



11. oktober 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Scatol, tabletter

0. D.SP.NR.
31663

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Scatol

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 tablet indeholder 3 mg ivermectin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter

Runde, hvide eller råhvide, flade tabletter med skrå kant og en diameter på 5,5 mm og en tykkelse på 2,1 mm.

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 indgivelsesmåde

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

Remission kan først vurderes endeligt efter 4 ugers behandling. Persisterende pruritus eller kradslæsioner berettiger ikke endnu en behandling før denne dato.

Kun i følgende tilfælde bør det overvejes at administrere endnu en behandling inden for 2 uger efter den første dosis:

- a) indtræden af nye specifikke læsioner,
- b) der foreligger et positivt resultat af parasitologisk undersøgelse på dette tidspunkt.

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 derved 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 på tom mave.

Dosen kan tages på et hvilket som helst tidspunkt af dagen, men der må ikke indtages mad to timer før og to timer efter indgivelsen, da det er uvist, om mad påvirker absorptionen.

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

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 (encefalopater) 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 loa*-endemiske områder (se pkt. 4.8).

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 mikrofilariæmi hos inficerede patienter.

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

Der er rapporteret om kutane og/eller systemiske reaktioner af varierende sværhedsgrad (Mazzotti-reaktion) og oftalmologiske reaktioner efter administration af lægemidler med hurtig mikrofilariædræbende 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 mikrofilariædræbende 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 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 spædbørns mortalitet, 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 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Det er ikke undersøgt, om Scatol 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 leverenzzymer, hyperbilirubinæmi og hæmaturi.

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

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 mikrofilariier 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 volvulus*, 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, adenopater, 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

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

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: P 02 CF 01. Antinematode-midler.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Ivermectin er derivet 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*-mikrofilariæmi i ugen efter administration af en oral ivermectindosis på mindst 100 µg/kg. Disse studier viste en dosisafhængig virkning over tid, hvor reduktionen i mikrofilariæmi og infestationsraten i de behandlede populationer bliver opretholdt.

Ved behandling af mikrofilariæmi 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.

Prækliniske studier tyder på, at ivermectin i orale terapeutiske doser ikke hæmmer CYP3A4 (IC₅₀ = 50 µM) eller andre CYP-enzymmer (2D6, 2C9, 1A2 og 2E1) i signifikant grad.

5.3 Prækliniske 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 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blisterkort af aluminium/aluminium

Pakningsstørrelser: 4, 8, 10, 12, 16 og 20 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
62816
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
29. august 2019
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
11. oktober 2019