

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХЮВЕМЕК 3 mg таблетки  
HUVEMEC 3 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 3 mg ивермектин (ivermectin).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Бели или почти бели, кръгли, плоски таблетки с делителна черта и с диаметър 5 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

ХЮВЕМЕК е показан за лечение на стомашно-чревна стронгилоидоза (ангилулоза).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза ХЮВЕМЕК за лечение на стронгилоидоза е единична перорална доза 200 µg/kg телесно тегло ивермектин (таблица 1). Като цяло, не са необходими допълнителни дози. Трябва да се извърши последващо изследване на изпражненията, за да се потвърди ерадикация на инфекцията.

**Таблица 1. Указания за дозировката на база на телесното тегло**

ТЕЛЕСНО ТЕГЛО (kg)	ДОЗА (приблизително 200 µg/kg) (брой таблетки 3 mg)
15 до 24 kg	една
25 до 35 kg	две
36 до 50 kg	три
51 до 65 kg	четири
66 до 79 kg	пет
≥ 80 kg	шест

Специални популации

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ивермектин при педиатрични пациенти с телесно тегло под 15 kg не са установени. Липсват данни.

*Пациенти в старческа възраст*

Клиничните изпитвания с ивермектин не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 години и повече, за да се определи дали те се повлияват от лечението по различен начин от

по-младите хора. Клиничният опит досега не е установил разлики в повлияването от лечението между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти. По принцип, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да става с повишено внимание, като се има предвид по-голямата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, както и наличието на съпътстващи заболявания или друга лекарствена терапия.

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

### Начин на приложение

#### Перорално приложение

Таблетките се приемат на празен стомах, с достатъчно количество вода. Дозата може да се приема по всяко време на деня, наведнъж, но не трябва да се приема храна в рамките на два часа преди или след приложението, тъй като влиянието на храната върху абсорбцията на ивермектин не е известно.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Ефикасността и схемата на дозиране на ивермектин при имунокомпрометирани пациенти (включително HIV-инфектирани), лекувани за чревна стронгилоидоза, не са установени в подходящи и добре контролирани клинични проучвания. Има съобщени случаи на персистиране на инфекцията след единична доза ивермектин, особено при пациенти с имunosупресия.

Ивермектин не е подходящ за профилактика на инфекция с филария или стронгилоидоза. Няма налични данни, доказващи ефикасността на ивермектин за убиване или за предотвратяване на съзряването на инфекциозните ларви при хора.

Не е доказано, че ивермектин има благоприятен ефект при синдром на тропическа белодробна еозинофилия, лимфаденит или лимфангит, наблюдавани при инфекция с филарии.

След приложение на ивермектин, интензитетът и тежестта на нежеланите реакции вероятно са свързани с микрофилариалната плътност, особено в кръвта. При пациенти, коинфектирани с паразита *Loa loa*, микрофилариалната плътност, особено в кръвта, най-често е висока, което излага лекуваните пациенти на повишен риск от поява на сериозни нежелани реакции.

Рядко се съобщава за нежелани реакции от страна на ЦНС (енцефалопатия) при пациенти, лекувани с ивермектин и коинфектирани с голям брой микрофиларии на *Loa loa* (вж. точка 4.8). Следователно, в ендемични райони на *Loa loa* трябва да се предприемат специални мерки преди лечение с ивермектин.

Съпътстващото приложение на диетилкарбамазин цитрат (diethylcarbamazine citrate, DEC) и ивермектин при масови кампании за лечение на филариаза, причинена от *Wuchereria Bancrofti* в Африка не се препоръчва. Коинфекцията с други микрофиларии, като *Loa loa* може да доведе до висока микрофиларемия при инфектираните пациенти.

Системната експозиция на DEC при такива пациенти може да доведе до поява на сериозни нежелани реакции, свързани с бързото и ефективно микрофиларицидно действие на това лекарство.

Има съобщения за кожни и/или системни реакции с различна тежест (т. нар. реакция на Mazzotti) и очни реакции след приложение на лекарства с бързо микрофиларицидно действие, като DEC при пациенти с онхоцеркоза (вж. точка 4.8). Тези реакции вероятно се дължат на възпалителния отговор спрямо продуктите от разграждането, които се освобождават след загиването на микрофилариите.

Пациентите, лекувани с ивермектин за онхоцеркоза, могат също да получат тези реакции, когато се лекуват за първи път. След лечение с лекарство с микрофиларицидно действие, при пациенти с хиперреактивен онходерматит или „Sowda“ (наблюдаван особено в Йемен) има по-голяма вероятност да се наблюдават тежки кожни нежелани реакции (оток и влошаване на онходерматита).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Има постмаркетингови съобщения за редки случаи на повишено INR (международно нормализирано съотношение) при съпътстващо приложение на ивермектин с варфарин.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

По време на масово лечение на онхоцеркоза данните за ограничен брой (приблизително 300) бременни жени не показват нежелани ефекти като вродени аномалии, спонтанни аборти, мъртвораждания и смъртност на кърмачето, които могат да бъдат свързани с лечението с ивермектин през първия триместър на бременността. Засега няма други епидемиологични данни.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), но прогностичната стойност на тези наблюдения не е установена.

Няма достатъчни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Ивермектин не се препоръчва по време на бременност, тъй като безопасността при бременни жени не е установена.

##### Кърмене

По-малко от 2% от приложената доза ивермектин се екскретира в кърмата. Не е установена безопасната употреба при новородени/кърмачета. Ивермектин може да се прилага при кърмещи жени само ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск за кърмачето.

##### Фертилитет

Ивермектин не показва нежелани ефекти върху фертилитета при плъхове в доза до 3 пъти максималната препоръчителна доза при хора 200 µg/kg (на база mg/m<sup>2</sup>/дневно).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ефектът на Хювемек върху способността за шофиране и работа с машини не е проучен. При някои пациенти не може да се изключи вероятността от нежелани реакции, като замаяност, сънливост, световъртеж и тремор, които могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции на ивермектин в клинични изпитвания при лечение на стронгилоидоза са замаяност, пруритус, диария, гадене, повръщане, запек, коремна болка, астения/умора, анорексия, сомнолентност, световъртеж, тремор, обрив, уртикария, левкопения/анемия, повишени трансаминази (АЛАТ) и алкална фосфатаза.

Свързани с лекарството главоболие и миалгия са наблюдавани при по-малко от 1% от пациентите.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системо-органен клас и честота, като е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) (вж. таблица 1).

**Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции**

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Повишени трансаминази Левкопения <sup>б</sup> Лимфаденопатия <sup>г</sup>
	С неизвестна честота	Анемия <sup>б</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Абдоминална болка <sup>б,в</sup> , болка в горната част на корема, диария <sup>б,г</sup> , гадене <sup>б,в,г</sup> , повръщане <sup>б,г</sup> , болка в епигастриума <sup>в</sup>
	С неизвестна честота	Запек <sup>б</sup> , орофарингеална болка
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия <sup>б,в</sup>
	С неизвестна честота	Оток
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност <sup>б</sup> , световъртеж <sup>б,в,г</sup> , тремор <sup>б</sup>
	Редки	Енцефалопатия <sup>а</sup>
	С неизвестна честота	Нарушения в походката, кома <sup>а</sup> , главоболие <sup>б, г</sup>
Психични нарушения	Чести	Сомнолентност <sup>б</sup> Промени в психичното състояние, объркване <sup>а</sup> , ступор <sup>а</sup>
	С неизвестна честота	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Пруритус <sup>г</sup> , обрив <sup>г</sup> , уртикария <sup>г</sup>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	С неизвестна честота	Болка в гърба <sup>а</sup> , болка във врата <sup>а</sup> , миалгия <sup>б, г</sup> , артралгия <sup>б, г</sup>
Нарушения на имунната система	Много редки	Токсична епидермална некролиза, Синдром на Stevens-Johnson
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Кашлица <sup>б</sup> , респираторен дискомфорт <sup>б</sup> , екзацербация на астма <sup>г</sup> , зачервено гърло <sup>б</sup> , диспнея <sup>а</sup>
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Чернодробно нарушение, остър хепатит,
Нарушения на репродуктивната система	С неизвестна честота	Болка в тестисите <sup>б</sup>

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Очна хиперемия <sup>a</sup> , субконюнктивален кръвоизлив <sup>a</sup> , конюнктивит <sup>г</sup> , иридоциклит, лимбит <sup>г</sup> , кератит <sup>г</sup> , хориоидит <sup>г</sup> , преден увеит <sup>г</sup> , оток на клепачите <sup>г</sup> , необичайно усещане в окото <sup>г</sup>
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота	Тахикардия <sup>г</sup>
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония <sup>б, г</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Хематурия, инконтиненция на урина <sup>a</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	С неизвестна честота	Астения <sup>б, в, г</sup> , летаргия <sup>a</sup> , пирексия <sup>б, г</sup> , хиперхидроза, дифузна болка <sup>б</sup> , слабост <sup>б</sup> , втрисане <sup>б</sup>
Изследвания	С неизвестна честота	Хиперезинофилия <sup>б</sup> , повишени трансаминази (АЛАТ и/или АСАТ) <sup>б</sup> , алкална фосфатаза <sup>б</sup> , хипербилирубинемия, левкопения, анемия, хематурия

<sup>a</sup> Пациенти, инфектирани с *Loa loa*

<sup>б</sup> Пациенти с чревна стронгилоидоза

<sup>в</sup> Пациенти с филариаза, причинена от *Wuchereria Bancrofti*

<sup>г</sup> Пациенти, инфектирани с *Onchocerca volvulus*

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Енцефалопатия*

Има много редки съобщения за тежки случаи на енцефалопатия, с потенциално летален изход след приложение на ивермектин, предимно при пациенти с тежка инфекция с *Loa loa*.

Нежеланите реакции може да включват затруднения в походката, промени в психичното състояние, объркване, летаргия, ступор или кома (вж. точка 4.4).

##### *Реакции на свръхчувствителност (реакция тип Mazzotti)*

След приложение на ивермектин при пациенти, инфектирани с *Onchocerca volvulus* (онхоцеркоза), се наблюдават реакции на свръхчувствителност поради загиване на микрофилариите, отнасящи се до т.нар. реакция тип Mazzotti (вж. точка 4.4). Проявите на този тип реакция може да включват: пруритус, уртикариален обрив, конюнктивит, артралгия, миалгия (засягаща включително абдоминалните мускули), повишена температура, оток, лимфаденит, аденопатия, гадене, повръщане, диария, ортостатична хипотония, вертиго, тахикардия, главоболие. Рядко тези симптоми са били тежки. Такива реакции тип Mazzotti, свързани с лечението на онхоцеркоза или със самото заболяване, не се очаква да настъпят при пациенти с чревна стронгилоидоза, лекувани с ивермектин.

##### *Нарушения на очите*

Нарушения на очите, като необичайно усещане в окото, хиперемия на конюнктивата, оток на клепачите, конюнктивален кръвоизлив, конюнктивит, преден увеит, лимбит, кератит и хориоретинит са съобщавани предимно при пациенти с онхоцеркоза. Тези прояви, които може да се дължат на самото заболяване, са наблюдавани много рядко след лечение с лекарства с бързо микрофиларицидно действие (вж. точка 4.4). Очните реакции рядко са тежки и обикновено отзвучават без лечение с кортикостероиди. Не се очаква очни реакции да се наблюдават при пациенти с чревна стронгилоидоза, лекувани с ивермектин.

##### *Постмаркетингова употреба*

Следните нежелани реакции са наблюдавани при постмаркетинговата употреба на ивермектин: конюнктивален кръвоизлив (при онхоцеркоза), ортостатична хипотония, токсична епидермална

некролиза, синдром на Stevens-Johnson, хепатит, повишаване на чернодробните ензими, хипербилирубинемия.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. Дамян Груев №8  
1303 София  
Тел.: +359 2 890 34 17  
Уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

Има съобщения за случайно предозиране с ивермектин, което не е довело до летален изход. При случайно предозиране с неизвестни дози продукти, предназначени за ветеринарна употреба (перорална употреба, инжекционно приложение или върху кожата), описаните симптоми са: обрив, контактен дерматит, оток, главоболие, световъртеж, астения, гадене, повръщане, диария и коремна болка. Наблюдавани са и други реакции, включително: гърчове, атаксия, диспнея, парестезии и уртикария.

Лечение в случай на случайно предозиране:

- Симптоматично лечение и наблюдение в болница, заместителна терапия с течности и антихипертензивно лечение (ако е необходимо).
- Въпреки че няма налични конкретни проучвания, препоръчително е да се избягва комбинация на GABA-антагонисти при лечение на случайно предозиране с ивермектин.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаразитни средства, антихелминтни средства, авермектини; АТС код: P02CF01.

#### Механизъм на действие/Микробиология

Ивермектин е макроцикличен лактон, дериват на авермектините – клас антихелминтни средства с широк спекър на действие, изолирани от ферментацията на бульон от *Streptomyces avermitilis*. Съединенията от този клас се свързват селективно и с голям афинитет с глутамат-зависимите хлорни канали, стимулират освобождаването на невротрансмитерния инхибитор гамааминомаслена киселина (GABA) на пресинаптичните нервни окончания, което води до увеличаване на пропускливостта на клетъчната мембрана на паразитите за хлорните йони. С проникването на хлорните йони в порите на мембраната се обяснява хиперполяризацията на нервните или мускулни клетки, което води до парализа и смърт на паразита.

Селективната активност на този клас съединения се дължи на факта, че бозайниците нямат глутамат-зависими хлорни канали. Авермектините имат нисък афинитет към други лиганд-зависими хлорни канали при бозайници. Освен това, ивермектин не преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера в ЦНС на бозайниците и следователно не взаимодейства при тях с GABA-зависимата нервна трансмисия.

Ивермектин е активен срещу различни етапи от жизнения цикъл на много, но не на всички нематоди. Той е активен срещу тъканните микрофилярии на *Onchocerca volvulus*, но не и

срещу възрастната форма. Активността му срещу *Strongyloides stercoralis* е ограничена само до стомашно-чревните стадии.

### Клинична ефикасност

#### *Стронгилоидоза*

Клиничните изпитвания с ивермектин доказват, че лечение с единична доза 200 микрограма на kg телесно тегло е ефективно и с добра поносимост при пациенти с нормален имунитет, при които инфекцията с *Strongyloides stercoralis* е ограничена до стомашно-чревния тракт. В едно проучване, проведено във Франция, неендемична област, където няма възможност за реинфекция, при няколко пациенти е наблюдавана повторна поява на ларви на *Strongyloides* в изпражненията 106 дни след терапия с ивермектин. Това означава, че трябва да се извършат най-малко три изследвания на изпражненията през трите месеца след лечението, за да се осигури ерадикация. Ако се наблюдава повторна поява на ларви е показано повторно лечение с ивермектин.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение на ивермектин, плазмените концентрации са приблизително пропорционални на дозата. В две проучвания след единична доза 12 mg ивермектин при здрави доброволци на гладно (представляваща средна доза 165 µg/kg), средните максимални плазмени концентрации на основния компонент (H<sub>2</sub>B<sub>1a</sub>) са съответно 46,6 (± 21,9) (диапазон: 16,4-101,1) и 30,6 (± 15,6) (диапазон: 13,9-68,4) ng / ml , приблизително 4 часа след прилагане на дозата.

Проведено е фармакокинетично проучване с многократно приложение при здрави доброволци, които са получавали перорални дози 30 до 120 mg (333 до 2000 µg/kg) ивермектин на гладно или 30 mg (333 до 600 µg/kg) ивермектин след стандартно хранене с високо съдържание на мазнини (48,6 г мазнини). Приложението на 30 mg ивермектин след храна с високо съдържание на мазнини води до приблизително 2,5-кратно увеличение на бионаличността спрямо приложението на 30 mg ивермектин на гладно.

### Разпределение

Ивермектин има бързо разпределение в организма и продължително отделяне, което осигурява постоянно противопаразитно действие в продължение на 10-14 дни.

### Биотрансформация

Ивермектин се метаболизира в черния дроб. Проучвания *in vitro* с използване на човешки чернодробни микрозомни и рекомбинантни CYP450 ензими показват, че ивермектин се метаболизира главно от CYP3A4. Доказано е, че CYP2D6 и CYP2E1 също участват в метаболизма на ивермектин, но в значително по-малка степен, отколкото CYP3A4. Резултатите от *in vitro* проучванията с използване на човешки чернодробни микрозомни показват, че клинично значимите концентрации на ивермектин не инхибират значително метаболизиращата активност на CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, и CYP2E1.

### Елиминиране

Ивермектин и/или метаболитите му се екстретират почти изцяло във фекалиите за около 12 дни, като по-малко от 1% от приложената доза се екскретира в урината. Плазменият полуживот на ивермектин при човека е приблизително 18 часа след перорално приложение.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност след еднократно прилагане, проведени при животни, показват



токсичност за централната нервна система, проявяваща се с мидриаза, тремор и атаксия във високи дози при няколко вида (мишки, плъхове и кучета), както и повръщане и мидриаза при маймуни. След многократно прилагане на ивермектин в дози, близки или равни на токсичните за майката дози, са наблюдавани фетални аномалии (цепнатина на небцето) при няколко животински вида (мишки, плъхове, зайци). От тези проучвания е трудно да се направи оценка на риска при хора, свързан с приложението на еднократна ниска доза. Стандартните проучвания, проведени *in vitro* (тест на Ames, ТК тест в миши лимфомни клетки) не показват генотоксичност. Не са провеждани проучвания *in vivo* за генотоксичност или канцерогенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Бутилхидроксианизол  
Лимонена киселина  
Прежелатинизирано нишесте  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

6 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Не се изискват специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кутия с 1 или 3 блистера (10 или 30 таблетки)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Хювефарма ЕООД  
Ул. Николай Хайтов №3А  
1113 София  
България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**