

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LOUTOL 3 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ivermectinum 3 mg  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Kulaté bílé až téměř bílé ploché zkosené tablety o průměru 5,5 mm a tloušťce (výšce) 2,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Léčba svrabu u lidí. Léčba je indikována, jestliže diagnóza svrabu byla stanovena klinickým a/nebo parazitologickým vyšetřením. V případě svědění bez formálního potvrzení diagnózy není léčba odůvodněná (indikována).
- Léčba gastrointestinální strongyloidózy (infekce hád'átkem střevním).
- Léčba diagnostikované mikrofilarie nebo podezření na ni u pacientů s filariózou mízních uzlin způsobenou hlísticí *Wuchereria bancrofti* (vlasovcem mízním)

Je třeba vzít do úvahy oficiální doporučení. Oficiální doporučení normálně zahrnují doporučení WHO a orgánů ochrany veřejného zdraví.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Léčba svrabu u lidí

Doporučená dávka je jedna perorální dávka ivermektinu 200 µg/kg tělesné hmotnosti.

##### *Běžný svrab*

Vyléčení je možné považovat za definitivní nejdříve za 4 týdny po léčbě. Přetrvávající svědění nebo léze vzniklé škrábáním neodůvodňují druhou léčbu (druhé podání) před tímto termínem.

Podání druhé dávky během 2 týdnů po úvodní dávce může být zváženo pouze:

- a) jestliže se objeví nové specifické léze,
- b) jestliže je v tomto termínu pozitivní parazitologické vyšetření.

##### *Profuzní a svrab s tvorbou krust*

U těchto těžce infikovaných forem může být pro dosažení vyléčení nutná druhá dávka ivermektinu během 8 až 15 dnů a/nebo současná topická léčba.

*Poznámka pro pacienty léčené pro svrab*

Osoby v kontaktu, zejména členové rodiny a partneři, mají co nejdříve podstoupit lékařské vyšetření a v případě potřeby mají dostat protisvrabovou léčbu.

Je třeba vzít do úvahy hygienická opatření na zabránění reinfekce (například udržování krátkých a čistých nehtů) a je třeba pečlivě dodržovat oficiální doporučení týkající se praní oblečení a ložního prádla.

Léčba střevní strongyloidózy

Doporučená dávka je jednorázová dávka 200 mikrogramů ivermektinu/kg tělesné hmotnosti.

Jako vodítko je dávka podle tělesné hmotnosti pacienta následující:

<b>TĚLESNÁ HMOTNOST (kg)</b>	<b>DÁVKA (počet 3mg tablet)</b>
15 až 24	1
25 až 35	2
36 až 50	3
51 až 65	4
66 až 79	5
≥ 80	6

Léčba mikrofilariemie způsobené hlísticí *Wuchereria bancrofti*

Doporučená dávka pro kampaně hromadné léčby mikrofilariemie způsobené hlísticí *Wuchereria bancrofti* (filariáza mízních uzlin) je přibližně 150 až 200 µg ivermektinu/kg tělesné hmotnosti, podaná jako jednorázová perorální dávka jednou za 6 měsíců.

V endemických oblastech, kde může být léčba podávána pouze jednou za 12 měsíců, je doporučená dávka 300 až 400 µg/kg tělesné hmotnosti pro udržení odpovídající suprese mikrofilariemie u léčených pacientů.

Jako vodítko je dávka určena podle tělesné hmotnosti pacienta následující:

<b>TĚLESNÁ HMOTNOST (kg)</b>	<b>DÁVKA podávaná jedenkrát za každých 6 měsíců (počet 3mg tablet)</b>	<b>DÁVKA podávaná jedenkrát za každých 12 měsíců (počet 3mg tablet)</b>
15 až 25	1	2
26 až 44	2	4
45 až 64	3	6
65 až 84	4	8

Alternativně, pokud není k dispozici váha, může být dávka ivermektinu při kampani hromadné chemoterapie odhadnuta podle výšky pacienta následovně:

<b>VÝŠKA (cm)</b>	<b>DÁVKA podávaná jedenkrát za každých 6 měsíců (počet 3mg tablet)</b>	<b>DÁVKA podávaná jedenkrát za každých 12 měsíců (počet 3mg tablet)</b>
90 až 119	1	2
120 až 140	2	4
141 až 158	3	6
> 158	4	8

*Pediatriká populace*

Bezpečnost u pediatrických pacientů o tělesné hmotnosti nižší než 15 kg nebyla stanovena pro žádnou z indikací.

*Starší pacienti*

Klinické studie s ivermektinem nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a vyšším, aby mohlo být stanoveno, zda tito pacienti odpovídají na léčbu odlišně od mladších jedinců. Jiná hlášená klinická zkušenost neidentifikovala rozdíly v odpovědi mezi staršími a mladšími pacienty. Všeobecně má být léčba starších pacientů opatrná vzhledem k vyšší frekvenci snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a vzhledem k dalšímu onemocnění nebo jiné souběžné léčbě.

#### Způsob podání

Perorální podání.

U dětí ve věku do 6 let se mají tablety před polknutím rozdrtit.

Léčba spočívá v podání jednorázové perorální dávky zapité vodou na lačno.

Dávka se může užít kdykoliv během dne, ale pacient nesmí přijmout žádnou potravu dvě hodiny před nebo po podání dávky, jelikož není znám vliv jídla na absorpci.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Závažné kožní nežádoucí reakce

V souvislosti s léčbou ivermektinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující či fatální (viz bod 4.8).

Pacienti mají být při předepisování přípravku poučeni o známkách a příznacích těchto kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Jestliže se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba ivermektin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. Jestliže se u pacienta v důsledku užití ivermektinu objeví závažná kožní nežádoucí reakce, jako je SJS nebo TEN, nesmí být léčba ivermektinem u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

#### Zvláštní upozornění

V adekvátních klinických studiích nebyly hodnoceny účinnost a dávkovací režim ivermektinu k léčbě střevní strongyloidózy u imunokompromitovaných pacientů. Byly hlášeny případy, které vykazovaly perzistenci nákazy po jednorázové dávce ivermektinu, zejména u této skupiny pacientů.

Ivermektin není určen k profylaktické léčbě filariózy nebo strongyloidózy; nejsou dostupné žádné údaje prokazující účinnost ivermektinu, ať už zahubením nebo prevencí dozrávání infekčních larev u lidí.

Nebylo prokázáno, že by ivermektin vykazoval jakoukoli aktivitu proti dospělému červu jakéhokoli druhu filarií.

Ivermektin nevykázal žádný prospěšný účinek u syndromu tropické plicní eozinofilie, u lymfadenitidy nebo lymfangoitidy pozorované v případech filariální infekce (infekce vlasovcem).

Po podání ivermektinu je intenzita a závažnost nežádoucích účinků pravděpodobně závislá na mikrofilariální hustotě před léčbou, zejména v krvi. U pacientů, infikovaných současně *Loa loa* (vlasovec oční), je mikrofilariální denzita, zejména v krvi, často vysoká, což predisponuje léčené pacienty ke zvýšenému riziku výskytu závažných nežádoucích účinků.

Nežádoucí účinky na CNS (encefalopatie) byly vzácně hlášeny u pacientů léčených ivermektinem a současně infikovaných vysokým počtem mikrofilarií *Loa loa*. Z toho důvodu je potřeba v endemických oblastech *Loa loa* přijmout zvláštní opatření před jakoukoliv léčbou ivermektinem (viz bod 4.8).

Během používání ivermektinu byly u pacientů bez infekce parazitem *Loa loa* hlášeny případy neurotoxicity, například ztráta vědomí a kóma. Tyto nežádoucí účinky obvykle odezněly díky podpůrné péči a ukončení podávání ivermektinu (viz body 4.8 a 4.9).

Souběžná léčba diethylkarbamazin-citrátem (DEC) a ivermektinem v kampaních hromadné chemoterapie filariózy způsobené hlísticí *Wuchereria bancrofti* v Africe se nedoporučuje. Současná infekce jinou mikrofilarií, jako *Loa loa*, může vyústit ve vysokou mikrofilariemii u infikovaného pacienta.

Systémová expozice DEC u těchto pacientů může způsobit výskyt závažných nežádoucích účinků souvisejících s rychlými a účinnými mikrofilariacidními účinky tohoto přípravku.

Po podání léčivých přípravků s rychlým mikrofilariacidním účinkem, jako je DEC u pacientů s onchocerkózou (tzv. říční slepotou) byly hlášeny kožní a/nebo systémové reakce různé závažnosti (tzv. Mazzotihovy reakce) a oční reakce.

Tyto reakce jsou pravděpodobně důsledkem zánětlivé odpovědi na degradační produkty uvolněné po úhynu mikrofilarií.

Pacienti léčení ivermektinem pro onchocerkózu mohou rovněž pozorovat tyto reakce při první léčbě. Po léčbě mikrofilariacidními přípravky mohou pacienti s hyperreaktivní onchodermatitidou nebo „Sowda“ (pozorovanou zejména v Jemenu) pravděpodobněji než jiní pacienti pozorovat závažné kožní nežádoucí účinky (edém a zhoršení onchodermatitidy).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost u pediatrických pacientů o tělesné hmotnosti nižší než 15 kg tělesné hmotnosti nebyla stanovena.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Během hromadné léčby onchocerkózy neukázaly údaje od omezeného počtu (přibližně 300) těhotných žen žádné nežádoucí účinky jako vrozené vady, spontánní potraty, porod mrtvého dítěte nebo kojenecká úmrtnost, které mohou být spojeny s léčbou ivermektinem během prvního trimestru těhotenství. Dosud nejsou dostupné žádné další epidemiologické údaje.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3); nicméně prediktivní hodnota těchto pozorování nemohla být stanovena.

Ivermektin se má užívat pouze tehdy, pokud je striktně indikován.

#### Kojení

Méně než 2 % podané dávky ivermektinu se objevují v lidském mateřském mléce.

Bezpečnost použití u novorozenců nebyla stanovena. Ivermektin se může podat kojící matce pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku převáží potenciální riziko pro kojené dítě.

#### Fertilita

Ivermektin nemá žádné nežádoucí účinky na fertilitu u potkanů v dávce až 3krát převyšující maximální doporučenou dávku u člověka 200 µg/kg (na základě dávky stanovené v mg/m<sup>2</sup>/den).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Účinek ivermektinu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyl zkoumán. U některých pacientů nelze vyloučit možnost nežádoucích účinků jako závrať, somnolence, vertigo a tremor, které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

Byly hlášeny tranzitní hypereozinofilie, porucha funkce jater včetně akutní hepatitidy, zvýšení hladin jaterních enzymů, hyperbilirubinemie a hematurie.

Velmi vzácně byly rovněž hlášeny toxická epidermální nekrolýza a Stevensův-Johnsonův syndrom.

Byly hlášeny případy neurotoxicity, například porucha vědomí a kóma (viz body 4.4 a 4.9).

Nežádoucí účinky závisí na parazitární náloži a ve většině případů jsou mírné a přechodné, ale jejich závažnost se může zvýšit u pacientů infikovaných více než jedním parazitem, zejména při infekci hlísticí *Loa loa*.

U pacientů se svrabem je možné na začátku léčby pozorovat přechodnou exacerbaci svědění.

Vzácně byly popsány fatální případy encefalopatie po podání ivermektinu, zejména u pacientů se současnou závažnou infekcí hlísticí *Loa loa*. U těchto pacientů byly rovněž hlášeny následující nežádoucí účinky: bolest zad nebo krku, oční hyperemie, subkonjunktivální krvácení, dušnost, inkontinence moči a/nebo stolice, potíže stát/chodit, změny mentálního stavu, zmatenost, letargie, stupor nebo kóma (viz bod 4.4).

U pacientů užívajících ivermektin k léčbě strongyloidózy byly hlášeny následující nežádoucí účinky: astenie, bolest břicha, anorexie, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, závratě, somnolence, vertigo, tremor, tranzitorní hypereozinofilie, leukopenie/anemie a zvýšení hladin ALT/alkalické fosfatázy. Při léčbě filariázy způsobené hlísticí *Wuchereria bancrofti* se zdá, že intenzita nežádoucích účinků nezávisí na dávce, ale závisí na mikrofilariální denzitě (náloži) v krvi. Byly popsány následující nežádoucí účinky: horečka, bolest hlavy, astenie, pocit slabosti, myalgie, artralgie, difúzní bolest, zažívací potíže jako anorexie, nauzea, bolest břicha a nadbříšku, kašel, pocit respiračního diskomfortu, bolest krku, ortostatická hypotenze, zimnice, vertigo, profúzní pocení, bolest nebo pocit diskomfortu oblasti varlat.

Po podání ivermektinu pacientům infikovaným hlísticí *Onchocerca volvulus* (vlasovcem kožním) pozorované hypersenzitivní reakce byly způsobeny úhynem mikrofilarií a měly charakter Mazzottiho reakcí: svědění, kopřivková vyrážka, konjunktivitida, artralgie, myalgie (včetně bolesti břišních svalů), horečka, edém, lymfadenitida, adenopatie, nauzea, zvracení, průjem, ortostatická hypotenze, vertigo, tachykardie, astenie, bolest hlavy. Vzácně byly tyto symptomy závažné. Bylo popsáno několik případů exacerbace astmatu. U těchto pacientů byly rovněž popsány abnormální pocity v očích, edém očního víčka, uveitis anterior, konjunktivitida, limbitida, keratitida a chorioretinitida nebo chorioiditida. Tyto projevy, které mohou být způsobené samotným onemocněním, byly rovněž popsány příležitostně po léčbě. Vzácně byly závažné a obvykle odezněly bez léčby kortikosteroidy.

U pacientů s onchocerkózou byl popsán nástup konjunktivální hemoragie.

Bylo hlášeno pozorování vypuzení dospělých škrkavek rodu *Ascaris* po podání ivermektinu.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy náhodného předávkování ivermektinem, ale žádný neměl fatální následky.

V důsledku předávkování ivermektinem byly hlášeny případy ztráty vědomí a kómatu.

V případech náhodné intoxikace neznámou dávkou přípravku určeného pro veterinární použití (perorální podání, injekční podání, kožní podání), byly popsány symptomy: vyrážka, kontaktní dermatitida, edém, bolest hlavy, vertigo, astenie, nauzea, zvracení, průjem a bolest břicha. Byly pozorovány rovněž další účinky, včetně křečí, ataxie, dušnosti, parestezie a kopřivky.

Opatření v případě náhodné intoxikace:

- symptomatická léčba a sledování ve zdravotnickém zařízení s náhradou tekutin a léčby hypertenze v případě potřeby. Přestože nejsou dostupné žádné specifické studie, doporučuje se vyhnout se kombinaci GABA agonistů při léčbě náhodné intoxikace ivermektinem.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihelmintika, ATC kód: P02CF01.

Ivermektin je odvozen z avermektinů izolovaných z fermentovaných bujoni (kultur) bakterií *Streptomyces avermitilis*. Má vysokou afinitu k chloridovým kanálům s glutamátovou bránou, které jsou přítomné v nervových a svalových buňkách bezobratlých živočichů. Jeho vazba na tyto kanály vyvolává zvýšenou membránovou permeabilitu pro chloridové ionty, což vede k hyperpolarizaci nervových nebo svalových buněk. Výsledkem je neuromuskulární paralýza a ta může vést k úhynu některých parazitů.

Ivermektin rovněž interaguje s dalšími chloridovými kanály s ligandem řízenou bránou jako je například ten, který zahrnuje neurotransmitter GABA (kyselina gama-aminomáselná).

Savci nemají chloridové kanály s glutamátovou branou. Avermektiny mají pouze nízkou afinitu k chloridovým kanálům s jiným typem ligandem řízené brány. Neprocházejí snadno hematoencefalickou bariérou.

Klinické studie provedené v Africe, Asii, Jižní Americe, Karibiku a Polynésii ukázaly pokles (na méně než 1 %) počtu mikrofilariemií způsobených hlísticí *Wuchereria bancrofti* v týdnu následujícím po podání perorální dávky ivermektinu nejméně 100 µg/kg tělesné hmotnosti. Tyto studie ukázaly účinek závislý na dávce v průběhu času, během kterého je udržována redukce mikrofilariemie a podíl nákazy v léčené populaci.

Léčbou mikrofilariemie u člověka (jediný rezervoár parazita *Wuchereria bancrofti*) se zdá, že podání hromadné léčby je užitečné ve smyslu omezení přenosu parazita *Wuchereria bancrofti* hmyzími přenašeči, a tím přerušuje epidemický řetězec.

Léčba jednorázovou dávkou ivermektinu 200 µg/kg tělesné hmotnosti se ukázala být účinnou a dobře tolerovanou u pacientů s normální imunitou, u kterých je nákaza hlísticí *Strongyloides stercoralis* omezena pouze na zažívací ústrojí.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměrná vrcholová plazmatická koncentrace hlavní složky (H2B1a) pozorovaná přibližně 4 hodiny po perorálním podání jednorázové dávky 12 mg ivermektinu ve formě tablet je 46,6 (± 21,9) ng/ml.

Plazmatická koncentrace se zvyšuje se stoupající dávkou obecně proporcionálním způsobem. Ivermektin se v lidském těle absorbuje a metabolizuje. Ivermektin a/nebo jeho metabolity se vylučují především ve stolici, zatímco méně než 1 % podané dávky se vylučuje močí. *In vitro* studie provedená s lidskými mikrozomy naznačuje, že hlavní izoformou zapojenou do jaterního metabolismu

ivermektinu u člověka je cytochrom P450 3A4. Plazmatický poločas ivermektinu u člověka je přibližně 12 hodin a plazmatický poločas metabolitů jsou přibližně 3 hodiny.

Předklinické studie naznačují, že ivermektin použitý v perorálních terapeutických dávkách statisticky významně neinhibuje CYP3A4 ( $IC_{50} = 50 \mu M$ ) nebo jiné CYP enzymy (2D6, 2C9, IA2 a 2E1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po jednorázové dávce provedené u zvířat prokázaly toxicitu pro centrální nervový systém, která se projevila výskytem mydriázy, tremoru a ataxie ve vysokých dávkách u několika druhů (myši, potkani a psi), a jako zvracení a mydriáza u šimpanzů. Po podání opakovaných dávek ivermektinu blízkých toxickým dávkám pro matku byly u několika druhů zvířat (myši, potkani, psi) pozorovány fetální abnormality (rozštěp patra). Z těchto studií lze těžko odhadnout riziko spojené s podáním jednorázové nízké dávky. Standardní studie provedené *in vitro* (Amesův test, hodnocení TK u lymfomu myši) neprokázaly žádnou genotoxicitu. Nicméně nebyly provedeny žádné *in vivo* studie genotoxicity nebo kancerogenního potenciálu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrytalická celulóza (E 460)  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Butylhydroxyanisol (E 320)  
Magnesium-stearát (E 470b)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Polyamid/Al/PVC/Al blistr obsahující 4, 8, 10, 12, 16 nebo 20 tablet.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger

75016 Paris  
Francie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

10/053/20-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

30. 3. 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 4. 2024