

ivermectina

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido

6 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ivermectina

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 6 mg. Embalagem contendo 2 ou 4 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS OU COM MAIS DE 15 KG

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 6 mg contém:

ivermectina6 mg
excipiente* q.s.p1 com

*butil-hidroxitolueno, celulose microcristalina, dióxido de silício, ácido cítrico, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido pré-gelatinizado e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

Estrongiloidíase intestinal: infecção causada por parasita nematoide *Strongyloides stercoralis*.

Oncocercose: infecção causada por parasita nematoide *Onchocerca volvulus*.

NOTA: a ivermectina não possui atividade contra parasitas *Onchocerca volvulus* adultos. Os parasitas adultos residem em nódulos subcutâneos, frequentemente não palpáveis. A retirada cirúrgica desses nódulos (nodulotomia) pode ser considerada no tratamento de pacientes com oncocercose, já que esse procedimento elimina os parasitas adultos que produzem microfíliarias.

Filariose: infecção causada por parasita *Wuchereria bancrofti*.

Ascaridíase: infecção causada por parasita *Ascaris lumbricoides*.

Escabiose: infestação da pele causada pelo parasita *Sarcoptes scabiei*.

Pediculose: dermatose causada pelo parasita *Pediculus humanus capitis*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estrongiloidíase

A estrongiloidíase é uma infecção parasitária que pode desenvolver quadros clínicos graves e que, além do comprometimento intestinal, pode causar lesões cutâneas, broncopulmonares, hepáticas, biliares, miocárdicas e mesentéricas.

A eficácia da ivermectina no tratamento da estrongiloidíase tem sido demonstrada em vários estudos¹⁻³.

Marty et al⁴ demonstraram eficácia superior da ivermectina em comparação com o albendazol no tratamento da estrongiloidíase e Torres et al⁵ demonstraram a eficácia da ivermectina no tratamento da estrongiloidíase em pacientes imunodeprimidos.

Oncocercose

A oncocercose é uma filariose que compromete a pele e o aparelho visual, causada por *Onchocerca volvulus*. É transmitida através de um vetor, o díptero simulídeo, conhecido popularmente como “pium” ou “borrachudo”.

A eficácia da ivermectina no tratamento da oncocercose tem sido demonstrada em vários estudos⁶⁻¹¹, já tendo sido demonstrado que a ivermectina tem maior eficácia que a dietilcarbamazina no tratamento da oncocercose¹².

Filariose

A filariose linfática humana, conhecida também como elefantíase no Brasil, é causada pelo helminto *Wuchereria bancrofti* e transmitida por mosquitos do gênero *Culex*, nos quais as microfíliarias se desenvolvem e atingem o estágio infectante. Os vermes adultos vivem nos linfonodos e vasos linfáticos, e as microfíliarias são encontradas no sangue periférico. No tratamento e controle da disseminação da filariose, a dietilcarbamazina apresenta resultados relativamente fracos, associados ao elevado índice de reações adversas em relação à ivermectina.

A eficácia da ivermectina no tratamento da filariose tem sido demonstrada por vários estudos¹³⁻¹⁸.

Ascaridíase

A ascaridíase é causada por um parasita helmíntico denominado *Ascaris lumbricoides*. A prevalência desta doença dá-se em regiões de ambiente quente com condições sanitárias precárias em que os parasitas se encontram presentes e, em casos de contaminação de alimentos e fontes de água.

A eficácia da ivermectina no tratamento da ascaridíase tem sido demonstrada por diversos estudos^{1,3,4,19,20,39,40}.

Escabiose

A escabiose ou sarna humana é uma dermatose de alta incidência no Brasil, produzida pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*. A sarna crostosa ou norueguesa tem tido um aumento de incidência, principalmente em pacientes imunodeprimidos.

A eficácia da ivermectina via oral no tratamento da escabiose foi demonstrada em vários estudos²³⁻²⁶.

Atualmente existe consenso na literatura científica sobre a importância da ivermectina no tratamento da escabiose²⁶⁻²⁸. Além disso, também foi demonstrada a eficácia da ivermectina via oral no tratamento da escabiose em imunodeprimidos²⁹ e durante a ocorrência de surtos em instituições²⁷.

A eficácia da ivermectina no tratamento da sarna norueguesa ou crostosa também foi demonstrada por diversos estudos³⁰⁻³⁴.

Pediculose

A pediculose é uma dermatose de alta incidência no Brasil, produzida pelo *Pediculus humanus capitis*, que pode ser tratada com dose única de ivermectina, cuja administração por via oral apresenta vantagens em relação aos tratamentos tópicos alternativos.

A eficácia da ivermectina via oral no tratamento da pediculose, incluindo os casos resistentes, foi demonstrada em vários estudos³⁵⁻⁴⁰.

Referências bibliográficas

- 1- NAQUIRA, C.; JIMENEZ, G.; GUERRA, J. G.; et al. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminthes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 40, n. 3, p.304-309, 1989.
- 2- DATRY, A.; HILMARSDOTTIR, I.; MAYORGA-SAGASTUME, R.; et al. Treatment of *Stroglyoides srtercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Transactions of the Royal Society of Tropical medicine and Hygiene*, v. 88, p. 344-345, 1994.
- 3- HUGGINS, D.; MEDEIROS, L.B.; TAVARES, E.; et al. Tratamento da estrogiloidíase humana e outras parasitoses intestinais com dose única de ivermectina. *Pediatr Mod*, v. 58, p. 168-170, 2001.
- 4- MARTY, H.; HAJI, H. J.; SAVIOLI, L.; et al. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Stroglyoides stercolaris* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 55, n. 5, p. 447-481, 1996.
- 5- TORRES, J.R.; ISTURIZ, R.; MURILLO, J.; et al. Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS. *Clin Infect Dis*, v. 17, p. 900-902, 1993.
- 6- AZIZ, M.A.; DIALLO, S.; DEOP, I.M.; et al. Efficacy and tolerance of ivermectine in human onchocerciasis. *Lancet*, v. 2, n. 8291, p. 171-173, 1982.
- 7- COULAUD, J.P.; LARIVIERI, M.; GERVAIS, M.C.; et al. Treatment of human onchocerciasis with ivermectin. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, v. 76, n. 5, p. 681-8, 1983.
- 8- AWADZI, K.; DADZIE, K. Y.; SHULZ-KEY, H.; et al. The chemotherapy of onchocerciasis X. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 79, p. 63-78, 1985.
- 9- DE SOLE, G. et al. Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 67, n. 6, p. 707-719, 1989.
- 10- PACQUE, M.C. et al. Community-based treatment of onchocerciasis with ivermectin: acceptability and early adverse reactions. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 67, n. 6, p. 721-730, 1989.
- 11- NEWLAND, H.S.; WHITE, A. T.; GREENE, B. M.; et al. Effect of single-dose ivermectin therapy of human *Onchocerca volvulus* infection with onchocercal ocular involvement. *British Journal of Ophthalmology*, v. 72, p. 561-569, 1988.
- 12- GREENE, B. M.; TAYLOR, H. R.; CUPP, E. W.; et al. Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *The New England Journal of Medicine*, v. 313, n. 3, p. 133-138, 1985.
- 13- DREYER, G.; ADDISS, D.; NOROES, J.; et al. Ultrasonographic assessment of the adulticidal efficacy of repeat high-dose ivermectin in bancroftian filariasis. *Tropical Medicine and International Health*, v. 1, n.4, p. 427-432, 1996.
- 14- DREYER, G.; COUTINHO, A.; MIRANDA, D.; et al. Treatment of bancroftian filariasis in Recife, Brazil: a two-year comparative study of the efficacy of single treatments with ivermectin or diethylcarbamazine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 89, p. 98-102, 1995.

- 15- DREYER, G.; ADDISS, D.; SANTOS, A.; et al. Direct assessment in vivo of the efficacy of combined single-dose ivermectin and diethylcarbamazine against adult *Wuchereria bancrofti*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 92, p. 219-222, 1998.
- 16- DREYER, G.; NOROES, J.; AMARAL, F.; et al. Direct assessment of the adulticidal efficacy of a single dose of ivermectin in bancroftian filariasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 89, p. 441-443, 1995.
- 17- DIALLO, S.; AZIZ, M.A.; NDIR, O.; et al. Dose ranging study of ivermectin in treatment of filariasis due to *Wuchereria bancrofti*. Lancet, v. 1, n. 8540, p. 1030, 1987.
- 18- ROUX, J.; PEROLAT P; CARTEL SL; et al. A study of ivermectin in the treatment of lymphatic filariasis due to *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* in French Polynesia. Bull Soc Pathol Exot Filiales, v. 82, n. 1, p. 72-81, 1989.
- 19- WHITWORTH, J.A.G.; MORGAN, D.; MAUDE, G.H.; et al. A field study of the effect of ivermectin on intestinal helminthes in man. Trans Royal Soc Trop Med Hyg, v. 85, p. 232-234, 1991.
- 20- BELIZÁRIO, V.Y.; AMARILLO, M.E.; LEON, W.U.; et al. A comparison of the efficacy of single doses of albendazole, ivermectin and diethylcarbamazine alone or in combinations against *Ascaris* and *Trichuris spp.* Bull W Health Org, v. 81, p. 35-42, 2003.
- 21- OTTESEN, E.A.; CAMPBELL, W.C. Ivermectin in human medicine. J Antimicrob Chemoter, v. 34, n. 2, p. 195-203, 1994.
- 22- HEUKELBACH J; WINTER, B.; WILCKE, T.; et al. Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiasis and parasitic skin diseases in a severely affected population. Bulletin of the World Health Organization, v. 82, n. 8, p. 563-571, 2004.
- 23- MACOTELA-RUIZ, E.; PEÑA-GONZALEZ, G. Tratamiento de la escabiosis con ivermectina por via oral. Gaceta Medica de México, v. 129, n. 3, p. 301-205, 1993.
- 24- MARTY, P.; GARI-TOUSSAINT, M.; LE FICHOUX, Y.; et al. Efficacy of ivermectin treatment of an epidemic of sarcoptic scabies. Annuals of tropical Medicine and Parasitology, v. 88, n. 4, p. 453, 1994.
- 25- DOORMISHEV, A.L.; DOORMISHEV, L.A.; SCHWARTZ, R.A. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. Int J Dermatol, v. 44, p. 981-988, 2005.
- 26- CONTI DIAZ, J.A. et al. Treatment of human scabies with oral ivermectin. Sao Paulo: Rev Inst Trp, v.41, p. 259-261, 1999.
- 27- LEPPARD, B.; et al. The use of ivermectin in controlling an outbreak on scabies in a prison. Br J Dermatol, v. 143, p. 520-523, 2000.
- 28- VAIDHYANATHAM, U. Review of ivermectin in scabies. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, v. 5, p. 496-504, 2001.
- 29- MEINKING, T. L.; TAPLIN, D.; HERMIDA, J. L.; et al. The treatment of scabies with ivermectin. The New England Journal of Medicine, v. 333, p. 26-30, 1995
- 30- AUBIN, F.; HUMBERT, P. Ivermectin for crusted (Norwegian) scabies. The New England Journal of Medicine, p. 812, 1995.
- 31- DEL GIUDICE, P.; CARLES, M.; COUPPIE, P.; et al. Successful treatment of crusted (Norwegian) scabies with ivermectin in two patients with human immunodeficiency virus infection. British Journal of Dermatology, v. 135, p. 489-504, 1996.
- 32- CORDOLIANI, F.; VASSEUR, E.; BACCARD, M.; et al. Ivermectin-responsive crusted scabies in HTLV1 carrier. Dermatology, v. 132, n. 4, p. 351-352, 1996.
- 33- DOORMISHEV, A. L.; SERAFIMOVA, D. K.; DOORMISHEV, L. A.; et al. Crusted scabies of the scalp in dermatomyositis patients: three cases treated with oral ivermectin. International Journal of Dermatology, v. 37, p. 231-234, 1998.
- 34- LARRALDE, M.; MIJELSHON, L. M.; GONZALEZ, A.; et al. Ivermectin-responsive crusted scabies in four patients. Pediatric Dermatology, v. 16, n. 1, p. 69-70, 1999.
- 35- DUNNE, C. L.; MALONE, C. J.; WHITWORTH, J. A. G. A field of the effects of ivermectin on ectoparasites of man. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 85, p. 550-551, 1991.
- 36- BELL, T. A. Treatment of *Pediculus humanus* var. *capitis* infestation in Cowlitz County, Washington, with ivermectin and the LiceMeister® comb. The Pediatric Infectious Disease Journal, v. 17, n. 10, p. 923-924, 1998.
- 37- BURKHART, C. G.; BURKHART, C. N.; BURKHART, K. M. An assessment of topical and oral prescription and over-the-counter treatments for head lice. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 38 (6 Part 1), p. 979-982, 1998.
- 38- BARBARA, L. et al. Head Lice. Pediatrics, v. 110, n. 3, p. 638-643, 2002.
- 39- FOUCAULT, C.; RANQUE, S.; BADIAGE, S.; et al. Oral ivermectin in the treatment of body lice. J Infect Dis, v. 193, p. 474-476, 2006.
- 40- GLAZIOU, P.; NYGUYEN, L.N.; MOULIA-PELAT, J.P.; et al. Efficacy of ivermectin for the treatment of head lice (pediculosis capitis). Trop. Med Parasitol, v. 45, p. 253-254, 1994.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A ivermectina é um antiparasitário de amplo espectro, derivado das avermectinas, uma classe isolada de produtos de fermentação do *Streptomyces avermitilis*.

A ivermectina é uma mistura que contém no mínimo 90% de 5-O-dimetil-22,23-diidroavermectina A1a e menos de 10% de 5-O-dimetil-25-di (1-metilpropil) -22,23-diidro-25-(1-metiletil) avermectina A1a, geralmente conhecidos como 22,23 diidroavermectina B1a e B1b ou H2B1a e H2B1b, respectivamente.

Farmacodinâmica

A ivermectina imobiliza os vermes induzindo uma paralisia tônica da musculatura.

A paralisia é mediada pela potencialização e/ou ativação direta dos canais de Cl⁻ sensíveis às avermectinas, controlados pelo glutamato. Esses canais estão presentes somente nos nervos e células musculares dos invertebrados e uma vez potencializados, acarretam um aumento da permeabilidade da membrana celular aos íons cloreto, com hiperpolarização dos nervos ou células musculares, resultando em paralisia e morte do parasita. Os compostos desta classe podem também interagir com canais de Cl⁻ mediados por outros neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA).

Os canais de Cl⁻ controlados pelo glutamato provavelmente servem como um dos locais de ação da ivermectina também nos insetos e crustáceos. A falta de receptores com alta afinidade para as avermectinas em cestódeos e trematódeos pode explicar porque estes helmintos não são sensíveis à ivermectina. Nos casos de infestações por *Onchocerca*, a ivermectina afeta as larvas em desenvolvimento e bloqueia a saída das microfilárias do útero dos vermes fêmeas adultos. Sua atividade contra *Strongyloides stercoralis* é limitada aos estágios intestinais. A atividade seletiva dos compostos desta classe pode ser atribuída ao fato de que nos mamíferos, os canais iônicos mediados pelo GABA só estão presentes no cérebro e a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica em situações normais; além disso, os nervos e as células musculares dos mamíferos não apresentam canais de Cl⁻ controlados por glutamato.

Farmacocinética

Após a administração oral da ivermectina, as concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose. A concentração plasmática máxima é atingida em aproximadamente quatro horas após a ingestão. A meia-vida plasmática é de 22 a 28 horas nos adultos, e o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 47 litros. A metabolização é hepática e a maior concentração tissular é encontrada no fígado e no tecido adiposo. Níveis extremamente baixos são encontrados no cérebro, apesar da lipossolubilidade da droga. Isto se deve ao fato de a ivermectina não atravessar a barreira hematoencefálica dos mamíferos em situações normais.

A ivermectina e/ou os seus metabólitos são excretados quase exclusivamente nas fezes em um período estimado de 12 dias, sendo que menos de 1% da dose administrada é excretada na urina na forma conjugada ou inalterada. Os efeitos da alimentação na disponibilidade sistêmica da ivermectina não foram estudados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à ivermectina ou aos demais componentes deste medicamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central que possam afetar a barreira hematoencefálica, devido aos seus efeitos nos receptores GABA-érgicos do cérebro.

O uso concomitante deste medicamento com fármacos potencializadores da atividade GABA tais como barbituratos, benzodiazepínicos, ácido valproico e oxibato de sódio não é recomendado, uma vez que a ivermectina pode interagir com os receptores GABA no Sistema Nervoso Central.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Após o tratamento com drogas microfilaricidas, os pacientes com oncodermatite hiperreativa (*sowda*) podem apresentar maior probabilidade que outros de sofrer reações adversas severas, especialmente edemas e agravamento da oncodermatite.

Estrongiloidíase: o paciente deve ser lembrado da necessidade de submeter-se a exames de fezes repetidos para comprovar a ausência do parasita *Strongyloides stercoralis*.

Oncocercose: o paciente deve ser lembrado de que o tratamento com ivermectina não elimina os parasitas *Onchocerca* adultos e, portanto, normalmente é necessário repetir o acompanhamento, podendo ser requisitado um novo tratamento.

Filariose: o paciente deve ser advertido de que a medicação elimina apenas as microfilárias e, portanto, não haverá reversão das alterações clínicas já existentes decorrentes dos parasitas adultos.

Ascariíase: o paciente deve ser lembrado da necessidade de submeter-se a exames de fezes para acompanhamento e certificação de cura.

Pediculose e Escabiose: o paciente deverá ser reavaliado no intervalo de 1 a 2 semanas para certificar-se da cura. Nesses casos também devem ser tratados os contactantes infestados.

Dados históricos demonstram que as drogas microfilaricidas como citrato de dietilcarbamazina (DEC), podem causar reações cutâneas e/ou sistêmicas de variada gravidade (reações de Mazzotti) e reações oftálmicas em pacientes com oncocercose. Essas reações provavelmente se devem a respostas alérgicas e inflamatórias à morte das microfilárias. Pacientes com oncocercose tratados com a ivermectina podem sofrer essas reações, além de possíveis reações adversas relacionadas com a própria droga (vide “Reações Adversas, Oncocercose”).

O tratamento de severas reações de Mazzotti não foi submetido a estudos clínicos controlados. Hidratação oral, repouso, soluções salinas intravenosas e/ou corticosteroides parenterais foram usados no tratamento da hipotensão postural. Anti-histamínicos e/ou ácido acetilsalicílico foram usados na maioria dos casos leves a moderados.

Estrongiloidíase em hospedeiros imunocomprometidos: em pacientes imunocomprometidos (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de estrongiloidíase intestinal, pode ser necessário repetir a terapia. Estudos clínicos adequados e bem controlados não foram conduzidos nesses pacientes para a determinação da dosagem ótima. Vários tratamentos, com intervalos de duas semanas, podem ser necessários e a cura pode não ser conseguida. O controle de estrongiloidíase não intestinal nesses pacientes é difícil e pode ser útil a terapia supressiva, isto é, uma vez por mês.

Sarna crostosa em hospedeiros imunocomprometidos: em pacientes imunocomprometidos (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de sarna crostosa, pode ser necessário repetir a terapia.

Uso em idosos: as recomendações para pacientes idosos são semelhantes às destinadas aos pacientes adultos.

Uso em crianças: como ainda não se dispõe de dados clínicos suficientes referentes ao tratamento de crianças menores de 5 anos ou com menos de 15 kg, o uso deste medicamento por pacientes desta faixa etária não deve ser realizado. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.

Gravidez: não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A ivermectina está enquadrada na categoria de risco C.

Amamentação: a ivermectina é excretada no leite materno em baixas concentrações. O tratamento de mães que planejam amamentar somente deve ser feito quando o risco de retardar o tratamento da mãe superar o possível risco para o lactente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Carcinogenicidade, mutagenicidade e teratogenicidade: não foram realizados estudos em longo prazo com animais para avaliar o potencial carcinogênico da ivermectina. A ivermectina não evidenciou sinais de genotoxicidade no ensaio de Ames para verificação de mutagenicidade microbiana in vitro com *Salmonella typhimurium*, variedades TA1535, TA1537, TA98 e TA100, com e sem ativação de sistema enzimático de fígado de rato, bem como em ensaios de citotoxicidade e mutagenicidade empregando linfoma de camundongo linhagem L5178Y e em ensaio de síntese de DNA com fibroblastos humanos.

A ivermectina demonstrou ser teratogênica em camundongos, ratos e coelhos quando administrada em doses repetidas de 0,2; 8,1 e 4,5 vezes a dose máxima recomendada para humanos, respectivamente (baseada em

mg/m²/dia). A teratogenicidade foi caracterizada nas três espécies testadas por fissuras palatinas. Observou-se também deformação das patas dianteiras em coelhos. Esses efeitos foram obtidos somente com doses iguais ou próximas aos níveis tóxicos para as fêmeas prenhes. Portanto, a ivermectina não parece ser seletivamente tóxica para o feto em desenvolvimento. A ivermectina não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos em estudos com doses repetidas de até três vezes a dose máxima recomendada para humanos, de 200 mcg/kg (baseada em mg/m²/dia).

O uso em pacientes geriátricos deve ser feito com cautela levando-se em consideração uma maior frequência de comprometimento da função hepática, renal, e/ou cardíaca, outras comorbidades, bem como medicações concomitantes de uso comum nesta população.

O uso concomitante com a varfarina requer monitoramento dos níveis de INR uma vez que estes podem se elevar.

Para evitar futuras infestações por parasitas, orientar o paciente a adotar as seguintes medidas:

- 1) Manter limpas as instalações sanitárias e lavar as mãos após utilizá-las.
- 2) Evitar andar descalço.
- 3) Cortar e manter limpas as unhas.
- 4) Beber água filtrada ou fervida.
- 5) Lavar e cozinhar bem os alimentos.
- 6) Manter os alimentos e depósitos de água cobertos.
- 7) Combater os insetos.
- 8) Lavar as mãos antes das refeições.
- 9) Lavar os utensílios domésticos.
- 10) De forma cuidadosa para se evitar queimaduras, ferver roupas íntimas, de cama e banho (lençóis, fronhas e toalhas) do paciente e trocá-las diariamente. Utensílios e acessórios (escovas de cabelo, pentes, presilhas de cabelo e bonés) devem ser higienizados da mesma forma. Estas medidas se estendem a todos os membros da família.
- 11) Não compartilhar objetos de uso pessoal, tais como pentes e bonés.
- 12) Evitar contato direto com outras pessoas durante o tratamento (infetadas ou não).
- 13) Todas as pessoas da família devem verificar se estão infestadas. Em caso positivo, procurar orientação médica para o correto tratamento simultâneo de todos os infestados para evitar-se a reinfestação cruzada entre os membros da família.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ivermectina deve ser administrada com cautela a pacientes em uso de drogas que deprimem o Sistema Nervoso Central. Há uma potencial interação da ivermectina com os receptores GABA no Sistema Nervoso Central.

Relatórios pós-comercialização demonstraram que aumento o da INR (International Normalized Ratio) foi raramente relatado quando a ivermectina foi coadministrada com varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimidos circulares na cor branca, planos, chanfrados e com sulco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de ivermectina devem ser ingeridos com água.

Estudos mostraram doses entre 150 mcg/kg a 200 mcg/kg por dia, dose única, oral, dependendo do agente etiológico.

Estrongiloidíase – Filariose – Ascaridíase – Escabiose – Pediculose

A dosagem recomendada de ivermectina para o tratamento destas afecções numa única dose oral visa fornecer aproximadamente 200 mcg de ivermectina por kg de peso corporal. Consulte a Tabela 1 para orientar-se em

relação à dosagem. Em geral, não são necessárias outras doses. Contudo, devem ser feitos exames de fezes para acompanhamento (estrongiloidíase) e avaliações clínicas (demais afecções), para verificar a eliminação da infecção (vide “Advertências e Precauções”).

Tabela 1

Orientação de dosagem de ivermectina para estrongiloidíase, filariose, ascaridíase, escabiose e pediculose

PESO CORPORAL (kg)	DOSE ORAL ÚNICA
15 a 24	½ comprimido
25 a 35	1 comprimido
36 a 50	1 ½ comprimidos
51 a 65	2 comprimidos
66 a 79	2 ½ comprimidos
≥ 80	200 mcg/kg

Oncocercose

A dosagem recomendada de ivermectina para o tratamento da oncocercose é uma dose oral única que visa fornecer aproximadamente 150 mcg de ivermectina por quilo de peso corporal. Consulte a Tabela 2 para orientar-se em relação à dosagem. Em campanhas de distribuição em massa, inseridas em programas de tratamento internacional, o intervalo entre doses usado de forma mais comum foi de doze meses. No tratamento individual de pacientes, pode-se reconsiderar uma nova dosagem em intervalos de três meses.

Tabela 2

Orientação de dosagem de ivermectina para a oncocercose

PESO CORPORAL (kg)	DOSE ORAL ÚNICA
15 a 25	½ comprimido
26 a 44	1 comprimido
45 a 64	1 ½ comprimidos
65 a 84	2 comprimidos
≥ 85	150 mcg/kg

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são, em geral, de natureza leve e transitória. Durante o tratamento com ivermectina podem ocorrer raramente as seguintes reações: diarreia e náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos.

Relacionadas ao sistema Nervoso Central podem ocorrer: tontura, sonolência, vertigem e tremor.

As reações epidérmicas incluem: prurido, erupções e urticária.

As reações do tipo Mazzotti e oftálmicas, associadas ao tratamento da oncocercose ou à própria doença, não devem ser esperadas em pacientes com estrongiloidíase tratados com ivermectina (vide “Reações Adversas, Oncocercose”).

Estas reações são de frequência desconhecida.

Oncocercose

As reações de hipersensibilidade resultantes da morte das microfilárias após o tratamento com ivermectina provocam sintomas de reação do tipo Mazzotti: artralgia/sinovite, dor abdominal, aumento e sensibilidade dos nódulos linfáticos, principalmente os nódulos axilares, cervical e inguinal; prurido, edema, erupções, urticária e febre.

Reações oftálmicas durante o tratamento da oncocercose são raras e podem estar ligadas à doença. Estes efeitos secundários após o tratamento com ivermectina, podem ser: sensação de anormalidades nos olhos, edema de pálpebra, uveíte anterior, conjuntivite, limbite, queratite e coriorretinite ou coroidite. Raramente elas podem tornar-se graves ou são associadas com perda de visão e, de forma geral, são resolvidas sem a necessidade de tratamento com corticosteroides.

Estrongiloidíase

Em quatro estudos clínicos envolvendo um total de 109 pacientes que receberam uma ou duas doses de 170 a 200 mcg/kg de ivermectina, as seguintes reações adversas foram relatadas como possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionadas a ivermectina: Reações relacionadas ao corpo como um todo: astenia/ fadiga (0,9%), dor abdominal (0,9%). Reações gastrointestinais: anorexia (0,9%), constipação (0,9%), diarreia (1,8%), náusea (1,8%), vômito (0,9%). Reações relacionadas ao Sistema Nervoso Central: tontura (2,8%), sonolência

(0,9%), vertigem (0,9%), tremor (0,9%). Reações epidérmicas: prurido (2,8%), erupção cutânea (0,9%) e urticária (0,9%). Em estudos comparativos, os pacientes tratados com ivermectina apresentaram mais distensão abdominal e desconforto torácico do que os pacientes tratados com albendazol. No entanto, a ivermectina foi mais bem tolerada do que tiabendazol em estudos comparativos envolvendo 37 pacientes tratados com tiabendazol.

Gerais

As seguintes reações adversas foram relatadas com o uso da droga:

Edema facial e periférico, hipotensão ortostática e taquicardia. Cefaleia e mialgia relacionadas à droga ocorreram em menos de 1% dos pacientes.

Dados de um estudo multicêntrico, realizado dentro do Programa de Controle da Oncocercose, o qual tratou 50.929 pacientes, com dose única de ivermectina, acompanhados por 72 horas pós-tratamento; mostrou 2,4% de reações adversas moderadas e 0,24 % de reações severas (93 casos). As reações severas mais frequentes foram hipotensão postural sintomática e dispnéia severa. Não houve nenhum caso de morte pós-tratamento.

Dentro das reações adversas mais comuns, relatou-se: cefaleia, dor muscular, dispnéia, dores pelo corpo, febre, reações cutâneas, náusea, anorexia, vômitos, edema de face e membros.

Podemos dizer que as reações adversas severas são classificadas nesta população como incomuns ($> 1/1000$ e $\leq 1/100$ casos).

Ref. De Sole G, Remme J, Awadzi Ket al. Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. Bull World Health Organ. 1989;67(6):707-19. PMID: 2633886

Experiência Pós-comercialização:

As seguintes reações adversas foram relatadas:

Oncocercose

Hemorragia conjuntival

Todas as indicações

Hipotensão (principalmente a hipotensão ortostática), exacerbação da asma brônquica, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, convulsões, hepatite, elevação das enzimas hepáticas e elevação da bilirrubina. . Neurotoxicidade incluindo alteração da consciência de gravidade variável (por exemplo, sonolência, estupor e coma), confusão, desorientação e morte.

Alterações em testes de laboratório

Foram relatadas as seguintes anormalidades em testes de laboratório durante os estudos com o medicamento: eosinofilia transitória (3%), elevação das transaminases e aumento da hemoglobina (1%).

Leucopenia e anemia foram verificadas em um paciente.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foi observada letalidade significativa em camundongos e ratos após doses orais únicas de 25 a 50 mg/kg e de 40 a 50 mg/kg de ivermectina, respectivamente. Não foi observada letalidade significativa em cães após doses orais únicas de até 10 mg/kg. Nessas dosagens, observaram-se os seguintes sinais relacionados ao tratamento: ataxia, bradipneia, tremores, ptose, redução de atividade, vômitos e midríase. Na intoxicação acidental ou na exposição significativa a quantidades desconhecidas de formulações veterinárias de ivermectina em humanos, seja por ingestão, inalação, injeção ou exposição de áreas do corpo, os seguintes efeitos adversos foram relatados com maior frequência: erupção cutânea, edema, dor de cabeça, tontura, astenia, náusea, vômito e diarreia. Entre outros efeitos adversos relatados estão convulsões, ataxia, dispnéia, dor abdominal, parestesia, urticária e dermatite de contato. Casos de neurotoxicidade, incluindo alteração da consciência de gravidade variável (por exemplo, sonolência, estupor e coma), confusão, desorientação e morte foram relatadas com a dosagem recomendada e superdosagem de ivermectina.

Massi, D. et al. publicaram um relato de caso na literatura africana em 2017 com paciente que, após dosagem repetida 15 dias após a dosagem de 150 mcg/Kg, apresentou encefalopatia, obnubilação e cegueira bilateral. Em casos de intoxicação acidental, a terapia de apoio, quando indicada, deve incluir a administração parenteral de fluidos e eletrólitos, assistência respiratória (oxigênio e ventilação mecânica, quando necessário) e agentes

hipertensores nos casos de hipotensão clinicamente significativa. Pode ser indicada a indução de vômitos e/ou lavagem gástrica o mais rápido possível, seguida de laxantes e outras medidas anti-envenenamento rotineiras, quando necessário, para evitar a absorção do produto ingerido.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.6773.0661

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Produzido por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Ou

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800-050 06 00



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/04/2023.

bula-prof-276823-LEG-v0

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/12/2020	4608643-20-9	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula	07/05/2015	0398434/15-6	10488 - GENÉRICO - Registro de Medicamento - CLONE	07/12/2020	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos 6 mg: Embalagens com 2 e 4 comprimidos.
27/04/2021	1605571/21-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	Comprimidos 6 mg: Embalagens contendo 2 e 4 comprimidos.
27/01/2022	0345368/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 1. INDICAÇÕES DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de 6 mg. Embalagem contendo 2 ou 4 unidades.
23/06/2023	0643513/23-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR	VP/VPS	Comprimidos 6 mg: Embalagens com 2 e 4 comprimidos.

		Bulário RDC 60/12					DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSAGEM		
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III-DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III-DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos 6 mg: Embalagens com 2 e 4 comprimidos.