

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Balriti 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 gastro-intestinale strongyloïdiase (anguillulosis).
- Behandeling van vastgestelde of vermoede microfilaremie bij patiënten met lymfatische filariase veroorzaakt door *Wuchereria bancrofti*.
- Behandeling van *sarcoptes scabiei* bij mensen. Behandeling is aangewezen als de diagnose scabiës klinisch en/of door parasitologisch onderzoek is vastgesteld. In geval van pruritus is behandeling zonder formele diagnose niet aangewezen.

De officiële richtlijnen dienen in overweging te worden genomen. Officiële richtlijnen omvatten normaliter richtlijnen van de WHO en van volksgezondheidsautoriteiten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van gastro-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 microfilaremie

De aanbevolen dosering bij grootschalige distributie voor de behandeling van door *Wuchereria bancrofti* veroorzaakte microfilaremie 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 microfilaremie te behouden.

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

LICHAAMSGEWICHT (kg)	DOSIS bij halfjaarlijkse toediening (aantal 3 mg tabletten)	DOSIS bij jaarlijkse toediening (aantal 3 mg tabletten)
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:

LENGTE (cm)	DOSIS bij halfjaarlijkse toediening (aantal 3 mg tabletten)	DOSIS bij jaarlijkse toediening (aantal 3 mg tabletten)
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 scabiës:

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:

- als er nieuwe specifieke laesies ontstaan;
- als op dat moment het parasitologisch onderzoek positief is.

Voortgeschreden en korstvormende scabiës:

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 pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg niet vastgesteld.

Oudere patiënten

Aan klinisch onderzoek met ivermectine namen onvoldoende proefpersonen in de leeftijd van 65 jaar en ouder deel om te kunnen bepalen of hun respons verschilt van die van jongere proefpersonen. Andere gemelde klinische ervaringen hebben geen verschillen in respons tussen oudere en jongere patiënten aan het licht gebracht. In het algemeen moet een oudere patiënt met voorzichtigheid worden behandeld, gezien de grotere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie en van gelijktijdige ziekte of andere medicinale therapie.

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 hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

De werkzaamheid en het doseringsschema van ivermectine bij immungecompromitteerde 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 hadden 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).

Gelijktijdige behandeling met diethylcarbamazinecitraat (DEC) 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 microfilaremie 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 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.

Pediatrie patiënten

De veiligheid bij pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg 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 behandeling met ivermectine in het eerste trimester van de zwangerschap. Tot op heden zijn er geen andere epidemiologische gegevens beschikbaar.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3), maar de predictieve waarde van deze waarnemingen is niet vastgesteld.

Ivermectine mag uitsluitend op strikte indicatie worden gebruikt.

Borstvoeding

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

De veiligheid bij pasgeboren zuigelingen is niet vastgesteld. Ivermectine mag alleen aan zogende moeders worden gegeven als het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Ivermectine had bij ratten geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij doseringen tot 3 maal de maximaal aanbevolen humane dosis van 200 µg/kg (op basis van mg/m²/d).

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

Het effect van Ivermectine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen is niet onderzocht. 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, verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie en hematurie.

Zeer zelden zijn toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom gemeld.

De bijwerkingen hangen samen met de concentratie microfilariae en zijn in het merendeel van de gevallen licht en voorbijgaand van aard, maar de ernst kan hoger zijn bij patiënten die met meer dan één parasiet zijn geïnfecteerd, met name in het geval van infestatie met *Loa loa*.

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

Bij patiënten die ivermectine kregen voor de behandeling van strongyloidiasis zijn de volgende bijwerkingen 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 gerelateerd aan de concentratie microfilariae in het bloed. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: koorts, hoofdpijn, asthenie, gevoel van zwakte, myalgie, artralgie, diffuse pijn, spijsverteringsstoornissen zoals anorexie, misselijkheid, pijn in de buik of bovenbuik, hoesten, last met de ademhaling, keelpijn, orthostatische hypotensie, koude rillingen, vertigo, overvloedig zweten, 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, urticariële huiduitslag, 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 van exacerbatie van astma gemeld. 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 ook 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 scabiës 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 middel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van onbedoelde overdosering van ivermectine gemeld, maar geen daarvan had de dood tot gevolg. 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: huiduitslag, contactdermatitis, oedeem, hoofdpijn, vertigo, asthenie, misselijkheid, braken, diarree en buikpijn. Ook andere bijwerkingen zijn waargenomen, zoals: 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 specifieke onderzoeksgegevens beschikbaar zijn, is het wenselijk het gebruik van GABA-agonisten te vermijden bij de behandeling van onbedoelde overdosering met ivermectine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anthelmintica, ATC-code: P02CF01.

Ivermectine wordt verkregen uit avermectinen die geïsoleerd worden uit fermentatieproducten van *Streptomyces avermitilis*. Het bindt zich met hoge affiniteit aan glutamaat-gereguleerde chloridekanalen die aanwezig zijn in de zenuw- en spiercellen van invertebraten. De binding aan deze kanalen bevordert een toename van de permeabiliteit van het celmembraan voor chloride-ionen, wat leidt tot hyperpolarisatie van de zenuw- of spiercel. Dit resulteert in neuromusculaire paralyse en kan leiden tot de dood van bepaalde parasieten.

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

In klinische onderzoeken bij patiënten met door *Wuchereria bancrofti* veroorzaakte microfilaremie in Afrika, Azië, Zuid-Amerika, het Caribische gebied en Polynesië is aangetoond dat een eenmalige orale dosis van minstens 100 µg/kg ivermectine de microfilaremie in de week na toediening verminderde tot minder dan 1% van de waarde voor de behandeling. Deze studies toonden een dosisafhankelijk effect aan gedurende de periode waarin de vermindering van microfilaremie en het infestatiepercentage in de behandelde populaties gehandhaafd werden.

Door toepassing van ivermectine bij grootschalige behandeling van microfilaremie 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 (\pm 21,9) ng/ml.

De plasmaconcentratie stijgt ongeveer proportioneel met de dosis. Ivermectine wordt geabsorbeerd en gemetaboliseerd in het menselijk lichaam. 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. Bij de mens is de plasmahalfwaardetijd van ivermectine 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 (IC₅₀ = 50 μ M) 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 mydriase, 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. Standaardstudies uitgevoerd *in vitro* (Ames-test, muislymfoom TK-test) toonden geen genotoxiciteit aan. Er werden echter geen genotoxiciteits- en carcinogeniteitsstudies *in vivo* uitgevoerd.

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

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

4, 8, 10, 12, 16 of 20 tabletten in polyamide/aluminium/PVC/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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

RVG 126399

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST