

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IVERMECTIN SUBSTIPHARM 3 mg Tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 3 mg ivermectine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De tabletten zijn rond, wit of bijna wit, plat en afgeschuind en hebben een diameter van 5,5 mm en een dikte van 2,1 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van intestinale strongyloïdiase (anguillulose).
- Behandeling van vastgestelde of vermoede microfilariëmie bij patiënten met lymfatische filariasis veroorzaakt door *Wuchereria bancrofti*.
- Behandeling van sarcoptes scabies bij mensen. Behandeling is aangewezen als de diagnose scabies klinisch en/of door parasitologisch onderzoek is vastgesteld. In geval van pruritus is behandeling zonder formele diagnose niet aangewezen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### Behandeling van intestinale strongyloïdiase

De aanbevolen dosering is een eenmalige orale dosis van 200 microgram ivermectine per kg lichaamsgewicht.

De dosering kan op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt als volgt worden berekend:

LICHAAMSGEWICHT (kg)	DOSIS (aantal tabletten 3 mg)
15 t/m 24	één
25 t/m 35	twee
36 t/m 50	drie
51 t/m 65	vier
66 t/m 79	vijf
≥ 80	zes

##### Behandeling van door *Wuchereria bancrofti* veroorzaakte microfilariëmie

De aanbevolen dosering bij grootschalige distributie voor de behandeling van door *Wuchereria bancrofti* veroorzaakte microfilariëmie is één orale dosis eenmaal per halfjaar om een concentratie van ongeveer 150 tot 200 µg/kg lichaamsgewicht te verkrijgen.

In endemische gebieden waar behandeling slechts eenmaal per jaar kan plaatsvinden, is de aanbevolen dosering 300 tot 400 µg/kg lichaamsgewicht om bij de behandelde patiënten een adequate onderdrukking van de microfilariëmie te behouden.

De dosering kan op grond van het lichaamsgewicht als volgt worden berekend:

<b>LICHAAMSGEWICHT (kg)</b>	<b>DOSIS bij halfjaarlijkse toediening Aantal tabletten 3 mg</b>	<b>DOSIS bij jaarlijkse toediening Aantal tabletten 3 mg</b>
15 t/m 25	één	twee
26 t/m 44	twee	vier
45 t/m 64	drie	zes
65 t/m 84	vier	acht

Als alternatief, of als er geen weegschaal beschikbaar is, kan de dosering ivermectine bij grootschalige chemotherapie behandelingscampagnes op grond van de lengte van de patiënt als volgt worden berekend:

<b>LENGTE (cm)</b>	<b>DOSIS bij halfjaarlijkse toediening Aantal tabletten 3 mg</b>	<b>DOSIS bij jaarlijkse toediening Aantal tabletten 3 mg</b>
90 t/m 119	één	twee
120 t/m 140	twee	vier
141 t/m 158	drie	zes
> 158	vier	acht

#### Behandeling van *sarcoptes scabiei* bij de mens

De aanbevolen dosering is een eenmalige orale dosis om een concentratie van ivermectine 200 µg/kg lichaamsgewicht te verkrijgen.

Gewone scabies:

Pas 4 weken na behandeling wordt herstel definitief geacht. Bij persistentie van pruritus of schilferende laesies is vóór het verstrijken van deze periode geen tweede behandeling aangewezen.

Toediening van een tweede dosis binnen twee weken na de aanvangsdosis moet alleen worden overwogen:

- a) als er nieuwe specifieke lesies ontstaan;
- b) als op dat moment het parasitologisch onderzoek positief is.

Voortgeschreden en korstvormende scabies:

In gevallen van zeer ernstige infectie kan binnen 8-15 dagen een tweede dosis ivermectine en/of gelijktijdig toegediende plaatselijke therapie nodig zijn voor herstel.

#### Opmerking voor patiënten behandeld voor scabiës

Contactpersonen, met name gezinsleden en partners, dienen zo spoedig mogelijk een medisch onderzoek te ondergaan en, indien nodig, meteen een behandeling tegen scabiës te krijgen.

Hygiënische maatregelen ter preventie van herinfectie dienen nageleefd te worden (bv. vingernagels kortgeknipt en schoon houden) en de officiële aanbevelingen voor het wassen van kleding en beddengoed dienen nauwlettend opgevolgd te worden.

#### *Pediatrische patiënten*

Voor alle indicaties is de veiligheid bij kinderen die minder dan 15 kg wegen niet vastgesteld.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Bij kinderen jonger dan 6 jaar moeten de tabletten voor inname worden verpulverd.

De behandeling bestaat uit een eenmalige orale dosis ingenomen met water op een nuchtere maag.

De dosis kan op elk tijdstip van de dag worden ingenomen, maar binnen twee uur vóór en na toediening mag geen voedsel worden gebruikt, omdat de invloed van voedsel op de absorptie niet bekend is.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Bijzondere waarschuwingen

De werkzaamheid en het doseringsschema van ivermectine bij immunogecompromitteerde patiënten die worden behandeld wegens intestinale strongyloïdiase zijn niet in goed gecontroleerde klinische onderzoeken vastgesteld. Met name bij deze patiënten zijn er na een eenmalige dosis ivermectine gevallen van persisterende infestatie gemeld.

Ivermectine is geen profylactische therapie tegen infectie met filariae of anguillulose; er zijn geen gegevens beschikbaar waaruit blijkt dat ivermectine infectieuze larven bij mensen doodt of de rijping ervan voorkomt.

Van ivermectine is geen werkzaamheid aangetoond tegen de volwassen wormen van de *Filariae*-species.

Er is geen gunstig effect van ivermectine aangetoond op het tropische pulmonale eosinofiliesyndroom, op lymfadenitis of lymfangitis die bij infectie met filariae zijn waargenomen.

Na toediening van ivermectine houden de intensiteit en ernst van de bijwerkingen waarschijnlijk verband met de concentratie van de microfilariae vóór de behandeling, vooral in het bloed. Bij patiënten die ook geïnfecteerd zijn met *Loa loa* is de concentratie van de microfilariae, vooral in het bloed, meestal hoog. Dit predisponeert de behandelde patiënten op een grotere kans op het optreden van ernstige bijwerkingen.

Bijwerkingen aan het centrale zenuwstelsel (encefalopathieën) werden zelden gemeld bij met ivermectine behandelde patiënten die ook een zware infectie hebben met microfilariae van *Loa loa*. Daarom moeten in gebieden waar *Loa loa* voorkomt speciale maatregelen worden genomen voordat de behandeling met ivermectine wordt ingesteld (zie rubriek 4.8).

Er zijn gevallen gemeld van neurologische toxiciteit, zoals een verminderd bewustzijn en coma, bij het gebruik van ivermectine door patiënten zonder *Loa loa*-infectie. Deze voorvallen zijn meestal verholpen door ondersteunende maatregelen en door te stoppen met ivermectine (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Gelijktijdige behandeling met DEC (diethylcarbamazinecitraat) en ivermectine bij grootschalige chemotherapiecampagnes wegens filariasis door *Wuchereria bancrofti* in Afrika wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige infectie met andere microfilariae, zoals *Loa loa*, kan bij geïnfecteerde patiënten tot ernstige microfiliariëmie leiden.

Bij dergelijke patiënten kan systemische blootstelling aan DEC tot ernstige bijwerkingen leiden als gevolg van de snelle en effectieve microfilaricide effecten van dit geneesmiddel.

Na toediening van geneesmiddelen met een snelle microfilaricide werking zoals diethylcarbamazinecitraat (DEC) bij patiënten met onchocerciasis, zijn cutane en/of systemische reacties met wisselende ernst (de Mazzotti-reactie) en oftalmologische reacties gemeld.

Deze reacties zijn waarschijnlijk het gevolg van ontstekingsreacties op afbraakproducten die uit de afgestorven microfilariae vrijkomen.

Patiënten die met ivermectine wegens onchocerciasis worden behandeld, kunnen bij de eerste behandeling deze reacties ook krijgen. Na behandeling met een microfilaricide middel kunnen patiënten met hyperreactieve onchodermatitis of 'Sowda' (dit is een huidaandoening, vooral in Jemen waargenomen) eerder ernstige cutane bijwerkingen krijgen (oedeem en verergering van onchodermatitis) dan anderen.

#### Ernstige bijwerkingen van de huid

Er zijn ernstige cutane bijwerkingen (bijwerkingen van de huid) zoals het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met de behandeling met ivermectine (zie rubriek 4.8).

Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van die aandoeningen en zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze aandoeningen, moet het gebruik van ivermectine onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden overwogen. Als er bij de patiënt als gevolg van het gebruik van ivermectine een ernstige cutane bijwerking zoals SJS of TEN optreedt, mag behandeling met ivermectine in geen geval worden hervat.

#### Voorzorgen bij gebruik *Pediatrie patiënten*

De veiligheid bij kinderen die minder dan 15 kg wegen is niet vastgesteld.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Gegevens over een beperkt aantal (ongeveer 300) zwangerschappen waarbij in grootschalige behandelingscampagnes tegen onchocerciasis blootstelling aan ivermectine optrad, wijzen niet op bijwerkingen, zoals aangeboren afwijkingen, spontane abortus, foetale sterfte/doodgeboorte of zuigelingensterfte na toepassing van ivermectine in het eerste trimester. Tot op heden zijn er geen andere epidemiologische gegevens beschikbaar.

Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3), maar het potentiële risico voor mensen is niet bekend.

Ivermectine mag alleen worden gebruikt als dit strikt noodzakelijk is.

#### Borstvoeding

Minder dan 2% van de toegediende dosis ivermectine wordt in de moedermelk uitgescheiden.

De veiligheid bij pasgeboren kinderen is niet vastgesteld, daarom moet het geneesmiddel alleen aan zogende moeders gegeven worden als het gunstige effect voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt, en moet behandeling van moeders die van plan zijn hun kinderen borstvoeding te geven worden uitgesteld tot 1 week na de geboorte van het kind.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Het is niet bekend of ivermectine invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om

machines te bedienen. Mogelijke bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, vertigo en tremoren kunnen bij bepaalde patiënten van invloed zijn op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

Er is melding gedaan van voorbijgaande hypereosinofilie, leverfunctiestoornissen waaronder acute hepatitis, stijging van leverenzymen, hyperbilirubinemie en hematurie.

Zeer zelden zijn toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnsonsyndroom gemeld.

Er zijn gevallen gemeld van neurologische toxiciteit, zoals een verminderd bewustzijn en coma (zie rubriek 4.4 en 4.9).

De bijwerkingen hangen samen met de concentratie microfilariae de meeste bijwerkingen zijn licht en voorbijgaand van aard, maar de incidentie en ernst kan hoger zijn bij patiënten die met meer dan één parasiet zijn geïnfecteerd, zoals bij infectie met *Loa loa*.

In zeldzame gevallen kunnen patiënten die ook zwaar geïnfecteerd met *Loa loa* zijn na behandeling van ivermectine een ernstige of zelfs fatale encefalopathie krijgen. Bij deze patiënten zijn ook de volgende bijwerkingen gemeld: pijn (inclusief nek- en rugpijn), oculaire hyperemie, conjunctivale bloeding, dyspneu, urine- en/of fecesincontinentie, moeilijk staan/lopen, veranderde geestgesteldheid, verwardheid, lethargie, stupor of coma (zie rubriek 4.4).

Bij de behandeling van strongyloidiase zijn de volgende bijwerkingen na behandeling met ivermectine gemeld: asthenie, buikpijn, anorexie, constipatie, diarree, misselijkheid, braken, duizeligheid, slaperigheid, vertigo, tremoren, voorbijgaande hypereosinofilie, leukopenie/anemie en verhoogde ALAT/alkalische fosfatase.

Bij de behandeling van door *Wuchereria bancrofti* veroorzaakte filariasis lijkt de intensiteit van de bijwerkingen niet dosisafhankelijk te zijn maar verband te houden met de concentratie microfilariae in het bloed. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: koorts, hoofdpijn, asthenie, gevoel van zwakte, myalgie, artralgie, lichaamspijn, spijsverteringsstoornissen zoals anorexie, misselijkheid, pijn in de buik of bovenbuik, hoest, last met de ademhaling, keelpijn, houdingsafhankelijke hypotensie, rillingen, vertigo, diaforese, pijn of vervelend gevoel in de testes.

Na behandeling van met *Onchocerca volvulus* geïnfecteerde patiënten met ivermectine kunnen de volgende overgevoeligheidsreacties optreden als gevolg van het afsterven van de microfilariae, dit zijn symptomen van Mazzotti-achtige reacties: pruritus, uitgebreide urticaria, conjunctivitis, artralgie, myalgie (waaronder abdominale myalgie), koorts, oedeem, lymfadenitis, lymfadenopathieën, misselijkheid, braken, diarree, orthostatische hypotensie, vertigo, tachycardie, asthenie, hoofdpijn. Deze reacties zijn zelden ernstig geweest. Er zijn enkele gevallen gemeld waarin asthma bronchiale is verergerd.

Bij deze patiënten zijn ook een ongewoon gevoel in de ogen, oedeem van de oogleden, uveïtis anterior, conjunctivitis, limbitis, keratitis en chorioretinitis of chorioiditis beschreven. Deze reacties kunnen optreden als gevolg van de ziekte zelf, maar zijn soms na therapie gemeld. De verschijnselen waren zelden ernstig en verdwenen over het algemeen zonder behandeling met corticosteroiden.

Bij patiënten met onchocerciasis is conjunctivale bloeding gemeld.

Na toediening van ivermectine zijn gevallen van uitdrijving van volwassen *Ascaris*-wormen gemeld.

Bij patiënten met scabies kan aan het begin van de behandeling een voorbijgaande exacerbatie van pruritus worden waargenomen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

#### 4.9 Overdosering

Het is belangrijk de geadviseerde doseringen te volgen. Er zijn gevallen gemeld van een verminderd bewustzijn en coma door overdosering met ivermectine.

Bij onbedoelde overdosering bij mensen met onbekende hoeveelheden ivermectine voor veterinaire toepassing, hetzij door inname, injectie of blootstelling aan lichaamsoppervlakken, zijn de volgende symptomen gemeld: uitslag, contactdermatitis, oedeem, hoofdpijn, vertigo, asthenie, misselijkheid, braken, diarree en buikpijn. Andere gemelde bijwerkingen zijn: toevallen, ataxie, dyspneu, paresthesie en urticaria.

Behandeling van onbedoelde vergiftiging:

- symptomatische behandeling en toezicht op een gespecialiseerde verpleegeenheid met waar nodig toediening van vocht of bloeddrukverhogende medicatie. Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn, lijkt het wenselijk om het gebruik van GABA-agonisten te vermijden bij de behandeling van onbedoelde overdosering met ivermectine.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anthelminticum, ATC-code: P02CF01.

Ivermectine wordt verkregen uit de avermectines die geïsoleerd worden uit fermentatieproducten van *Streptomyces avermitilis*. Het bindt zich selectief en met hoge affiniteit aan de door glutamaat-gereguleerde chloride-ionkanalen die in de zenuw- en spiercellen van de invertebraten voorkomen. Dit leidt tot een verhoging van de permeabiliteit van het celmembran voor chloride-ionen met hyperpolarisatie van de zenuw- of spiercel, wat tot de verlamming en dood van de parasiet leidt.

Ivermectine vertoont ook interactie met andere ligand-gereguleerde chloridekanalen, zoals die welke worden gereguleerd door de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA). Zoogdieren hebben geen door glutamaat-gereguleerde chloridekanalen. De avermectines hebben een lage affiniteit voor ligand-gereguleerde chloridekanalen bij zoogdieren. Ze passeren de bloed-hersenbarrière bij mensen niet gemakkelijk.

In klinische onderzoeken bij patiënten met door *Wuchereria bancrofti* veroorzaakte microfilarieëmie in Afrika, Azië, Zuid-Amerika, het Caribische gebied en Polynesië is aangetoond dat een eenmalige orale dosis van minstens 100 µg/kg ivermectine de microfilarieëmie in de week na toediening verminderde tot minder dan 1% van de waarde voor de behandeling. In deze studies werd aangetoond dat zowel de mate als de duur van het behandelingseffect dosisafhankelijk was.

Door toepassing van ivermectine bij grootschalige behandeling van microfilarieëmie bij de mens, de enige gastheer van *Wuchereria bancrofti*, kan de overdracht van *Wuchereria bancrofti* door vectorinsecten worden verminderd, waardoor de infectieuze cyclus van de ziekte wordt doorbroken.

Behandeling met een eenmalige dosis van 200 microgram ivermectine per kg lichaamsgewicht blijkt effectief te zijn en goed te worden verdragen bij patiënten met een normale immuniteit en bij wie infestatie met *Strongyloides stercoralis* beperkt is tot het spijsverteringskanaal.

#### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met een eenmalige orale dosis ivermectine 12 mg, toegediend in tabletvorm, was de gemiddelde piekplasmaconcentratie van het belangrijkste bestanddeel (H2B1a) ongeveer 4 uur na toediening 46,6 (± 21,9) ng/ml.

De plasmaconcentratie stijgt ongeveer proportioneel met de dosis. Bij de mens wordt ivermectine geabsorbeerd en gemetaboliseerd en ivermectine en/of de metabolieten worden bijna uitsluitend met de feces uitgescheiden, waarbij minder dan 1% van de toegediende dosis met de urine wordt uitgescheiden. Op grond van een *in vitro*-onderzoek op humane levermicrosomen is het aannemelijk dat met name cytochroom P450 3A4 verantwoordelijk is voor het metabolisme van ivermectine in de lever. De plasmahalfwaardetijd van ivermectine bij de mens is ongeveer 12 uur, die van de metabolieten ongeveer 3 dagen.

Preklinisch onderzoek lijkt aan te tonen dat ivermectine bij klinische orale doses geen sterke remming van CYP3A4 (IC<sub>50</sub> = 50 µM) geeft en ook geen remming geeft van andere CYP-enzymen (2D6, 2C9, 1A2 en 2E1).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In toxiciteitsstudies met eenmalige doses werden toxische effecten op het centraal zenuwstelsel waargenomen, die zich bij verschillende diersoorten (muizen, ratten en honden) manifesteerden als mydriasis, tremoren en ataxie bij hoge doses en emesis en mydriasis (apen). Na toediening van meermalige doses ivermectine, in of rond maternotoxische doses, zijn bij verschillende diersoorten (muizen, ratten en konijnen) foetale afwijkingen (gespleten verhemelte) waargenomen. Op grond van deze studies is het risico van een eenmalige lage dosis moeilijk te beoordelen. Ivermectine was *in vitro* niet genotoxisch, maar gegevens *in vivo* over genotoxiciteit en carcinogeniteit ontbreken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose (E460)  
Gepregelatineerd maïszetmeel  
Butylhydroxyanisol (E320)  
Magnesiumstearaat (E470b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

24 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

4, 8, 10, 12, 16 of 20 tabletten in aluminium/aluminium blisterverpakkingen.  
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.  
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger

75016 Parijs  
Frankrijk

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE: BE593706

LU: 2022020044

- 0924158: 1\*4 comprimés
- 0924161: 1\*8 comprimés
- 0924175: 1\*10 comprimés
- 0924189: 1\*12 comprimés
- 0924192: 1\*16 comprimés
- 0924208: 1\*20 comprimés

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/04/2018

Datum van verlenging van de vergunning: 08/09/2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening : 05/2023

Datum van goedkeuring : 08/2023