

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IVERMECTIN SUBSTIPHARM 3 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé contient 3 mg d'ivermectine.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés sont ronds, blancs ou presque blancs, plats et chanfreinés, de 5,5 mm de diamètre et de 2,1 mm d'épaisseur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de la strongyloïdose (anguillulose) intestinale.
- Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les patients atteints de filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti*.
- Traitement de la gale sarcoptique humaine. Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est posé en clinique et/ou par un examen parasitologique. En l'absence de diagnostic formel, le traitement n'est pas justifié en cas de prurit.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de la strongyloïdose intestinale

La posologie recommandée est d'une dose unique de 200 microgrammes d'ivermectine par kg de poids corporel par voie orale.

A titre indicatif, la dose est établie en fonction du poids du patient de la façon suivante :

POIDS CORPOREL (kg)	DOSE (nombre de comprimés à 3 mg)
15 à 24	un
25 à 35	deux
36 à 50	trois
51 à 65	quatre
66 à 79	cinq
≥ 80	six

Traitement de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* :

La posologie recommandée pour les campagnes de traitement de masse de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* est d'environ 150 à 200 µg/kg de poids corporel d'ivermectine en une prise unique par voie orale tous les 6 mois.

Dans les zones endémiques où le traitement ne peut être administré qu'une fois tous les 12 mois, la posologie recommandée est de 300 à 400 µg/kg de poids corporel d'ivermectine, dans le but de maintenir une suppression suffisante de la microfilarémie chez les patients traités.

A titre indicatif, la dose est établie en fonction du poids de la façon suivante :

POIDS CORPOREL (kg)	DOSE en cas d'administration tous les 6 mois (nombre de comprimés à 3 mg)	DOSE en cas d'administration tous les 12 mois (nombre de comprimés à 3 mg)
15 à 25	un	deux
26 à 44	deux	quatre
45 à 64	trois	six
65 à 84	quatre	huit

Alternativement, et en l'absence de pèse-personne, la dose d'ivermectine à utiliser dans les campagnes de chimiothérapie de masse, peut être établie en fonction de la taille des patients, de la façon suivante :

TAILLE (cm)	DOSE en cas d'administration tous les 6 mois (nombre de comprimés à 3 mg)	DOSE en cas d'administration tous les 12 mois (nombre de comprimés à 3 mg)
90 à 119	un	deux
120 à 140	deux	quatre
141 à 158	trois	six
> 158	quatre	huit

Traitement de la gale sarcoptique humaine

La posologie recommandée est d'une dose unique de 200 µg/kg de poids corporel d'ivermectine par voie orale.

Gale commune :

La guérison ne sera considérée comme définitive que 4 semaines après le traitement. La persistance d'un prurit ou de lésions de grattage ne justifie pas de deuxième traitement avant cette date.

L'administration d'une deuxième dose dans les 2 semaines suivant la dose initiale ne doit être envisagée que dans les cas suivants :

- a) apparition de nouvelles lésions spécifiques,
- b) examen parasitologique positif à cette date.

Gale profuse et gale croûteuse :

Dans ces formes caractérisées par une infection importante, une deuxième dose d'ivermectine et/ou un traitement topique concomitant peu(ven)t être nécessaire(s) dans les 8 à 15 jours pour obtenir la guérison.

Remarque à l'attention des patients traités pour la gale

Les personnes contact, en particulier membres de la famille et conjoints, doivent se soumettre dès que possible à un examen médical et, si nécessaire, recevoir rapidement un traitement antiscabieux.

Les mesures hygiéniques visant à prévenir la réinfection doivent être prises en compte (par ex. garder les ongles courts et propres) et les recommandations officielles concernant le nettoyage des vêtements et de la literie doivent être étroitement suivies.

Population pédiatrique

Quelle que soit l'indication, la sécurité n'a pas été établie chez les patients pédiatriques de moins de 15 kg.

Mode d'administration

Voie orale.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés avant d'être avalés.

Le traitement consiste en une dose unique par voie orale, administrée à jeun avec de l'eau.

La dose peut être prise à tout moment de la journée, mais aucun aliment ne doit être ingéré au cours des 2 heures qui précèdent ou qui suivent son administration, l'influence de l'alimentation sur l'absorption n'étant pas connue.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'efficacité et le schéma d'administration de l'ivermectine dans le traitement de la strongyloïdose gastro-intestinale chez les patients immunodéprimés n'ont pas été établis par des études cliniques adaptées. La persistance de l'infestation après une dose unique d'ivermectine a été rapportée dans certains cas, en particulier chez ce type de patients.

L'ivermectine ne constitue pas un traitement prophylactique de l'infestation par les filaires ou les strongyloïdes ; aucune donnée ne démontre l'efficacité de l'ivermectine pour tuer les larves infestantes chez l'homme ou prévenir leur maturation.

Aucune activité de l'ivermectine n'a été démontrée contre les formes adultes d'aucune espèce de filaires.

De même, aucun effet bénéfique de l'ivermectine n'a été démontré sur le syndrome d'éosinophilie pulmonaire tropicale, ni sur les lymphangites ou les lymphadénites observées lors de l'infestation par des filaires.

Après l'administration d'ivermectine, l'intensité et la sévérité des effets indésirables semblent associées au taux de microfilaries avant le traitement, en particulier dans le sang. En cas de co-infestation par *Loa loa*, le taux de microfilaries, en particulier dans le sang, est le plus souvent élevé ; les patients traités sont ainsi exposés à un risque accru de survenue d'effets indésirables graves.

Des effets indésirables du SNC (encéphalopathies) ont été rapportés dans de rares cas chez des patients traités par ivermectine et porteurs d'une forte microfilarémie à *Loa loa*. Dans les zones d'endémie à *Loa loa*, il convient donc de prendre des mesures particulières avant l'instauration d'un traitement par ivermectine (voir rubrique 4.8).

Des cas de toxicité neurologique, tels qu'une diminution de la conscience et un coma, ont été rapportés lors de l'utilisation de l'ivermectine chez des patients non infectés par *Loa loa*. Ces événements sont généralement résolus par des mesures de soutien et par l'arrêt de l'ivermectine (voir sections 4.8 et 4.9).

Dans les campagnes de chimiothérapie de masse de la filariose à *Wuchereria bancrofti* en Afrique, le traitement concomitant par citrate de diéthylcarbamazine (DEC) et ivermectine est déconseillé. Une co-infestation par d'autres microfilaries comme *Loa loa* peut entraîner une microfilarémie importante chez les patients infestés.

Chez ces patients, l'exposition systémique à la DEC pourrait entraîner la survenue d'événements indésirables graves liés à l'effet microfilaricide rapide et massif de ce médicament.

Suite à l'administration de médicaments présentant une action microfilaricide rapide, tels que la DEC, chez les patients atteints d'onchocercose, la survenue de réactions cutanées et/ou systémiques de sévérité variable (réaction de Mazzotti), ainsi que de réactions oculaires, a été rapportée.

Ces réactions sont probablement dues à des réponses inflammatoires aux produits de dégradation libérés suite à la mort des microfilaires.

Les patients atteints d'onchocercose peuvent également présenter ces réactions lors du premier traitement par ivermectine. Après un traitement microfilaricide, les patients atteints de dermatite onchocerquienne hyperréactive ou « Sowda » (particulièrement observée au Yémen) peuvent être plus susceptibles que d'autres de présenter des effets indésirables cutanés sévères (œdème et aggravation de la dermatite onchocerquienne).

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'ivermectine (voir rubrique 4.8).

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, l'ivermectine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction indésirable cutané sévère tel que le SSJ ou la NET en raison de l'utilisation d'ivermectine, il ne faudra jamais recommencer un traitement à base d'ivermectine.

Précautions d'emploi

Population pédiatrique

La sécurité n'a pas été établie chez les patients pédiatriques de moins de 15 kg.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Au cours du traitement de masse de l'onchocercose, les données obtenues sur un nombre limité de femmes enceintes (environ 300) n'ont révélé aucun effet indésirable susceptible d'être associé au traitement par ivermectine pendant le premier trimestre, notamment anomalies congénitales, avortements spontanés, mort-nés et mortalité infantile. Aucune autre donnée épidémiologique n'est à ce jour disponible.

Des études chez l'animal ont montré une reprotoxicité (voir rubrique 5.3) ; toutefois, la valeur prédictive de ces observations pour l'homme n'a pas été établie.

L'ivermectine doit être utilisée uniquement lorsque strictement indiquée.

Allaitement

Moins de 2 % de la dose d'ivermectine administrée sont retrouvés dans le lait maternel.

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les nouveau-nés. L'ivermectine ne sera administrée au cours de l'allaitement que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel encouru par le nourrisson allaité, et le traitement des mères qui prévoient d'allaiter leur enfant doit être retardé jusqu'à une semaine après la naissance de l'enfant..

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On ne sait pas si l'ivermectine affecte l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Chez certains patients, la possibilité d'effets secondaires pouvant avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, notamment étourdissements, somnolence, vertiges et tremblements, ne peut être exclue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Une hyperéosinophilie transitoire, un dysfonctionnement hépatique, notamment hépatite aiguë, augmentation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie et hématurie, ont été rapportés.

Une nécrolyse épidermique toxique et un syndrome de Stevens-Johnson ont également été rapportés dans de très rares cas.

Des cas de toxicité neurologique, tels que troubles de la conscience et coma, ont été rapportés (voir sections 4.4 et 4.9).

Les effets secondaires sont liés à la densité parasitaire et sont dans la plupart des cas légers et transitoires. Leur sévérité peut toutefois être accrue chez les patients infestés par plusieurs parasites, en particulier, en cas d'infestation à *Loa loa*.

De rares cas d'encéphalopathie sévère et potentiellement fatale ont été décrits après l'administration d'ivermectine, en particulier chez les patients également fortement infestés par *Loa loa*. Chez ces patients, les effets indésirables suivants ont également été rapportés : douleurs au niveau du cou et du dos, hyperémie oculaire, hémorragie sous conjonctivale, dyspnée, incontinence urinaire et/ou fécale, difficultés à se tenir debout/à marcher, modifications de l'état mental, confusion, léthargie, stupeur ou coma (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients recevant de l'ivermectine pour le traitement d'une strongyloïdose : asthénie, douleurs abdominales, anorexie, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, étourdissements, somnolence, vertiges, tremblements, hyperéosinophilie transitoire, leucopénie/anémie et augmentation du taux d'ALAT/de phosphatases alcalines. Lors du traitement de la filariose à *Wuchereria bancrofti*, l'intensité des effets indésirables ne semble pas dépendre de la dose d'ivermectine, mais plutôt être associée au taux sanguin de microfilaires. Les effets indésirables suivants ont été décrits : fièvre, céphalées, asthénie, sensation de faiblesse, myalgies, arthralgies, douleurs diffuses, troubles digestifs tels que anorexie, nausées, douleurs abdominales et épigastriques, toux, sensation de gêne respiratoire, maux de gorge, hypotension orthostatique, frissons, vertiges, transpiration abondante, douleur ou sensation de gêne au niveau des testicules.

Suite à l'administration d'ivermectine chez des patients infestés par *Onchocerca volvulus*, les réactions d'hypersensibilité associées à la mort des microfilaires sont des réactions de type Mazzotti : prurit, éruption urticaire, conjonctivite, arthralgies, myalgies (y compris myalgies abdominales), fièvre, œdème, lymphadénite, adénopathies, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension orthostatique, vertiges, tachycardie, asthénie, céphalées. Ces symptômes ont rarement été sévères. Quelques cas d'exacerbation d'asthme ont été décrits. Chez ces patients, une sensation anormale dans les yeux, un œdème de la paupière, une uvéite antérieure, une conjonctivite, une limbite, une kératite et une chorioretinite ou choroïdite ont également été décrits. Ces manifestations, potentiellement attribuables à la maladie en elle-même, ont également été décrites occasionnellement après le traitement. Elles ont rarement été sévères et ont généralement disparu sans traitement corticoïde.

La survenue d'une hémorragie conjonctivale a été rapportée chez des patients atteints d'onchocercose. Des observations d'expulsion d'ascaris adultes ont été décrites à la suite de la prise d'ivermectine.

Chez les patients atteints de gale, une exacerbation transitoire du prurit peut être observée en début de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté :

En Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be

Au Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Il est important de respecter les doses conseillées. Des cas de troubles de la conscience et de coma dus à un surdosage d'ivermectine ont été rapportés. Lors d'intoxication accidentelle par des doses inconnues de produits destinés à l'usage vétérinaire (par voie orale, injectable ou cutanée), les symptômes décrits ont été les suivants : éruption cutanée, dermite de contact, œdème, céphalées, vertiges, asthénie, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales. D'autres effets ont également été observés, notamment convulsions, ataxie, dyspnée, paresthésie et urticaire.

Conduite à tenir en cas d'intoxication accidentelle :

- traitement symptomatique et surveillance en milieu médicalisé avec remplissage vasculaire et traitement hypertenseur, si nécessaire. Malgré l'absence d'étude spécifique, il est recommandé d'éviter l'association d'agonistes GABA dans le traitement des intoxications accidentelles dues à l'ivermectine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anthelminthiques, Code ATC : P02CF01.

L'ivermectine est un dérivé des avermectines isolées à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis*. Elle se lie sélectivement et avec une grande affinité aux canaux chlorures glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Sa fixation sur ces canaux favorise une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures, entraînant une hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire. Cela entraîne une paralysie neuromusculaire pouvant entraîner la mort de certains parasites.

L'ivermectine interagit également avec d'autres canaux chlorures ligand-dépendants tels que celui impliquant le neuromédiateur GABA (acide gamma-amino-butyrique).

Les mammifères ne possèdent pas de canaux chlorure glutamate-dépendants. Les avermectines ne présentent qu'une faible affinité pour les autres canaux chlorures ligand-dépendants chez les mammifères. Elles ne passent pas facilement la barrière hémato-encéphalique chez les gens.

Des études cliniques réalisées en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud, aux Caraïbes et en Polynésie révèlent une réduction (à moins de 1 %) de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* dans la semaine suivant l'administration d'une dose d'ivermectine d'au moins 100 µg/kg par voie orale. Ces études ont montré que l'ampleur et la durée de l'effet du traitement dépendaient de la dose.

En traitant la microfilarémie chez l'homme (seul réservoir parasitaire de *Wuchereria bancrofti*), l'administration d'un traitement de masse apparaît utile pour limiter la transmission de *Wuchereria bancrofti* par les insectes vecteurs et interrompre la chaîne épidémiologique.

Le traitement par une dose unique d'ivermectine de 200 microgrammes par kg de poids corporel s'est avéré efficace et bien toléré chez les patients présentant une immunité normale et chez qui l'infestation par *Strongyloides stercoralis* est limitée au tube digestif.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le pic de concentration plasmatique moyen du composé principal (H2B1a) observé environ 4 heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de 12 mg d'ivermectine en comprimé est de 46,6 (\pm 21,9) ng/ml.

La concentration plasmatique augmente avec l'accroissement des doses de façon globalement proportionnelle. L'ivermectine est absorbée et métabolisée dans le corps humain. L'ivermectine et/ou ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans les fèces, tandis que moins de 1 % de la dose administrée est excrété dans les urines. Une étude *in vitro* réalisée sur des microsomes hépatiques humains suggère que le cytochrome P450 3A4 serait le principal isoforme impliqué dans le métabolisme hépatique de l'ivermectine. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique de l'ivermectine est d'environ 12 heures et celle des métabolites d'environ 3 jours.

Les études précliniques suggèrent que l'ivermectine utilisée aux doses orales thérapeutiques n'inhibe pas de façon significative le CYP3A4 (IC₅₀ = 50 μ m), ni les autres enzymes du CYP (2D6, 2C9, IA2 and 2E1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité en dose unique menées chez l'animal ont révélé une toxicité sur le système nerveux central. Elle s'est manifestée par l'apparition d'une mydriase, de tremblements et d'une ataxie à des doses élevées chez plusieurs espèces (souris, rats et chiens), ainsi que par des vomissements et une mydriase chez les singes. Après l'administration de doses répétées d'ivermectine proches ou égales aux doses maternotoxiques, des anomalies fœtales (fente palatine) ont été observées chez plusieurs espèces animales (souris, rats, lapins). D'après ces études, il est difficile d'évaluer le risque associé à l'administration d'une dose unique faible. L'ivermectine n'était pas génotoxique *in vitro*, mais les données *in vivo* sur la génotoxicité et la cancérogénicité font défaut.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E 460)
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Butylhydroxyanisole (E 320)
Stéarate de magnésium (E 470b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes aluminium/aluminium de 4, 8, 10, 12, 16 ou 20 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SUBSTIPHARM

24 rue Erlanger

75016 PARIS

France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE593706

LU : 2022020044

- 0924158: 1*4 comprimés
- 0924161: 1*8 comprimés
- 0924175: 1*10 comprimés
- 0924189: 1*12 comprimés
- 0924192: 1*16 comprimés
- 0924208: 1*20 comprimés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25/04/2018

Date de renouvellement de l'autorisation : 08/09/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour: 05/2023

Date d'approbation: 08/2023