

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZİVER 3 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İvermektin 3 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz düz, eğimli köşeli, yuvarlak tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZİVER (İvermektin) aşağıdaki tedavilerde endikedir:

- İntestinal strongiloidiyaz (anguillulosis) tedavisi,
- *Wuchereria bancrofti*'ye bağlı lenfatik filariasisi olan hastalarda şüpheli ya da tanısı konmuş mikrofilaremi tedavisi,
- Önceki tedavi başarısız olduğunda insan sarkoptik uyuzunun tedavisi. Uyuz tanısı klinik olarak ve/veya parazitolojik inceleme ile doğrulanmalıdır. Uyuz tanısı konulmadan kaşıntı tedavisi için önerilmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

İntestinal strongiloidiyaz tedavisi:

Önerilen doz vücut ağırlığı başına 200 mikrogram ivermektin tek oral doz şeklindedir.

Hastanın kilosuna göre belirlenen doz tablosu aşağıdaki gibidir:

Tablo- 1

VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)	DOZ (3 mg tablet sayısı)
15-24	1
25-35	2
36-50	3
51-65	4
66-79	5
≥ 80	6

***Wuchereria bancrofti* nedeniyle meydana gelen mikrofilaremi tedavisi:**

Wuchereria bancrofti nedeniyle meydana gelen mikrofilaremi tedavisi için kütle dağılımı açısından önerilen doz, 6 ayda bir tek oral doz şeklinde yaklaşık 150-200 µg/kg'dır.

Tedavinin yalnızca 12 ayda bir uygulanabildiği endemik bölgelerde, tedavi edilen hastalarda mikrofilareminin yeterli şekilde baskılanmasını sağlamak için önerilen doz 300-400 µg / kg'dır.

Hastanın kilosuna göre belirlenen doz tablosu aşağıdaki gibidir:

Tablo-2

VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)	6 ayda bir verildiğinde DOZ (3 mg tablet sayısı)	12 ayda bir verildiğinde DOZ (3 mg tablet sayısı)
15-25	1	2
26-44	2	4
45-64	3	6
65-84	4	8

Alternatif olarak, tartı yoksa veya çoklu tedavi kullanımı planlanmışsa, ivermektin dozu, hastanın boyuna göre aşağıdaki şekilde de belirlenebilir:

Tablo-3

BOY (cm)	6 ayda bir verildiğinde DOZ (3 mg tablet sayısı)	12 ayda bir verildiğinde DOZ (3 mg tablet sayısı)
90-119	1	2
120-140	2	4
141-158	3	6
> 158	4	8

***Sarcoptes Scabiei* (uyuz) tedavisi:**

Önerilen doz vücut ağırlığı başına 200 mikrogram ivermektin tek oral doz şeklindedir.

Tablo- 4

VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)	DOZ (3 mg tablet sayısı)
15-24	1
25-35	2
36-50	3
51-65	4

66-79	5
≥ 80	6

Klasik skabiyez:

Tablo-4'teki gibi uygun doz uygulanmalıdır. İvermektinin ovisidal etkisi olmadığı için ilk doz sonrası 8-15. günler arası 2. doz uygulaması da düşünülmelidir.

Yaygın ve krutlu skabiyez:

Bu şiddetli enfeksiyon durumlarında, iyileşmeyi sağlamak için 8 - 15 gün içinde ivermektin ve/veya eşzamanlı topikal tedavi için de ikinci bir doz gerekli olabilir.

Uygulama Şekli

Oral kullanım içindir.

6 yaşın altında olan çocuklarda, yutmadan önce tabletler kırılmalıdır. Tek oral dozun aç karnına su ile alınması önerilir.

Doz günün herhangi bir saatinde alınabilir, bir bardak su ile birlikte aç karnına yutulmalıdır. Uygulamadan iki saat önce veya sonra hiçbir yiyecek alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ZİVER kullanımına ilişkin bilgi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZİVER kullanımına ilişkin bilgi yoktur. ZİVER, çoğunlukla karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği olan hastalara verilirken dikkat edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Tüm endikasyonlarda 15 kg altındaki pediyatrik hastalarda güvenliliği saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

İvermektin güvenliliğine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bağışıklık sistemi baskılanmış, intestinal strongiloidiyaz için tedavi edilen hastalarda ivermektinin etkinliği ve dozaj rejiminin belirlendiği yeterli sayıda klinik çalışma yoktur.

Özellikle bu tip hastalarda, tek bir ivermektin dozunu takiben enfestasyonun devam ettiğini gösteren vakalar bildirilmiştir.

İvermektin, filaria veya anguillulosis enfeksiyonun profilaktik tedavisi için değildir; insanlarda enfektif larvaları öldürmek veya olgunlaşmasını önlemek için ivermektinin etkinliğini gösteren hiçbir veri mevcut değildir.

İvermektin'in, herhangi bir filaria türünün yetişkin solucanına karşı herhangi bir aktivitesi olduğu gösterilmemiştir.

İvermektinin filaria enfeksiyonu durumunda gözlenen tropikal pulmoner eozinofili sendromu, lenfadenit ya da lenfanjit üzerinde herhangi bir faydalı etkisi olduğu gösterilmemiştir.

İvermektin uygulamasının ardından, advers etkilerin yoğunluğu ve ciddiyeti muhtemelen özellikle kandaki tedavi öncesi mikrofilarya yoğunluğu ile ilişkilidir. *Loa loa* ile eş zamanlı enfekte (koenfeksiyon) olan hastalarda, özellikle kandaki mikrofilarya yoğunluğu genellikle yüksektir. Bu da tedavi edilen hastaların, ciddi advers etkiler ile karşılaşmasında artmış bir risk oluşturmaktadır.

Yüksek miktarda mikrofilarya ile koenfekte olan ve ivermektin tedavisi alan hastalarda nadiren Merkezi Sinir Sistemi (MSS) ile ilişkili advers etkiler (ensefalopatiler) bildirilmiştir. Sonuç olarak, *Loa loa* endemik alanlarında, ivermektin ile tedaviden önce özel tahliller (ölçümler) alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Loa loa enfeksiyonu bulunmayan hastaların ivermektin ile tedavi almaları sonucunda bilinç kaybının artması ve koma benzeri nörolojik toksisiteler bildirilmiştir. Bu vakalar destek tedavisi ve ivermektinin kesilmesi (bırakılması) ile genellikle düzelmiştir.

Afrika'da *Wuchereria bancrofti* 'nin neden olduğu filaryazisin dietilkarbamazin sitrat (DEC) ve ivermektin ile birlikte yoğun tedavisinde önerilmez. *Loa loa* benzeri diğer mikrofilarya koenfeksiyonları ile enfekte olan hastalarda yüksek derecede mikrofilaremi görülebilir. (bkz. Bölüm 4.9).

DEC'e karşı sistemik maruziyeti olan bu tür hastalarda bu ilacın hızlı ve etkili mikrofilarisidal etkilerinden kaynaklı ciddi yan etkiler (advers etkiler) görülebilir. Onkoserkiyazisi olan hastalarda DEC gibi hızlı mikrofilarisidal etkisi bulunan ilaçların alımını takiben ciddiyeti değişen kütanöz ve/veya sistemik reaksiyonlar (Mazzotti reaksiyonu) ve oftalmik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Bu reaksiyonlar muhtemelen mikrofilaryanın ölümünü takiben salınan ürünlere karşı gelişen inflamatuvar yanıtlara bağlı oluşmaktadır.

Onkoseriazise bağlı ivermektin tedavisi alan hastalar, bu reaksiyonlarla ilk kullanımlarında karşılaşabilirler.

Hiperreaktif onkodermatitis veya “Sowda” tanılı hastaların (özellikle Yemen'de gözlenir) mikrofilarisidal bir ilaçla tedavi sonrası, şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (ödem ve onkodermatitin şiddetlenmesi) ile karşılaşması diğer hastalara göre daha olasıdır.

MDR-1 geni mdr-1/abcb1 tek mutasyonu ivermektinin santral sinir sisteminde birikimini artırarak ensefalopatiye neden olduğu ve CYP3A4 mutasyonlarının doz-etki yetersizliğine neden olabileceği dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nadiren de olsa pazara verilmiş sonrasında ivermektinin warfarin ile birlikte alımında INR artışı bildirilmiştir.

İvermektin ile dietilkarbamazin sitratın (DEC) birlikte sistemik olarak kullanıldığı diğer mikrofilyarlarla koenfeksiyon bulunan hastalarda ilacın hızlı ve etkili mikrofilarisidal tedavisine bağlı olarak ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkiler değişen şiddette kutanöz ve/veya sistemik reaksiyonlar (Mazzotti reaksiyonu) ve oftalmolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar muhtemelen mikrofilyarların ölümüne karşı alerjik ve inflamatuvar yanıtlardan kaynaklanmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır. Bu durumdaki kadınlar ilacı kullanmadan önce etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

ZİVER, hamilelikte güvenlik verisi bulunmadığı için hamilelikte kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

Onkoserkiyazisin toplu tedavisi sırasında, sınırlı sayıda (yaklaşık 300) gebe kadına ait veriler, gebeliğin ilk trimesterinde ivermektin tedavisiyle ilişkili olabilecek konjenital anomaliler, spontan düşüklükler, ölü doğumlar ve bebek ölümleri gibi hiçbir advers etkiye işaret etmemiştir. Bugüne kadar başka epidemiyolojik veri mevcut değildir.

İvermektin yalnızca kesin olarak endike olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Uygulanan ivermektin dozunun %2'sinden azı anne sütüne geçebilmektedir.

Yenidoğan bebeklerde kullanım güvenliğine dair veri yoktur. İvermektin, yalnızca emziren annelerde beklenen faydanın potansiyel riskten fazla olması halinde uygulanmalıdır. Bebeklerini emzirmek isteyen annelerin tedavisi, çocuğun doğumundan 1 hafta sonrasına kadar ertelenmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmalarında üreme siteminde toksisite görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Ancak, insanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İvermektin kullanımı ile bilinç kaybının artması ve koma bildirilmiştir. ZİVER'in sizi nasıl etkilediğinden emin olduğunuz zamana kadar araç ve makine kullanımında dikkatli olunuz.

Bazı hastalarda, araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek baş dönme hissi, sersemlik, dönme hissi (vertigo), titreme, yorgunluk veya uyku hali gibi advers etkiler yapabilmektedir. Araç ve makine kullanmadan önce veya dikkatinizin açık olması gereken işlerde önce ZİVER'e karşı vermiş olduğunuz reaksiyonlardan emin olunuz (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

İvermektin tedavisi ile ilişkili advers ilaç reaksiyonları sıklıkları aşağıdaki verilmektedir. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $<1/1,000$); çok seyrek ($<1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalar

Strongiloidiyaz

İvermektinin strongiloidiyaz tedavisinde genel olarak iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hali

Yaygın olmayan: Uyuklama, vertigo, tremor

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Göğüste ağrı/sıkışma, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karında şişkinlik, diyare, mide bulantısı

Yaygın olmayan: Anoreksi, kabızlık, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk, karın ağrısı

Araştırmalar

Yaygın: ALT ve/veya AST yükselmesi, lökopeni

Yaygın olmayan: Anemi

Onkoserkiazis

İvermektinin onkoserkiazis tedavisinde genel olarak iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Aksiller lenf nodülü büyümesi, inguinal lenf nodülü büyümesi, inguinal lenf nodülünde gerginlik

Yaygın: Aksiller lenf nodülünde gerginlik, servikal lenf nodülü büyümesi, servikal lenf nodülünde gerginlik, diğer lenf nodüllerinde büyüme, diğer lenf nodüllerinde gerginlik

Göz hastalıkları

Yaygın: Limbitis, punktat opasite

Seyrek: Gözde anormal his, göz kapağı ödemi, anterior uveit, konjunktivit, limbit, keratit, korioretinit ya da koroidit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon, taşikardi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Kaşıntı, deride ödem, papüler ve püstüler ya da ürtikerli döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji/sinovit

Seyrek: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: Yüzde ödem, periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın: Eozinofili, hemoglobin artışı.

Skabiyez

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı, baş dönmesi, letarji, uyuşukluk

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Anoreksi, karında rahatsızlık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: İnsanda akarların antijenlerine karşı oluşan sensitivite sonucundaki geçici kaşıntı alevlenmesine bağlı görülen immünolojik reaksiyon

Pazarlama sonrası deneyim

Onkoserkiaz

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Konjunktival kanama

Tüm endikasyonlar

Sinir Sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Nöbet, bilinç bulanıklığı ve koma

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Hipotansiyon (esas olarak ortostatik hipotansiyon)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Astım kötüleşmesi

Deri ve deri altı hastalıkları

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu

Araştırmalar

Bilinmiyor: Karaciğer enzimlerinde artış, bilirubin artışı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Önerilen dozlarda kullanımı önemlidir. Aşırı dozda ivermektin kullanımı ile bilinç kaybında artış ve koma vakaları bildirilmiştir.

İnsanlarda bilinmeyen miktarlarda ivermektin veteriner formülasyonlarının yutma, enjeksiyon, vücut yüzeylerinde maruziyet yolu ile kazara zehirlenmelerinde, aşağıdaki semptomlar rapor edilmiştir: döküntü, kontakt dermatit, ödem, baş ağrısı, vertigo, asteni, bulantı, kusma, diyare ve abdominal ağrı. Bildirilen diğer advers etkiler; nöbet, ataksi, dispne, parestezi ve ürtikeri içermektedir.

Kaza ile zehirlenme durumunda tedavi yönetimi:

- Özel bakım ünitelerinde gözetim altında gerekirse sıvı replasmanı ve

hipertansif tedavi ile semptomatik tedavi önerilmektedir. Mevcut veri olmamasına karşın, kaza ile ivermektine bağlı intoksikasyonlarda GABA agonistlerin tedavide verilmesinden kaçınılması gerektiği önerilebilmektedir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, aç durumda 2000 mcg/kg'a kadar ivermektin ya da yüksek yağ (48,6 g yağ) içeren bir öğünü takiben 600 mcg/kg'a kadar ivermektin oral uygulanmasından sonra, gıda alımından bağımsız olarak herhangi bir dozda merkezi sinir sistemi toksisitesi belirtisi gözlenmemiştir. (5.2. bakınız)

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihelmintik
ATC kodu : P02CF01

İvermektin, *Streptomyces avermitilis*'in fermantasyon sıvılarından izole edilen avermektinlerden elde edilir. Omurgasız sinir ve kas hücrelerinde bulunan glutamat kapılı klorür kanallarına yüksek affinite gösterir. Bu kanallara bağlanması, klorür iyonlarına karşı membran geçirgenliğinde bir artışı teşvik ederek nöral veya kas hücresinin hiperpolarizasyonuna yol açar. Bu da, nöromüsküler felce neden olur ve bazı parazitlerin ölümüne yol açabilir.

İvermektin ayrıca GABA nörotransmitterini (gama-aminobütirik asit) içeren diğer ligand kapılı klorür kanalları ile etkileşime girer.

Memelilerde glutamat kapılı klorür kanalları yoktur. Avermektinler, diğer ligand kapılı klorür kanallarına sadece düşük afinite gösterir. Kan/beyin bariyerini kolayca geçmezler.

Afrika, Asya, Güney Amerika, Karayipler ve Polinezya'da yürütülen klinik çalışmalar, en az 100 µg/kg oral ivermektin dozunun uygulanmasını takip eden hafta içinde *Wuchereria bancrofti* mikrofilaremisinde bir azalma (%1'den daha az) olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar, tedavi edilen popülasyonlarda mikrofilaremi azalma göstermiştir ve tedavi edilen popülasyonlardaki enfestasyon oranı korunmuştur.

İnsanda mikrofilaraeminin (*Wuchereria bancrofti* için tek parazit rezervuarı) tedavi edilmesiyle, *Wuchereria bancrofti*'nin vektör böcekler tarafından bulaşmasını sınırlamak ve epidemiyolojik zinciri kesintiye uğratmak açısından toplu tedavinin uygulanması yararlı görünmektedir.

Kilogramı başına 200 mikrogramlık tek bir ivermektin dozu ile tedavinin etkili olduğu ve bağışıklığı normal olan ve *Strongyloides stercoralis*'in istilasının sindirim sistemi ile sınırlı olduğu hastalarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

MDR-1 geni *mdr-1/abcb1* tek mutasyonu ivermektinin santral sinir sisteminde birikimini artırarak ensefalopatiye neden olduğu ve CYP3A4 mutasyonlarının doz-etki yetersizliğine neden olabileceği dikkate alınmalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İvermektinin oral uygulama ardından emilim oranı oral hidroalkolik solüsyona göre yaklaşık %50'dir.

Tablet formunda 12 mg'lık tek bir ZİVER dozunun oral uygulamasından yaklaşık 4 saat sonra gözlemlenen ana bileşenin (H2B1a) ortalama pik plazma konsantrasyonu 46.6 ($\pm$ 21.9) ng/mL'dir.

Dağılım:

İvermektinin bir üyesi olduğu avermektin sınıfının bileşiklerinin seçici aktivitesi, bazı memelilerin glutamat kapılı klorür kanallarına sahip olmadığı ve avermektinlerin memeli ligand kapılı klorür kanalları için düşük bir afiniteye sahip olduğu gerçeğine atfedilebilir. Ek olarak, ivermektin insanlarda kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçmez.

Biyotransformasyon:

İvermektin karaciğerde metabolize edilir. İnsanda ivermektinin plazma yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 12 saattir ve metabolitlerinin plazma yarı ömrü ise ($t_{1/2}$) yaklaşık 3 gündür.

İn vitro çalışmalarda, oral terapötik dozlarda kullanılan ivermektinin CYP3A4'ü (IC₅₀ = 50 μ M) veya diğer CYP enzimlerini (2D6, 2C9, 1A2 ve 2E1) önemli ölçüde inhibe etmediğini gösterilmektedir.

Eliminasyon:

İvermektin ve/veya metabolitleri, uygulanan dozun %1'inden daha azı idrarla olmak üzere, yaklaşık 12 saat içerisinde hemen hemen yalnızca feçesle atılmaktadır.

İvermektinin güvenlik ve farmakokinetik özellikleri, sağlıklı gönüllüleri içeren çok dozlu bir klinik farmakokinetik çalışmada ayrıca değerlendirilmiştir.

Denekler, açlık durumunda 30 ile 120 mg (333 ile 2000 mcg / kg) ivermektin veya standart yüksek yağlı (48.6 g yağ) bir öğünün ardından 30 mg (333 ile 600 mcg / kg) ivermektin oral dozları almıştır.

Yüksek yağlı bir yemekten sonra 30 mg ivermektin uygulaması, aç karnına 30 mg ivermektin uygulamasına göre biyoyararlanımda yaklaşık 2.5 kat artışla sonuçlanmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Plazma konsantrasyonu, artan dozlarla genellikle orantılı bir şekilde artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İvermektin farmakokinetiği karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Birçok hayvan türünde yürütülen yüksek ve tek doz toksisite çalışmaları; fare, sıçan ve köpeklerde midriyazis, tremor, ataksi; maymunlarda kusma ve midriyazis ile sonuçlanmıştır. Maternal toksik dozlara yakın veya eşit tekrarlayan dozlarda ivermektin uygulanmasının ardından, birkaç hayvan türünde (fareler, sıçanlar, tavşanlar) fetal anormallikler (yarık damak) gözlenmiştir. Bu çalışmalarla, tek düşük doz ile risk belirlenmesi zordur. İvermektinin *in vitro* çalışmalarında, genotoksisite göstermediği görülmüştür. İvermektin *in vitro* genotoksisite deneylerinde (bakteri ve fare hücrelerinde mutajen tayini ve insan hücrelerinde plansız DNA sentezi) negatif bulunmuştur. İvermektinin klastojenisite potansiyelini araştıran testler yapılmamıştır. Fare ve sıçanlarda 94 ve 105 hafta yürütülen karsinojenite çalışmalarında ivermektine yakın bir bileşik olan abamektin ile sırasıyla 8 mg/kg/gün ve 2 mg/kg/gün dozlarda negatif sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, *in vivo* genotoksisite veya karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz pH102,
Prejelatinize nişasta 1500,
Butil hidroksianisol,
Sitrik asit anhidrus,
Magnezyum stearat,

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Alu Folyo ve Alu-Alu Folyo, 4, 8, 10, 12, 16 ve 20 adet

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Humanis Sağlık A.Ş.
Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/662

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:.....

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ