



## **PROTOCOLO DE INVESTIGACION IVER.CAR-TUC**

**Estudio de eficacia y seguridad para evaluar el uso de Ivermectina oral asociada a iota-Carragenina aplicada localmente en la cavidad nasal y bucal, en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en el personal de salud del Sistema Provincial de Salud**

### **INVESTIGADORES:**

**Prof. Dra. Rossana Chahla**

**Dr. Luis Medina Ruiz**

**Prof. Lic. Marcelo Fabio Morales**

**Dr. Jorge Alba Guillen**

**Prof. Dr. Pedro Sánchez**

**Prof. Lic. Nancy Beatriz Medina**

**Lic. César Rafael Mancilla**

**Farm. Paola D' Amato**

**- Octubre de 2020 -**

## **INVESTIGADORES COORDINADORES DE CADA CENTRO:**

- Hospital Angel C Padilla: Dra. Olga Fernández
- Dirección de Emergencias Sanitarias: Dr. Francisco Barreiro
- Hospital Eva Perón: Dr. Javier Muntaner
- Hospital Centro de Salud Zenón Santillán: Dra. Liliana Gordillo
- Hospital de Clínicas Pte. Dr. Nicolás Avellaneda: Dra. Alba Pieroni
- Instituto de Maternidad Ntra. Sra. De Las Mercedes: Dra. Helena Hurtado
- Hospital de Día Néstor Kirchner: Dr. Pablo Marengo

## **1. OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y VARIABLES DE ESTUDIO**

### **1.1 OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Evaluar el efecto del uso de Ivermectina oral, asociada a iota-carragenina en dosis repetidas por vía tópica nasal y bucal sobre la aparición y eventual progresión de enfermedad CoVid-19 en una población de individuos sanos que se encuentra expuesto y con mayor riesgo de contagio de SARSCov2 por ser personal de salud de centros asistenciales comunitarios, comparado con el cuidado estándar (práctica habitual).

### **1.2 HIPÓTESIS DE ESTUDIO**

El personal de salud tiene un alto riesgo de desarrollar enfermedad. El inicio de la misma se asocia con una rápida multiplicación del virus en la cavidad orofaríngea. El tratamiento con ivermectina oral, asociada a iota-Carragenina (asociación antiviral) aplicada localmente en la cavidad nasal y bucal disminuiría la probabilidad de aparición o progreso de manifestaciones clínicas y de aparición de enfermedad severa, y disminuiría la carga viral en la vía aérea superior y el tiempo de **diseminación de virus**.

### **1.3 VARIABLES DE ESTUDIO**

Comparación entre ambos grupos de tratamiento de las siguientes variables:

#### **Primarias:**

- Incidencia de aparición de síntomas relacionados con infección por CoVid-19
- Duración de los síntomas secundarios a infección por Covid -19
- Incidencia de progresión a enfermedad severa
- Incidencia de caída o recaída clínica luego del alta, en los casos que contraigan

CoVid-19

- Incidencia de eventos adversos reportados

**Secundarias:**

- Incidencia de detección de CoVid-19 por PCR
- Tiempo de persistencia del virus

**2. SINOPSIS DEL ESTUDIO**

<b>Código de protocolo</b>	
<b>Centro Monitor:</b>	Hospital Ángel C. Padilla. Tucumán
<b>Título del estudio:</b>	Estudio de eficacia y seguridad para evaluar el uso de Ivermectina oral asociada a iota-Carragenina aplicada localmente en la cavidad nasal y bucal, en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en el personal de salud.
<b>Tipo de estudio:</b>	Ensayo clínico controlado aleatorizado, (ECCA) con Grupo Control (GC) y Grupo Tratamiento (GT). Randomización de GT: Ivermectina: 12 mg (2 comprimidos ó 60 gotas cada 7 días, y Carragenina spray (carragenano 0,17g/100 ml) 6 gotas cada 4 horas 5 veces al día. Ambos fármacos se administrarán hasta cumplir 28 días. Relación de aleatorización: 2-1. Grupo Tratamiento n=100 y Grupo Control: n=50
<b>Justificación:</b>	<p>La emergencia del COVID-19 requiere el desarrollo urgente de estrategias para evitar el impacto de la enfermedad en nuestra población, la saturación del sistema sanitario y que nos permita realizar tratamientos adecuados para reducir la mortalidad de la enfermedad.</p> <p>La infección del tracto respiratorio superior tiene un impacto importante en la transmisión y patogénesis del SARSCoV2. Cada vez se conoce con mayor profundidad el rol de la saliva y las glándulas salivales en la primera etapa de la infección viral. Toda medida localizada en la cavidad oral para reducir la carga viral, reducirá el nivel de contagio en el entorno social de cada persona. Dado que el test de diagnóstico de detección de ARN viral no es inmediato y que se hace imprescindible el control del contagio durante los primeros días del desarrollo de la enfermedad, este tratamiento aun en casos sospechosos de COVID-19, contribuye al control del contagio en la primera fase de la infección, incluso cuando no exista ningún síntoma de la enfermedad-.</p> <p>Proponemos el uso de Ivermectina administrada por vía oral, asociada a carragenina aplicada sobre mucosa nasal y oral de acción localizada sobre saliva y glándulas salivales.</p>



<b>Hipótesis de trabajo:</b>	El personal de salud tiene un alto riesgo de desarrollar enfermedad. El inicio de la misma se asocia con una rápida multiplicación del virus en la cavidad orofaríngea. El tratamiento con un ivermectina asociada a iota-Carragenina (asociación antiviral) aplicada localmente en la cavidad nasal y bucal disminuiría la probabilidad de aparición o progreso de manifestaciones clínicas y de aparición de enfermedad severa, y disminuiría la carga viral y el tiempo de diseminación de virus.
------------------------------	--



<p><b>Objetivo principal:</b></p>	<p>Evaluar el efecto del uso de Ivermectina oral, asociada a iota- carragenina en dosis repetidas en la cavidad nasal y oral, sobre la aparición y eventual progresión de enfermedad CoVid-19</p>
<p><b>VARIABLES DE ESTUDIO:</b></p>	<p>Comparación entre ambos grupos de tratamiento de las siguientes variables:</p> <p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidencia de aparición de síntomas relacionados con infección por CoVid-19</li> <li>• Tiempo de duración de los síntomas secundarios a infección por Covid -19</li> <li>• Incidencia de progresión a enfermedad severa</li> <li>• Incidencia de caída o recaída clínica luego del alta, en los casos que contraigan CoVid-19</li> <li>• Incidencia de eventos adversos reportados</li> </ul> <p>Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidencia de detección de CoVid-19</li> <li>• Tiempo de persistencia del virus</li> </ul>
<p><b>Población:</b></p>	<p>Estará constituida por individuos sanos que se encuentran expuesto y con mayor riesgo de contagio de SARSCov2 COVID 19 (personal médico, de enfermería, kinesiología), comparado con el personal de salud que ofrece cuidado estándar (práctica habitual) en áreas no COVID.</p> <p>De cada centro: Mencionados al inicio en la caratula, se incluirán personal de salud en atención de pacientes Covid positivo y/o sospechosos de los Hospitales. Serán profesionales médicos/as, enfermeros/as, kinesiólogos, y/o camilleros/as, y/o personal administrativos, limpieza y/o de cocina que al inicio del estudio cumplan criterios de inclusión/exclusión</p>



<p><b>Criterios de elegibilidad:</b></p>	<p>Inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mayores de 18 años de cualquier sexo</li> <li>2. Personal de salud de los Hospitales Centro de Salud Zenón Santillán, Eva Perón, Ángel C. Padilla y de la Dirección de Emergencias Que no tengan síntomas relacionados a la enfermedad COVID-19.</li> <li>3. Mujeres en edad fértil con realización de test de embarazo negativo</li> <li>4. Capaces de entender y otorgar un consentimiento informado por escrito.</li> </ol> <p>Exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipersensibilidad o alergia conocida a cualquier componente del producto en evaluación.</li> <li>2. Edad menor de 18 años.</li> <li>3. Uso de inmunodepresores (incluidos los corticosteroides sistémicos) en los últimos 30 días.</li> <li>4. Embarazadas o lactantes.</li> <li>5. Pacientes con otras enfermedades infecciosas agudas.</li> <li>6. Pacientes con enfermedad autoinmune y / o enfermedades crónicas descompensadas.</li> <li>7. Que no puedan cumplir con las tareas administrativas que propone el estudio.</li> <li>8. Pacientes infectados por SARSCoV-2 confirmados por PCR o test rápido autorizado por ANMAT.</li> <li>9. Presentar signos o síntomas de infección por Covid-19</li> </ol> <p>Discontinuación:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Serán discontinuados quienes utilicen cualquier otra medicación tópica nasal o bucal durante el tiempo del estudio (sprays o nebulizaciones con descongestivos, corticoides, antibióticos, etc).</li> <li>2. Desarrollo de alguna reacción adversa medicamentosa seria o severa que, a criterio del investigador, ponga en riesgo al sujeto en estudio</li> </ol>
--	--



<p><b>Tratamiento a utilizar:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ivermectina gotas (0.6 mg/ml), Cert. Nº 58.382, ANMAT Composición: cada 30 gotas 6 mg de ivermectina.</li> <li>- Ivermectina comp. (1 comp= 6 mg de ivermectina) Cert. Nº 58.382, ANMAT</li> </ul> <p>La ivermectina se tomará a razón de <b>12 mg</b> (2 comprimidos ó 60 gotas) <b>una sola vez por semana</b>, y se repetirá <b>hasta 4 semanas</b>.</p> <p>Observación: Evitar la ingesta de alimentos y líquidos 1 hora previa y 1 hora posterior al tratamiento, lo ideal es tomarla en ayunas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carragenina spray, Cert. n° Nº 57.232, ANMAT Composición: cada 100 ml, 0,9 g de cloruro de sodio y 0,17 g de carragenano.</li> </ul> <p><i>Esquema posológico:</i> un disparo del spray de iota-carragenina en cada fosa nasal y 4 disparos del spray en la cavidad bucal.</p> <p>Realizar este esquema posológico 5 veces al día, repitiendo el esquema cada 4 horas. El último esquema posológico del día deberá realizarse previo al descanso nocturno, en este caso no deberá aguardar el período de 4 horas respecto a la dosis anterior.</p>
<p><b>Diseño del estudio:</b></p>	<p>El estudio constará de un total de 5 visitas presenciales (a realizarse en las instituciones de salud o en el domicilio del sujeto) y/o de controles diarios a distancia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visita 1 = Día 0: proceso de consentimiento informado, criterios de elegibilidad, examen físico, aleatorización, cuestionario de síntomas, explicación del seguimiento a distancia, toma de muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19 (PCR o test rápido), entrega de medicación.</li> </ul> <p>Durante los días 1 a 6 el individuo registrará el cuestionario de síntomas</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visita 2 = Día 7: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas.</li> </ul> <p>Durante los días 8 a 14 el individuo registrará el cuestionario de síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visita 3 = Día 14: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas.</li> <li>• Visita 4 = Día 21: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas.</li> <li>• Visita 5 = Día 28: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas, toma de muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19 (PCR o test rápido).</li> </ul> <p>Fin del tratamiento. Ambos grupos continúan por 15 días con cuidados estándares para la prevención del contagio.</p>
<p><b>Análisis estadístico:</b></p>	<p>Se presentará una estadística descriptiva de todas las variables analizadas. Para comparar las variables continuas se utilizará una prueba t o prueba de Wilcoxon, mientras que, para las variables no continuas o categóricas, se utilizará un test de chi-cuadrado o de Fisher.</p> <p>Para el análisis de seguridad se presentará la tasa de incidencia de los EA reportados describiendo su severidad y su relación con el tratamiento en estudio.</p>

### 3.1 Presentación

### 3.2 Dosis a utilizar

El tratamiento propuesto de profilaxis consiste en la administración por vía oral de ivermectina y la aplicación de una solución de carragenina, 5 veces por día, durante un período de 60 días.

Se detalla el procedimiento:

1. Aplicar una pulverización del spray de iota-carragenina en cada fosa nasal y 4 pulverizaciones del spray en la cavidad bucal (debajo de la lengua, una en cada lateral y una en la zona orofaríngea)-.
2. Realizar este esquema posológico 5 veces al día, repitiendo el esquema cada 4 horas. El último esquema posológico del día deberá realizarse previo al descanso nocturno, en este caso no deberá aguardar el período de 4 horas respecto a la dosis anterior.
3. La ivermectina se tomará a razón de 12 mg (2 comprimidos ó 60 gotas) una sola vez por semana, y se repetirá por 4 semanas.  
Observación: Evitar la ingesta de alimentos y líquidos 1 hora previa y 1 hora posterior al tratamiento, lo ideal es tomarla en ayunas.
4. Realizar el tratamiento completo durante 28 días.
5. Realizar al mismo tiempo la práctica habitual de normas de bioseguridad



ESQUEMA POSOLÓGICO	<p>Procedimiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carragenina: 1 pulverización en cada fosa nasal (2 puff totales en fosa nasal) y 4 pulverizaciones en la cavidad oral (debajo de la lengua, una en cada lateral y una en la zona orofaríngea).</li> <li>2. La ivermectina se tomará a razón de 12 mg (2 comprimidos ó 60 gotas) una sola vez por semana, y se repetirá hasta 4 semanas.</li> </ol> <p><i>Observación: Evitar la ingesta de alimentos y líquidos 1 hora previa y 1 hora posterior al tratamiento.</i></p>
Posología diaria	Realizar este esquema posológico 5 veces al día, repitiendo el esquema cada 4 horas. El último esquema posológico del día deberá realizarse previo al descanso nocturno, en este caso no deberá aguardar el período de 4 horas respecto a la dosis anterior.
Período de tto.	28 días
Número de visitas al centro de salud	10
Otras consideraciones	Realizar la higiene y medidas de bioseguridad de prevención del contagio para personal sanitario

**Solución de Carragenina:** Cada día deberá administrar un total de 30 dosis (2 pulsaciones en las fosas nasales y 4 en la cavidad bucal, 5 veces por día). Para un tratamiento de 28 días se requieren 840 dosis totales. Corresponde entregar al paciente envases de Nasitral®.

**Solución de Ivermectina:** Cada mililitro de solución equivale a 60 gotas o cada comprimido a 6 mg. Por semana se utilizarán 60 gotas o 2 comp. Para un tratamiento de 4 semanas se requieren 240 gotas totales. Corresponde entregar al paciente 2 envases de Securo® solución de 20 ml.



### 3.3 Tratamiento comparador

Como comparador se utilizará una rama de voluntarios sanos, comprobados mediante PCR (que no reciban ninguna medicación de profilaxis. Únicamente realizarán cuidados estándares como medidas de bioseguridad.

#### FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PERSONAL DE LA SALUD

Durante todo el estudio usted deberá cumplir con 5 visitas presenciales y con controles remotos, en los cuales se le solicitará que complete algunos cuestionarios que deberá entregar en la siguiente visita.

En el cuadro a continuación se detallan los procedimientos a realizarse durante todo el estudio.

Procedimiento	Día 0 (Visita 1)	Días 1 a 6	Día 7 (visita 2)	Días 7 a 13	Día 14 (visita 3)	Días 15 a 20	Día 21 (visita 4)	Días 22 a 28	Día 28 Visita 5)
Aleatorización	X								
Examen físico	X		X		X		X		X
Cumplimiento de medidas de Protección	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19	X				X				
Explicación del Cuestionario de Síntomas	X								
Cuestionario de síntomas	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tratamiento	X	X	X	X	X				



**Anexo 2: Cuestionario de síntomas COVID-19 en últimas 24 hs a completar por el voluntario casa semana**

Cod voluntario N°:	SEMANA 1													
	Día 1		Día2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6		Día 7	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Ha tenido fiebre (38 o más) o se ha sentido febril?														
TOS														
Dificultad para respirar														
Resfrío														
Dolores musculares														
Dolor de garganta														
Diarrea														
Disminución del olfato														



Cod voluntario N°:	SEMANA 2													
	Día 8		Día 9		Día 10		Día 11		Día 12		Día 13		Día 14	
Síntomas (marque con una X la respuesta)	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Ha tenido fiebre (38 o más) o se ha sentido febril?														
TOS														
Dificultad para respirar														
Resfrío														
Dolores musculares														
Dolor de garganta														
Diarrea														
Disminución del olfato														



Cod voluntario N°:	SEMANA 3													
	Día 15		Día 16		Día 17		Día 18		Día 19		Día 20		Día 21	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Síntomas (marque con una X la respuesta)														
Ha tenido fiebre (38 o más) o se ha sentido febril?														
TOS														
Dificultad para respirar														
Resfrío														
Dolores musculares														
Dolor de garganta														
Diarrea														
Disminución del olfato														



Cod voluntario N°:	SEMANA 4													
	Día 22		Día 23		Día 24		Día 25		Día 26		Día 27		Día 28	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Síntomas (marque con una X la respuesta)														
Ha tenido fiebre (38 o más) o se ha sentido febril?														
TOS														
Dificultad para respirar														
Resfrío														
Dolores musculares														
Dolor de garganta														
Diarrea														
Disminución del olfato														



Cod voluntario N°:	SEMANA 5													
	Día 29		Día 30		Día 31		Día 32		Día 33		Día 34		Día 35	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Síntomas (marque con una X la respuesta)														
Ha tenido fiebre (38 o más) o se ha sentido febril?														
TOS														
Dificultad para respirar														
Resfrío														
Dolores musculares														
Dolor de garganta														
Diarrea														
Disminución del olfato														



Cod voluntario N°:	SEMANA 6													
	Día 36		Día 37		Día 38		Día 39		Día 40		Día 41		Día 42	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Síntomas (marque con una X la respuesta)														
Ha tenido fiebre (38 o más) o se ha sentido febril?														
TOS														
Dificultad para respirar														
Resfrío														
Dolores musculares														
Dolor de garganta														
Diarrea														
Disminución del olfato														



Cod voluntario N°:	SEMANA 7													
	Día 43		Día 44		Día 45		Día 46		Día 47		Día 48		Día 49	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Ha tenido fiebre (38 o más) o se ha sentido febril?														
TOS														
Dificultad para respirar														
Resfrío														
Dolores musculares														
Dolor de garganta														
Diarrea														
Disminución del olfato														



Cod voluntario N°:	SEMANA 8													
	Día 50		Día 51		Día 52		Día 53		Día 54		Día 55		Día 56	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Síntomas (marque con una X la respuesta)														
Ha tenido fiebre (38 o más) o se ha sentido febril?														
TOS														
Dificultad para respirar														
Resfrío														
Dolores musculares														
Dolor de garganta														
Diarrea														
Disminución del olfato														



<b>APELLIDO Y NOMBRES:</b>									
<b>EDAD:</b>					<b>PROFESIÓN / OFICIO / TRABAJO:</b>				
<b>DOMICILIO:</b>					<b>TELÉFONO DE CONTACTO:</b>				
<b>BREVE RESUMEN DE INGRESO AL PROTOCOLO</b> (fecha ingreso; comorbilidades; tratamientos en curso ANTES del ingreso; otros datos que se consideren relevantes):									
<b>ESQUEMA INDICADO:</b>									
	<b>DÍA:</b>	<b>DÍA:</b>	<b>DÍA:</b>	<b>DÍA:</b>	<b>DÍA:</b>	<b>DÍA:</b>	<b>DÍA:</b>	<b>DÍA:</b>	<b>DÍA:</b>
<b>CONTROL TEMPERATURA</b>									
<b>CONTROL DIURESIS</b>									
<b>CONTROL EVACUATORIO</b>									
<b>FRECUENCIA CARDÍACA</b>									
<b>FRECUENCIA RESPIRATORIA</b>									
<b>SATURACIÓN O2</b>									
<b>IRRITACIÓN CONJUNTIVAL</b>									
<b>POLIMIOARTRALGIAS (-; +; ++; +++)</b>									
<b>DISNEA (-; +; ++; +++)</b>									
<b>ESTADO SUBJETIVO DEL PTE. (B;R;M)</b>									
<b>ALT. GUSTO U OLFATO (-; +; ++; +++)</b>									

## Este estudio está basado en el estudio IVER.CAR -Buenos Aires

Carvalho HE, Hirsch RR, Nacucchio M, Cassara M, Ghirardi P. Proto colo IVER.CAR en la profilaxis de los agentes de salud: [www. pharmabaires.com/1739- resultadospositivos-protocoloivercar.html](http://www.pharmabaires.com/1739- resultadospositivos-protocoloivercar.html)

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Wu, Z. and J.M. McGoogan, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020.

Rothe, C., et al., Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*, 2020. 382(10): p. 970-971.

Buonfrate, D., et al., 2019. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect. Dis.* 19 (11), 1181–1190.

Corman, V.M., et al., 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by realtime RT-PCR. *Euro Surveill.* 25 (3).

Dong, L., Hu, S., Gao, J., 2020. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov. Ther.* 14 (1), 58–60.

Elfiky, A.A., 2020. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci.* 248, 117477. Frieman, M., et al., 2007. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/Golgi embrane. *J. Virol.* 81 (18), 9812–9824.

Gonzalez Canga, A., et al., 2008. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a minireview. *AAPS J.* 10 (1), 42–46. Gordon, C.J., et al., 2020 Apr 10. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Biol. Chem.* 295 (15), 4773–4779.

Jans, D.A., Martin, A.J., Wagstaff, K.M., 2019. Inhibitors of nuclear transport. *Curr. Opin. Cell Biol.* 58, 50–60. Ketkar, H., et al., 2019. Lack of efficacy of ivermectin for prevention of a lethal Zika virus infection in a murine system. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 95 (1), 38–40.

Kosyna, F.K., et al., 2015. The importin alpha/beta-specific inhibitor Ivermectin affects HIF-dependent hypoxia response pathways. *Biol. Chem.* 396 (12), 1357–1367. Li, G., De Clercq, E., 2020. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. Rev. Drug Discov.* 19 (3), 149–150.

Lundberg, L., et al., 2013. Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venez Equine Encephalitis Virus replication. *Antivir. Res.* 100 (3), 662–672.

Lv, C., et al., 2018. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. *Antivir. Res.* 159, 55–62.

Mastrangelo, E., et al., 2012 Aug. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prosp for an old drug. *J. Antimicrob. Chemother.* 67 (8), 1884–1894.

Navarro, M., et al., 2020. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and metaanalysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 75 (4), 827–834.

Nicolas, P., et al., 2020. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Global Health* 8 (1), e92–e100.

Ono, N., et al., 2001. Measles viruses on throat swabs from measles patients use signaling lymphocytic activation molecule (CDw150) but not CD46 as a cellular receptor. *J. Virol.* 75 (9), 4399–4401.

Tay, M.Y., et al., 2013. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antivir. Res.* 99 (3), 301–306.

Timani, K.A., et al., 2005. Nuclear/nucleolar localization properties of C-terminal nucleocapsid protein of SARS coronavirus. *Virus Res.* 114 (1–2), 23–34.

van der Watt, P.J., et al., 2016. Targeting the nuclear import receptor Kpnbeta1 as an anticancer therapeutic. *Mol. Canc. Therapeut.* 15 (4), 560–573.

Wagstaff, K.M., et al., 2011. An AlphaScreen(R)-based assay for high-throughput screening for specific inhibitors of nuclear import. *J. Biomol. Screen* 16 (2), 192–200.

Wagstaff, K.M., et al., 2012. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem. J.* 443 (3), 851–856.

Wulan, W.N., et al., 2015. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. *Front. Microbiol.* 6, 553.

Wurm, T., et al., 2001. Localization to the nucleolus is a common feature of coronavirus nucleoproteins, and the protein may disrupt host cell division. *J. Virol.* 75 (19), 9345–9356.

Yamasmith, E., et al., 2018. Efficacy and safety of ivermectin against dengue infection: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: He 34th Annual meeting the Royal College of Physicians of Thailand. Internal Medicine and One Health, Chonburi, Thailand.

Yang, S.N.Y., et al., 2020. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. *Antivir. Res.* 104760. L. Caly, et al. *Antiviral Research* 178 (2020) 1047874.