

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ivermectine Aristo 3 mg, tabletten

Ivermectine Aristo 6 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ivermectine Aristo 3 mg, tabletten: Elke tablet bevat 3 mg ivermectine.

Ivermectine Aristo 6 mg, tabletten: Elke tablet bevat 6 mg ivermectine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Voor 3 mg tabletten:

De tabletten zijn wit tot gebroken wit gekleurd, rond gevormd, biconvex met een diameter van ongeveer 5 mm.

Voor 6 mg tabletten:

De tabletten zijn wit tot gebroken wit gekleurd, rond gevormd, biconvex met een diameter van ongeveer 6 mm.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van gastrointestinale strongyloïdiase (anguillulose).
- Behandeling van vastgestelde of vermoede microfilariëmie bij patiënten met lymfatische filariase veroorzaakt door *Wuchereria bancrofti*.
- Behandeling van sarcoptes scabiës 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.

Officiële richtlijnen dienen in acht te worden genomen. Deze omvatten doorgaans de richtlijnen van de WHO en de volksgezondheidsautoriteiten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van gastrointestinale 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:

Alleen voor 3 mg tabletten

LICHAAMSGEWICHT (kg)	DOSIS (aantal tabletten van 3 mg)
15 t/m 24	1
25 t/m 35	2
36 t/m 50	3
51 t/m 65	4
66 t/m 79	5
≥ 80	6

Alleen voor 6 mg tabletten

LICHAAMSGEWICHT (kg)	DOSIS (aantal tabletten van 6 mg)
15 t/m 24	0,5
25 t/m 35	1
36 t/m 50	1,5
51 t/m 65	2
66 t/m 79	2,5
≥ 80	3

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:

Alleen voor 3 mg

LICHAAMSGEWICHT (kg)	DOSIS bij halfjaarlijkse toediening (Aantal tabletten van 3 mg)	DOSIS bij jaarlijkse toediening (Aantal tabletten van 3 mg)
15 t/m 25	1	2
26 t/m 44	2	4
45 t/m 64	3	6
65 t/m 84	4	8

Alleen voor 6 mg

LICHAAMSGEWICHT (kg)	DOSIS bij halfjaarlijkse toediening (Aantal tabletten van 6 mg)	DOSIS bij jaarlijkse toediening (Aantal tabletten van 6 mg)
15 t/m 25	0,5	1
26 t/m 44	1	2
45 t/m 64	1,5	3
65 t/m 84	2	4

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:

Alleen voor 3 mg

LENGTE (cm)	DOSIS bij halfjaarlijkse toediening (Aantal tabletten van 3 mg)	DOSIS bij jaarlijkse toediening (Aantal tabletten van 3 mg)
90 t/m 119	1	2
120 t/m 140	2	4
141 t/m 158	3	6
> 158	4	8

Alleen voor 6mg

LENGTE (cm)	DOSIS bij halfjaarlijkse toediening (Aantal tabletten van 3 mg)	DOSIS bij jaarlijkse toediening (Aantal tabletten van 3 mg)
90 t/m 119	0.5	1
120 t/m 140	1	2
141 t/m 158	1,5	3
> 158	2	4

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 specifieke nieuwe 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 die behandeld worden voor schurft:

Contactpersonen, met name familieleden en partners, dienen zo snel mogelijk een medisch onderzoek te ondergaan en indien nodig direct een behandeling tegen schurft te krijgen. Hygiënische maatregelen ter voorkoming van herbesmetting dienen in acht te worden genomen (bijv. nagels kort en schoon houden) en de officiële aanbevelingen met betrekking tot het reinigen van kleding en beddengoed dienen nauwgezet te worden opgevolgd.

Pediatrische populatie

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

Oudere patiënten

Klinische studies met ivermectine omvatten onvoldoende proefpersonen van 65 jaar en ouder om te bepalen of zij anders reageren dan jongere proefpersonen. Andere gerapporteerde klinische ervaringen hebben geen verschillen in respons tussen oudere en jongere patiënten aangetoond. Over het algemeen moet de behandeling van een oudere patiënt met de nodige voorzichtigheid gebeuren, gezien de grotere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie, en van gelijktijdige aandoeningen of andere medicamenteuze 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

Ernstige bijwerkingen op de huid

Er zijn ernstige bijwerkingen op de huid (*severe cutaneous adverse reactions* of SCARs) gemeld tijdens de behandeling met ivermectine. Onder deze bijwerkingen waren het stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN). Deze kunnen levensbedreigend of dodelijk zijn (zie rubriek 4.8)

Informeer op het moment van voorschrijven de patiënt over de tekenen en symptomen van huidreacties. Volg de patiënt in verband hiermee goed. Krijgt de patiënt last van tekenen en symptomen die op deze reacties wijzen? Stop dan onmiddellijk de behandeling met ivermectine en overweeg een alternatieve behandeling. Krijgt de patiënt tijdens het gebruik van ivermectine een ernstige bijwerking op de huid, zoals SJS of TEN? Dan mag de patiënt nooit meer behandeld worden met ivermectine.

Bijzondere waarschuwingen

De werkzaamheid en het doseringsschema van ivermectine bij immuno-gecompromitteerde 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 ook 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).

Beperkte gegevens wijzen erop dat het risico op neurotoxische effecten mogelijk verhoogd is bij patiënten met een verminderde P-glycoproteïne-activiteit, bijvoorbeeld door een verlies-van-functie-mutatie in het ABCB1-gen (MDR1).

Gelijktijdige behandeling met diëthylcarbamazinecitraat (DEC) en ivermectine bij grootschalige chemotherapiecampaagnes wegens filariase door *Wuchereria bancrofti* in Afrika wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige infectie met andere microfilariae, zoals *Loa loa*, kan bij geïnfecteerde patiënten tot ernstige microfilariëmie 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 diëthylcarbamazinecitraat (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.

Pedriatrische populatie

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

Vruchtbaarheid

Ivermectine had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij ratten tot 3 keer de maximaal aanbevolen dosis voor mensen van 200 µg/kg (op basis van mg/m²/dag).

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, 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.

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

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden ingedeeld naar orgaansysteem en frequentie, volgens de volgende indeling: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Conjunctivitis ^d , chorioretinitis ^d
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen	Vaak	Verhoogde transaminasen, leukopenie ^b , lymfadenopathie ^d
	Niet bekend	Anemie ^b , lymfadenitis ^d
Immuunsysteem-aandoeningen	Zeer zelden	Stevens-johnsonsyndroom
	Niet bekend	Astma
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Overmatig zweten ^c
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexia ^{b,c}
	Niet bekend	Oedeem ^d
Psychische stoornissen	Vaak	Slaperigheid ^b
	Niet bekend	Veranderingen in de mentale toestand ^a , verwardheid ^a , stupor ^a
Zenuwstelsel-aandoeningen	Vaak	Duizeligheid ^b , vertigo ^{b,c,d} , tremor ^b
	Zelden	Encefalopathie ^a
	Niet bekend	Loopstoornis, coma ^a , hoofdpijn ^{c,d}
Oogaandoeningen	Niet bekend	Oculaire hyperemie ^a , subconjunctivale bloeding ^a , iridocyclitis, limbitis ^d , keratitis ^d , choroïditis ^d , anterieure uveïtis ^d , oedeem van de oogleden ^d , abnormaal gevoel in de ogen ^d
Hartaandoeningen	Niet bekend	Tachycardie ^d
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Orthostatische hypotensie ^{c,d}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Niet bekend	Hoest ^c , ademhalingsproblemen ^c , verergering van astma ^d , keelpijn ^c , kortademigheid ^a

Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Vaak	Buikpijn ^{b,c} , pijn in de bovenbuik, diarree ^{b,d} , misselijkheid ^{b,c,d} , braken ^{b,d} , pijn in de bovenbuik ^c , fecale incontinentie ^a
	Niet bekend	Anale incontinentie, constipatie ^b , orofaryngeale pijn
Lever- en gal-aandoeningen	Niet bekend	Hypereosinofilie ^b , leveraandoening, acute hepatitis, hyperbilirubinemie, afwijkende leverfunctietest
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Vaak	Jeuk ^d , huiduitslag ^d , urticaria ^d
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Niet bekend	Rugpijn ^a , nekpijn ^a , spierpijn ^{c,d} , gewrichtspijn ^{c,d} , koude rillingen ^c
Nier- en urineweg-aandoeningen	Niet bekend	Urine-incontinentie ^a
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hematurie, pijn in de testikels ^c
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Dysstasie ^a , lethargie ^a , asthenie ^{b,c,d} , koorts ^{c,d} , hyperhidrose, ongemak, diffuse pijn ^c , gevoelens van zwakte ^c , moeilijkheden met lopen ^a
Onderzoeken	Niet bekend	Verhoogde leverenzymen (ALAT/ALP) ^b
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer zelden	Toxische epidermale necrolyse

^aPatiënten geïnfecteerd met *Loa loa*

^bPatiënten met intestinale strongyloidiasis

^cPatiënten met filariase veroorzaakt door *Wuchereria bancrofti*

^dPatiënten geïnfecteerd met *Onchocerca volvulus*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Patiënten geïnfecteerd met *Loa loa*: Bijwerkingen houden verband met de parasietdichtheid en zijn in de meeste gevallen mild en van voorbijgaande aard, maar de ernst ervan kan toenemen bij patiënten die met meer dan één parasiet zijn geïnfecteerd, met name in geval van een infectie met *Loa loa*.

Zelden zijn ernstige en potentieel fatale gevallen van encefalopathie beschreven na toediening van ivermectine, met name bij patiënten die ook zwaar geïnfecteerd zijn met *Loa loa*.

Patiënten met schurft: een tijdelijke verergering van de jeuk kan worden waargenomen aan het begin van de behandeling.

Patiënten met een *Ascaris*-infectie: er zijn gevallen beschreven van het uitstoten van volwassen *Ascaris*-mijten na inname van ivermectine.

Patiënten met onchocerciasis: het ontstaan van conjunctivale bloedingen is gemeld.

Pediatrische populatie

Een vergelijkbaar veiligheidsprofiel werd waargenomen bij pediatrische patiënten van 6 tot 13 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van ivermectine bij kinderen met een gewicht van minder dan 15 kg zijn niet vastgesteld. Het gebruik van ivermectine wordt niet aanbevolen bij jonge kinderen (bijv.

kinderen met een gewicht van minder dan 15 kg of jonger dan 2 jaar), mede omdat de bloed-hersenbarrière mogelijk minder ontwikkeld is dan bij oudere patiënten.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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 (oraal gebruik, als injectie, cutaan gebruik) zijn de volgende symptomen gemeld: huiduitslag, 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 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 celmembraan voor chloride-ionen met hyperpolarisatie van de zenuw- of spiercel, wat tot 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 niet gemakkelijk.

In klinische onderzoeken bij patiënten met door *Wuchereria bancrofti* veroorzaakte microfilariëmie in Afrika, Azië, Zuid-Amerika, het Caribische gebied en Polynesië is aangetoond dat een eenmalige orale dosis van minstens 100 µg/kg ivermectine de microfilariëmie 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 microfilariëmie en de besmettingsgraad in de behandelde populaties aanhoudt.

Door toepassing van ivermectine bij grootschalige behandeling van microfilariëmie 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 µg/kg ivermectine 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

Na een eenmalige orale dosis van 12 mg ivermectine, 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 neemt toe met toenemende doses, over het algemeen in evenredige mate. Bij de mens wordt ivermectine geabsorbeerd en gemetaboliseerd. 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. Een in vitro-onderzoek uitgevoerd op microsomen van de menselijke lever suggereert dat cytochroom P450 3A4 de belangrijkste isovorm is die betrokken is bij 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 (IC₅₀ = 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 uitgevoerd bij dieren 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 overgeven en mydriase (apen). Na toediening van meermalige doses ivermectine, in of rond maternotoxische doses, zijn bij verschillende diersoorten (muizen, ratten en konijnen) foetale afwijkingen (gespleten gehemelte) waargenomen. Op grond van deze studies is het risico van een eenmalige lage dosis moeilijk te beoordelen. Standaardonderzoeken die *in vitro* zijn uitgevoerd (Ames-test, muizenlymfoom TK-test) hebben geen genotoxiciteit aangetoond. Er zijn echter geen genotoxiciteits- of carcinogeniciteitsstudies *in vivo* uitgevoerd.

Uit milieurisicobeoordelingsstudies is gebleken dat ivermectine een risico kan vormen voor het watermilieu, het grondwatermilieu, het sedimentmilieu en het bodemmilieu. Het is zeer giftig voor waterorganismen en kan zeer persistent zijn in het milieu (zie paragraaf 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Citroenzuur (E330)
Butylhydroxyanisol (E320)
Voorgegelatineerd maïszetmeel
Silica, colloïdaal watervrij (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

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

[Alleen voor 3 mg]

Ivermectine Aristo 3 mg tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van OPA/aluminium/PVC-folie, afgesloten met een hittebestendige, gelakte aluminiumfolie.

[Alleen voor 6 mg]

Ivermectine Aristo 6 mg tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van OPA/aluminium/PVC-folie, afgesloten met een hittebestendige, gelakte aluminiumfolie.

Verpakkingsgrootte:

- *[Alleen voor 3 mg]* 4, 6, 8, 10 tabletten
- *[Alleen voor 6 mg]* 2, 4, 12 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3). 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10 13435 Berlijn
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ivermectin Aristo 3 mg, tabletten	RVG 133954
Ivermectin Aristo 6 mg, tabletten	RVG 133955

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST