ANSM - Mis à jour le : 14/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IVERMECTINE SANDOZ 3 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ivermectine ..... 3 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés ronds, blancs ou presque blancs, plats et chanfreinés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de la strongyloïdose (anguillulose) gastro-intestinale.

- Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti*.

- Traitement de la gale sarcoptique humaine. Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du traitement dit « d'épreuve » devant un prurit n'est pas justifiée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'anguillulose gastro-intestinale

La posologie recommandée est de 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale.

A titre indicatif, la dose en fonction du poids est :

POIDS CORPOREL (kg)	DOSE (en 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 d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale tous les 6 mois.

Dans les zones d'endémie où le traitement ne peut être administré qu'une fois tous les 12 mois, la posologie recommandée est de 300 à 400 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel pour maintenir une suppression suffisante de la microfilarémie chez les sujets traités.

A titre indicatif, la dose en fonction du poids est :

POIDS CORPOREL (kg)	**DOSE administrée tous les 6 mois (nombre de comprimés à 3 mg)**	**DOSE administrée 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 posologie pour une administration dans les campagnes de traitement de masse, peut être déterminée par la taille des patients, comme suit :

TAILLE (en cm)	**DOSE administrée tous les 6 mois (nombre de comprimés à 3 mg)**	**DOSE administrée 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 de 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale.

Gale commune

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

L'administration d'une deuxième dose 2 semaines après la dose initiale ne doit être envisagée que :

- s'il apparaît de nouvelles lésions spécifiques,
- si l'examen parasitologique est positif à cette date.

Gale profuse et gale croûteuse

Dans ces formes avec de très nombreux parasites, une deuxième dose d'ivermectine et/ou l'association à un traitement topique peuvent être nécessaires dans les 8 à 15 jours pour obtenir la guérison.

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

Mode d’administration

Voie orale.

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

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

La dose peut être prise à tout moment de la journée, mais il conviendra de veiller à ce qu'il ne soit pas pris de nourriture pendant les 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 les modalités d'emploi de l'ivermectine dans le traitement de l'anguillulose chez les sujets immunodéficients n'ont pas été établies par des études cliniques adaptées. Des cas rapportés évoquent la persistance d'un risque d'infestation massive après une dose unique d'ivermectine en particulier chez ce type de patients.

L'ivermectine ne constitue pas une chimioprophylaxie préventive de l'infestation par les filaires ou les anguillules ; aucune donnée ne démontre l'efficacité de l'ivermectine soit pour tuer soit pour prévenir la maturation des larves infestantes chez l'homme.

Il n'a pas été mis en évidence d'activité macrofilaricide de l'ivermectine sur les formes adultes d'aucune espèce de filaires.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet bénéfique de l'administration de l'ivermectine sur le syndrome d'éosinophilie pulmonaire tropicale, ni sur les lymphangites ou les lymphadénites observées lors de l'infestation par des filaires.

L'intensité et la sévérité des effets indésirables après administration d'ivermectine semblent corrélées à l'importance de la charge sanguine en microfilaires avant traitement. En cas de co-infection par *Loa loa*, le taux de microfilaires présentes dans le sang est le plus souvent élevé ce qui prédispose les sujets traités à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables graves.

Des troubles neurologiques centraux (encéphalopathies) ont rarement été décrits chez des sujets traités par ivermectine et porteurs d'une forte microfilarémie à *Loa loa*. Par conséquent, dans les zones d'endémie à *Loa loa*, des précautions particulières devront être adoptées avant traitement par ivermectine (voir rubrique 4.8).

Une toxicité neurologique, y compris une diminution du niveau de conscience et un coma, a également été rapportée chez des patients traités par ivermectine en l’absence d’infection par *Loa loa*. Ces événements se sont généralement résolus avec des soins de support et l’arrêt de l’ivermectine (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Dans les campagnes de traitement de masse de la filariose à *Wuchereria bancrofti*, menées en Afrique, il est recommandé de ne pas associer le citrate de diéthylcarbamazine (DEC) à l'ivermectine. L'existence fréquente d'une coendémie à d'autres microfilaires telles que *Loa loa* peut être à l'origine de l'existence de fortes microfilarémies chez les sujets infestés.

L'exposition systémique à la diéthylcarbamazine (DEC) de tels patients entraînerait la survenue d'événements indésirables graves liés à l'effet microfilaricide rapide et massif de ce médicament.

Il a été décrit à la suite de l'administration de médicaments ayant une action microfilaricide rapide, tels que le citrate de diéthylcarbamazine (DEC), chez les patients atteints d'onchocercose, la survenue de réactions cutanées et/ou systémiques de sévérité variable (réactions de Mazzotti) ainsi que des réactions oculaires. Il est probable que ces manifestations soient liées à un processus inflammatoire déclenché à la suite de la mort des microfilaires et de la libération de produits de dégradation. Ces réactions peuvent également être observées chez les patients traités pour l'onchocercose lors des premières cures d'ivermectine.

Les patients présentant une dermatite onchocerquienne hyperréactive ou « Sowda » (observée en particulier au Yémen) semblent développer plus fréquemment des réactions cutanées sévères (œdème, aggravation de la dermatite, etc.) après un traitement microfilaricide.

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 avec des 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 cutanée sévère telle 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

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants pesant 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 de traitement de masse de l'onchocercose, les données sur un nombre limité de femmes enceintes (environ 300) n'ont pas révélé d'effets délétères tels que : anomalies congénitales, avortements spontanés, mort-nés et mortalité infantile qui pourraient être liés au traitement par l'ivermectine pendant le premier trimestre de la grossesse.

A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques disponibles.

Des études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3) ; cependant, la valeur prédictive pour l'homme de ces observations n'est pas établie.

L'ivermectine ne doit être utilisée que si nécessaire.

Allaitement

Moins de 2 pour cent de la dose d'ivermectine administrée apparaît dans le lait maternel.

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants nouveau-nés. L'ivermectine ne sera donnée aux mères allaitantes que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel

encouru par le nourrisson.

Le traitement des mères qui ont l'intention d'allaiter leur enfant ne sera donné qu'une semaine après la naissance de l'enfant.

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

L'effet de ce médicament sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été étudié. La possibilité chez certains patients d'effets secondaires tels que étourdissements, somnolence, vertiges et tremblements pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines, n'est pas exclue (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires sont liés à la densité parasitaire et sont dans la plupart des cas légers et transitoires, mais leur incidence et gravité peuvent être majorées chez les sujets polyparasités, en particulier, en cas d'infestation à *Loa loa*.

Rarement, des cas d'encéphalopathie grave ayant pu entraîner la mort ont été décrits après administration d'ivermectine, en particulier chez les sujets également fortement infestés par *Loa loa*.

Lors des traitements de la filariose à *Wuchereria bancrofti*, l'intensité des effets indésirables ne semble pas dépendre de la dose d'ivermectine administrée mais est corrélée à la charge en microfilaires sanguines.

A la suite de l'administration d'ivermectine chez des sujets infestés par *Onchocerca volvulus*, les réactions d'hypersensibilité observées résultant de la mort des microfilaires font partie des réactions de type Mazzotti : prurit, éruption urticarienne, conjonctivite, arthralgies, myalgies (y compris myalgies abdominales), fièvre, œdème, lymphadénite, adénopathies, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension orthostatique, vertige, tachycardie, asthénie, céphalées. Ces symptômes ont rarement été sévères. Quelques cas d'exacerbation d'asthme ont été décrits. Chez ces sujets, il a également été décrit une sensation anormale dans les yeux, un œdème de la paupière, une uvéite antérieure, une conjonctivite, une limbite, une kératite et une choriorétinite ou une choroïdite. Ces manifestations qui peuvent être dues à l'affection elle-même, ont également été décrites occasionnellement après traitement. Elles ont rarement été sévères et ont généralement disparu sans traitement corticoïde.

Des observations d'expulsion d'ascaris adultes ont été décrites à la suite de la prise d'ivermectine.

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

Liste tabulée des effets indésirables

Tableau 1 : Effets indésirables chez les patients recevant IVERMECTINE SANDOZ

Classe de systèmes d'organes/MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Eosinophilie transitoire, leucopénie/anémie[1]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Anorexie[1, 2]

Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Modification de l'état mental[3]
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Encéphalopathies[3], diminution du niveau de conscience, somnolence[1], vertiges[1, 2], tremblements[1], étourdissements[1], hypotension orthostatique[2], coma, confusion[3], stupeur[3], maux de tête[2], léthargie[3], difficultés à se tenir debout[3]
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Hyperémie oculaire[3], hémorragie conjonctivale[3, 4]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Toux[2], maux de gorge[2], dyspnée[2, 3]
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Douleurs abdominales[1, 2], constipation[1], diarrhée[1], vomissements[1], nausées[1, 2], douleurs épigastriques[2], incontinence anale[3]
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Hépatite aigüe, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquence indéterminée	Myalgies[2], arthralgies[2], douleurs dorsales[3], douleurs cervicales[3]
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Incontinence urinaire[3], hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Douleur au niveau des testicules[2], gêne au niveau des testicules[2]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Fièvre[2], frissons[2], sueurs diffuses[2], asthénie[1, 2], douleurs diffuses[2], difficultés à marcher[3]
Investigations	Fréquence indéterminée	Elévation des enzymes hépatiques, augmentation de l'alanine aminotransférase [1], augmentation des phosphatases alcalines[1]

[1]Dans le traitement de la strongyloïdose

[2]Dans le traitement de la filariose causée par *Wuchereria bancrofti*

[3]Dans le traitement des patients fortement infestés par *Loa loa*

[4]Dans le traitement des patients atteints d'onchocercose

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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Il est important de respecter les doses recommandées. Des cas de diminution du niveau de conscience et de coma ont été rapportés avec un surdosage d'ivermectine.

Lors d'intoxication accidentelle par des doses inconnues de produits destinés à l'usage vétérinaire (par voie orale, injectable, application cutanée), les symptômes décrits ont été : rash, dermite de contact, œdème, céphalées, vertiges, asthénie, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales. D'autres effets indésirables ont également été observés parmi lesquels 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 besoin.

Bien que l'on ne dispose pas d'étude spécifique, il est recommandé d'éviter l'association de médicaments GABA agonistes dans le traitement des intoxications accidentelles dues à l'ivermectine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIHELMINTIQUE, code ATC : P02CF01.

L'ivermectine est un dérivé des avermectines isolées à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis*. Elle présente une affinité importante pour les 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. Il en résulte une paralysie neuromusculaire pouvant entraîner la mort de certains parasites. L'ivermectine interagit également avec d'autres canaux chlorures ligand-dépendants que celui faisant intervenir le neuro-médiateur GABA (acide gamma-amino-butyrique).

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

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 qui suit l'administration d'une dose orale d'ivermectine d'au moins 100 µg/kg. Ces études ont mis en évidence un effet dose-dépendant sur le temps durant lequel se maintient la diminution de la microfilarémie et le pourcentage d'infestation dans les populations traitées.

Une administration en traitement de masse apparaît utile pour limiter la transmission de *Wuchereria bancrofti* par les insectes vecteurs et interrompre la chaîne épidémiologique en traitant l'homme microfilarémique (seul réservoir de parasites pour *Wuchereria bancrofti*).

Le traitement avec une dose unique d'ivermectine de 200 microgrammes par kilogramme de poids corporel s'est montré efficace et bien toléré chez les patients dont l'immunité est normale et chez qui l'infestation par *Strongyloïdes stercoralis* est limitée au tube digestif.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

La concentration plasmatique augmente avec l'accroissement des doses de façon globalement proportionnelle. L'ivermectine est absorbée et métabolisée dans l'organisme humain. L'ivermectine et/ou ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans les fèces alors 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 de 12 heures environ et celle des métabolites est d'environ 3 jours.

Les études précliniques suggèrent que l'ivermectine utilisée aux doses orales thérapeutiques n'inhibe pas de façon significative le CYP3A4 (IC 50 = 50 µM), ni les autres enzymes du CYP : 2D6, 2C9, 1A2 et 2E1.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité en dose unique menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le système nerveux central révélée par l'apparition de mydriase, tremblements et ataxie à des doses élevées chez plusieurs espèces (souris, rats et chiens), ainsi que vomissements et mydriase chez les singes. Après administration de doses répétées d'ivermectine proches ou égales des doses maternotoxiques, des anomalies fœtales (fentes palatines) ont été observées dans plusieurs espèces animales (souris, rats, lapins). A partir de ces études, il est difficile d'évaluer le risque lié à l'administration d'une dose unique faible. Les études menées *in vitro* n'ont pas mis en évidence de génotoxicité. Néanmoins, il n'a pas été réalisé d'étude de génotoxicité ni de carcinogénicité *in vivo*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, butylhydroxyanisole, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC – Aluminium). Boîtes de 1, 4, 10 ou 20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de 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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 301 552 7 1 : 1 comprimé sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC – Aluminium).
- 34009 301 552 8 8 : 4 comprimés sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC – Aluminium).
- 34009 301 552 9 5 : 10 comprimés sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC – Aluminium).
- 34009 301 553 0 1 : 20 comprimés sous plaquette (Polyamide/Aluminium/PVC – Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.