawroty głowy, tachykardia, astenia, ból głowy. Rzadko, objawy te były ciężkie. Opisano kilka przypadków zaostrzenia astmy.

U tych pacjentów opisywano również występowanie nieprawidłowego odczucia w gałkach ocznych, obrzęk powiek, zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka, zapalenie spojówek, zapalenie rąbka rogówki, zapalenie rogówki, zapalenie naczyniówki i siatkówki lub zapalenie naczyniówki. Te objawy, które mogą być spowodowane samą chorobą, sporadycznie zgłaszano także po leczeniu. Rzadko objawy te były ciężkie i zazwyczaj ustępowały bez konieczności leczenia kortykosteroidami.

Po podaniu iwermektyny obserwowano wydalanie dojrzałych form pasożytów *Ascaris*.

U pacjentów ze świerzbem, na początku leczenia może wystąpić przejściowe zaostrzenie świądu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących, zgodnie z następującą konwencją: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Przejściowa eozynofilia, leukopenia, niedokrwistość ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt ^{1, 2}
Zaburzenia psychiczne		Zmiany stanu psychicznego ³
Zaburzenia układu nerwowego		Encefalopatia ³ , zmniejszony poziom świadomości, senność ¹ , zawroty głowy pochodzenia obwodowego ^{1, 2} , drżenie ¹ , zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego ¹ , niedociśnienie ortostatyczne ² , śpiączka, dezorientacja ³ , omdlenie ³ , ból głowy ² , letarg ³ , trudności w stanie ³
Zaburzenia oka		Przekrwienie gałek ocznych ³ , wylewy podspojówkowe ^{3, 4}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel ² , ból gardła ² , duszność ^{2,3}

Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha ^{1, 2} , zaparcie ¹ , biegunka ¹ , wymioty ¹ , nudności ^{1, 2} , ból w nadbrzuszu ² , nietrzymanie stolca ³
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Ostre zapalenie wątroby, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni ² , ból stawów ² , ból pleców ³ , ból szyi ³
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu ³ , krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ból jąder ² , uczucie dyskomfortu w jądrach ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka ² , deszcze ² , nasilone pocenie się ² , osłabienie ^{1, 2} , rozsiały ból ² , trudności w chodzeniu ³
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ¹ , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ¹

¹ Podczas leczenia węgorzycy przewodu pokarmowego

² Podczas leczenia filariozy spowodowanej przez *Wuchereria bancrofti*

³ Podczas leczenia u pacjentów z ciężkim zakażeniem *Loa loa*

⁴ Podczas leczenia u pacjentów z onchocerkozą

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 181 C,

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301,

Faks: + 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 zalecanych dawek. Zgłaszano przypadki zmniejszenia poziomu świadomości i śpiączki po przedawkowaniu iwermektyny.

Po przypadkowym przedawkowaniu u ludzi nieznaną dawką produktu przeznaczonego do stosowania w weterynarii, przyjętego doustnie, podanego we wstrzyknięciu lub zastosowanego na skórę, opisywano następujące objawy: wysypkę, kontaktowe zapalenie skóry, obrzęk, ból głowy, zawroty

głowy pochodzenia obwodowego, astenię, nudności, wymioty, biegunkę i ból brzucha. Obserwowano także inne działania, w tym: drgawki, ataksję, duszność, parestezje i pokrzywkę.

Postępowanie w przypadkowym przedawkowaniu

Leczenie objawowe i obserwacja w specjalistycznym oddziale opieki zdrowotnej, uzupełnienie płynów oraz zastosowanie leczenia przeciwnadciśnieniowego, jeśli konieczne. Chociaż brak dostępnych danych, zaleca się, aby w leczeniu przypadkowego przedawkowania iwermektyny unikać podawania agonistów receptora kwasu gamma-aminomasłowego (GABA).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwrobacze, Awermektyny.
Kod ATC: P02CF01

Mechanizm działania

Iwermektyna jest otrzymywana z awermektyny izolowanej z produktów fermentacji *Streptomyces avermilitis*. Wiąże się selektywnie, z dużym powinowactwem do kanałów chlorkowych bramkowanych glutaminianem, obecnych w nerwach międzykręgowych i komórkach mięśniowych. Związanie iwermektyny z tymi kanałami zwiększa przepuszczalność błony komórkowej dla jonów chlorkowych, prowadząc do hiperpolaryzacji komórki nerwowej lub mięśniowej, co powoduje porażenie nerwowo-mięśniowe i śmierć pasożytów.

Iwermektyna może również blokować kanały chlorkowe bramkowane innymi ligandami, np. neuroprzekaznikiem kwasem gamma-aminomasłowym (GABA).

Ssaki nie posiadają kanałów chlorkowych bramkowanych glutaminianem. U ssaków, awermektyny mają tylko niskie powinowactwo do kanałów chlorkowych bramkowanych innymi ligandami. Związki te nie przenikają łatwo przez barierę krew-mózg u ludzi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne przeprowadzone w Afryce, Azji, Ameryce Południowej, na Karaibach oraz Polinezji u pacjentów z mikrofilariami wywołaną przez *Wuchereria bancrofti*, wykazały, iż po tygodniu od podania doustnej dawki iwermektyny wynoszącej co najmniej 100 µg/kg mc., mikrofilaremia uległa zmniejszeniu do mniej niż 1%. Badania te wykazały, że skuteczność leczenia zależała zarówno od wielkości dawki, jak i czasu trwania leczenia.

Zastosowanie iwermektyny w masowym leczeniu mikrofilaremii u ludzi, będących jedynym rezerwuarem dla *Wuchereria bancrofti*, wydaje się być użyteczne w zmniejszeniu transmisji *Wuchereria bancrofti* przez owady wektorowe, co prowadzi do przerwania łańcucha zakażeń.

Wykazano, że leczenie jednorazową dawką wynoszącą 200 µg iwermektyny na kilogram masy ciała, było skuteczne oraz dobrze tolerowane przez pacjentów z prawidłową czynnością układu immunologicznego, u których zakażenie *Strongyloides stercoralis* jest ograniczone wyłącznie do przewodu pokarmowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym jednorazowej dawki, wynoszącej 12 mg iwermektyny w postaci tabletki, maksymalne średnie stężenie w osoczu głównego komponentu (H2B1a), obserwowane po około 4 godzinach od przyjęcia, wynosiło 46,6 (± 21,9) ng/mL. Stężenie w osoczu wzrasta proporcjonalnie wraz ze zwiększeniem dawki.

Metabolizm/Eliminacja

Iwermektyna jest wchłaniana oraz metabolizowana w organizmie ludzkim. Iwermektyna i (lub) jej metabolity są prawie wyłącznie wydalone z kałem, podczas gdy mniej niż 1% podanej dawki jest wydalone z moczem.

Badania *in vitro* przeprowadzone na mikrosomach ludzkiej wątroby sugerują, iż główną izoformą biorącą udział w metabolizmie wątrobowym iwermektyny jest cytochrom P450 3A4. Okres półtrwania iwermektyny w osoczu u ludzi wynosi około 12 godzin, a jej metabolitów około 3 dni.

Badania przedkliniczne sugerują, że iwermektyna stosowana doustnie w dawkach terapeutycznych nie hamuje w znaczącym stopniu CYP3A4 ($IC_{50} = 50\mu M$) lub innych enzymów CYP (2D6, 2C9, 1A2 oraz 2E1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu jednorazowej dawki, wykazały toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak rozszerzenie źrenic, drżenie i ataksja po podaniu dużej dawki u kilku gatunków (myszy, szczury i psy), a także wymioty i rozszerzenie źrenic (małpy). Po podaniu wielokrotnych dawek iwermektyny bliskich lub równych toksycznym dawkom dla matek, u kilku gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki), obserwowano wady u płodów (rozszerzenie podniebienia). Na podstawie wyników tych badań trudno jest ocenić ryzyko związane z podaniem jednorazowej, małej dawki. Standardowe badania *in vitro* nie wykazały właściwości genotoksycznych iwermektyny, jednak brakuje danych dotyczących genotoksyczności i rakotwórczości w warunkach *in vivo*.

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że iwermektyna może stwarzać ryzyko dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Kwas cytrynowy
Butylohydroksyanizol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister z folii Aluminium/Aluminium

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowych pudełkach.

Wielkość opakowań

1, 4, 6, 8, 8 (2 opakowania po 4), 10, 12, 16 lub 20 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do obrotu

Ten produkt leczniczy może stwarzać zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO