

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iverscab 3 mg, compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 3 mg di ivermectina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse rotonde, bianche o quasi bianche, piatte smussate con diametro di 5,5 mm e spessore di 2,1 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento della strongiloidiasi intestinale (anguillulosi).
- Trattamento di sospetta o diagnosticata microfilaremia in pazienti con filariosi linfatica causata da *Wuchereria bancrofti*.
- Trattamento della scabbia sarcoptica umana. Il trattamento è giustificato quando la diagnosi di scabbia è stata stabilita clinicamente e/ o da un esame parassitologico. Senza diagnosi formale, in caso di prurito, il trattamento non è giustificato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento della strongiloidiasi intestinale

La dose raccomandata è di una singola somministrazione orale da 200 microgrammi di ivermectina per kg di peso corporeo.

Come indicazione, la dose, in relazione al peso del paziente, è la seguente:

PESO CORPOREO (kg)	DOSE (numero di compresse da 3 mg)
15 - 24	1
25 - 35	2
36 - 50	3
51 - 65	4
66 - 79	5
≥ 80	6

Trattamento della microfilaremia causata da *Wuchereria bancrofti*

La dose raccomandata per le campagne di trattamento di massa della microfilaremia causata da *Wuchereria bancrofti* è di una singola somministrazione orale una volta ogni 6 mesi, pari a circa 150-200 µg/kg di peso corporeo.

Nelle zone endemiche in cui il trattamento può essere somministrato solo una volta ogni 12 mesi, per mantenere un'adeguata soppressione della microfilaremia nei pazienti trattati, la dose raccomandata è di 300 – 400 µg/kg di peso corporeo.

Come indicazione, la dose, in relazione al peso del paziente, è la seguente:

PESO CORPOREO (kg)	DOSE quando assunta una volta ogni 6 mesi (numero di compresse da 3 mg)	DOSE quando assunta una volta ogni 12 mesi (numero di compresse da 3 mg)
15 - 25	1	2
26 - 44	2	4
45 - 64	3	6
65 - 84	4	8

In alternativa e se il peso non è disponibile, la dose di ivermectina da utilizzare nelle campagne di trattamento di massa può essere determinata dall'altezza del paziente come segue:

ALTEZZA (cm)	DOSE quando assunta una volta ogni 6 mesi (numero di compresse da 3 mg)	DOSE quando assunta una volta ogni 12 mesi (numero di compresse da 3 mg)
90 - 119	1	2
120 - 140	2	4
141 - 158	3	6
> 158	4	8

Trattamento della scabbia sarcoptica umana

La dose raccomandata è pari a una singola somministrazione orale di ivermectina 200µg/kg di peso corporeo.

Scabbia comune:

Il recupero sarà considerato definitivo solo dopo 4 settimane di trattamento. La persistenza di prurito, o lesioni da sfregamento non giustifica un secondo trattamento prima di tale data.

La somministrazione di una seconda dose entro 2 settimane, dopo la dose iniziale, dovrebbe essere fatta soltanto:

- in caso di nuove lesioni specifiche,
- quando l'esame parassitologico eseguito in tale data risulta positivo.

Scabbia abbondante e crostosa:

In queste forme fortemente infette, per ottenere il pieno recupero, una seconda dose entro 8-15 giorni di ivermectina e/ o concomitante terapia topica può rendersi necessaria.

Popolazione pediatrica

Per tutte le indicazioni terapeutiche non è stata stabilita la sicurezza di impiego di Iverscab nei bambini di peso corporeo inferiore a 15 kg.

Modo di somministrazione

Via orale.

Nei bambini di età inferiore ai 6 anni, le compresse devono essere frantumate prima di ingerirle.

La singola dose orale deve essere assunta con acqua a stomaco vuoto.

La dose può essere presa in qualsiasi momento della giornata, ma nessun alimento deve essere assunto due ore prima o due ore dopo la somministrazione, in quanto non è conosciuta l'influenza del cibo sull'assorbimento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo ivermectina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

L'efficacia e il regime di dosaggio dell'ivermectina nei pazienti immunocompromessi trattati per la strongiloidiasi intestinale non sono stati stabiliti da studi clinici adeguati. Sono stati segnalati casi che mostrano la persistenza di infestazione dopo una singola dose di ivermectina, in particolare in questo tipo di pazienti.

L'ivermectina non è una terapia profilattica per l'infezione da filaria o anguillulosi; non sono disponibili dati che dimostrino l'efficacia dell'ivermectina nell'uccidere e nel prevenire la maturazione delle larve infettive nell'uomo.

L'ivermectina non ha dimostrato di avere alcuna attività contro il verme adulto di nessuna specie di filaria.

L'ivermectina non ha mostrato di avere alcun effetto benefico sulla sindrome da eosinofilia polmonare tropicale, sulla linfadenite o sulla linfoangite osservata in caso di infezione da filaria.

Dopo la somministrazione di ivermectina, l'intensità e la gravità degli effetti indesiderati sono probabilmente legati alla densità microfilariale pretrattamento in particolare nel sangue. Nei pazienti co-infettati con *Loa loa*, la densità microfilariale, in particolare nel sangue, è molto spesso alta e ciò predispone i pazienti trattati ad un aumentato rischio nel verificarsi di gravi effetti indesiderati.

Effetti indesiderati al SNC (encefalopatie) sono stati raramente segnalati in pazienti trattati con ivermectina e co-infettati da un elevato numero di microfilarie di *Loa loa*. Di conseguenza, nelle zone endemiche di *Loa loa*, dovrebbero essere adottate misure speciali prima di ogni trattamento con ivermectina (vedere paragrafo 4.8).

Con l'utilizzo di ivermectina in pazienti senza infezione da *Loa loa* sono stati segnalati casi di tossicità neurologica, quali diminuzione dello stato di coscienza e coma. Questi eventi si sono risolti generalmente mediante misure di supporto e interrompendo l'assunzione di ivermectina (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Il trattamento concomitante con dietilcarbamazina citrato (DEC) e ivermectina in campagne di trattamento di massa per filariasi causata da *Wuchereria Bancrofti* in Africa non è raccomandato. La co-infezione con altre microfilarie, come *Loa loa*, può provocare un'elevata microfilaremia nei pazienti infetti.

L'esposizione sistemica alla DEC in tali pazienti può provocare il verificarsi di gravi effetti collaterali dovuti alla rapida ed efficace azione microfilaricida di questo farmaco.

A seguito della somministrazione di farmaci con una rapida azione microfilaricida come la DEC in pazienti con oncocerchiasi sono state riportate reazioni cutanee e/o sistemiche di varia gravità (Reazione di Mazzotti) e reazioni oftalmologiche.

Queste reazioni sono probabilmente dovute alle risposte infiammatorie ai prodotti di degradazione rilasciati dopo la morte delle microfilarie.

I pazienti trattati con ivermectina per oncocerchiasi possono manifestare queste reazioni anche quando sono trattati per la prima volta. Dopo il trattamento con un farmaco ad azione microfilaricida, i pazienti con oncodermatite iperattiva o "Sowda" (osservata particolarmente nello Yemen) possono essere più soggetti di altri ad avvertire reazioni avverse cutanee gravi (edema e aggravamento di oncodermatiti).

Reazioni avverse cutanee severe (*Severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

In associazione al trattamento con ivermectina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) e la necrolisi epidermica tossica (*Toxic epidermal necrolysis*, TEN), che possono essere mortali o rappresentare un rischio per la vita (vedere paragrafo 4.8).

Al momento della prescrizione i pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi e monitorati attentamente per rilevare eventuali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, la somministrazione di ivermectina deve essere immediatamente sospesa e si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato una reazione avversa cutanea severa come la SJS o la TEN con l'uso di ivermectina, il trattamento con ivermectina non deve essere ricominciato in alcun momento.

Precauzioni per l'uso

Popolazione pediatrica

Non è stata stabilita la sicurezza di impiego di Iverscab nei bambini di peso corporeo inferiore a 15 kg.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Durante il trattamento di massa per l'oncocerchiasi, i dati su un numero limitato (circa 300) di donne incinte, hanno mostrato effetti avversi come anomalie congenite, aborti spontanei, mortalità fetale e mortalità infantile che potrebbero essere associati al trattamento con ivermectina durante il primo trimestre di gravidanza.

Ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici.

Studi su animali hanno mostrato tossicità per la riproduzione (vedi paragrafo 5.3); tuttavia, il potenziale rischio per l'uomo non è noto.

L'ivermectina dovrebbe essere utilizzata solo se strettamente necessario.

Allattamento

Meno del 2% della dose somministrata di ivermectina è presente nel latte materno. La sicurezza nei neonati non è stata stabilita, pertanto il farmaco deve essere somministrato alle madri che allattano solo se il beneficio per la madre supera il potenziale rischio per il neonato allattato con latte materno e il trattamento delle madri che intendono allattare deve essere ritardato fino ad 1 settimana dopo la nascita del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è noto se ivermectina alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Non è possibile escludere la possibilità che alcuni pazienti possano manifestare reazioni avverse come vertigini, sonnolenza, capogiri e tremore che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Sono state segnalate ipereosinofilia transitoria, disfunzioni epatiche, tra cui epatite acuta, aumento degli enzimi epatici, iperbilirubinemia ed ematuria.

Molto raramente sono state riportate necrosi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson.

Sono stati segnalati casi di tossicità neurologica, quali diminuzione dello stato di conoscenza e coma (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Gli effetti indesiderati sono correlati alla densità del parassita e sono lievi e transitori nella maggior parte dei casi, ma la loro gravità può essere aumentata nei pazienti infettati con più di un parassita, in particolare nel caso di infestazione con *Loa loa*.

Raramente, gravi e potenzialmente fatali casi di encefalopatia sono stati descritti dopo la somministrazione di ivermectina, in particolare nei pazienti anche pesantemente infettati con *Loa loa*. In questi pazienti sono state segnalate anche le seguenti reazioni avverse: dolore dorsale o al collo, iperemia oculare, emorragia congiuntivale, dispnea, incontinenza urinaria e/o fecale, difficoltà di stare in piedi/ camminare, alterazioni dello stato mentale, confusione, letargia, stupor o coma (vedi paragrafo 4.4).

Dopo il trattamento con ivermectina per il trattamento di strongiloidiasi, sono state riportate le seguenti reazioni avverse: astenia, dolore addominale, anoressia, stipsi, diarrea, nausea, vomito, capogiro, sonnolenza, vertigini, tremore, ipereosinofilia transitoria, leucopenia/anemia e aumento della ALT/fosfatasi alcalina.

Nel trattamento della filaria dovuta a *Wuchereria bancrofti*, l'intensità degli effetti indesiderati non sembra essere dose-dipendente, ma è legata alla densità microfilare nel sangue. Sono stati descritti: febbre, cefalea, astenia, sensazione di debolezza, mialgia, artralgia, dolore diffuso, disturbi digestivi come anoressia, nausea, dolore addominale ed epigastrico, tosse, sensazione di difficoltà a respirare, mal di gola, ipotensione ortostatica, brividi, vertigini, sudorazione abbondante, dolore testicolare o sensazione di malessere.

A seguito della somministrazione di ivermectina in pazienti affetti da *Onchocerca volvulus*, le reazioni di ipersensibilità osservate derivanti dalla morte microfilare riguardano reazioni di tipo Mazzotti: prurito, eruzione oriticarioide, congiuntivite, artralgia, mialgia (compresa la mialgia addominale), febbre, edema, linfadenite, adenopatie, nausea, vomito, diarrea, ipotensione ortostatica, vertigini, tachicardia, astenia, cefalea.

Raramente, questi sintomi sono stati gravi. Sono stati descritti alcuni casi di aggravamento dell'asma. In questi pazienti sono state descritte anche sensazioni anomale negli occhi, edema palpebrale, uveite anteriore, congiuntivite, limbite, cheratite e corioretinite o coroidite. Queste manifestazioni, che possono essere dovute alla malattia stessa, sono state descritte occasionalmente dopo il trattamento. Sono raramente gravi e generalmente sono risolte senza trattamento corticosteroide.

L'insorgenza di emorragia congiuntivale è stata segnalata in pazienti con oncocerchiasi. Dopo assunzione di ivermectina, è stata osservata l'espulsione di adulti di *Ascaris*.

Nei pazienti con scabbia, l'esacerbazione transitoria di prurito può essere osservata all'inizio del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

È importante seguire le dosi raccomandate. Sono stati segnalati casi di compromissione dello stato di conoscenza e coma a causa di sovradosaggio con ivermectina.

In caso di intossicazione accidentale con dosi sconosciute di prodotti destinati ad uso veterinario (uso orale, come iniezione, uso cutaneo), i sintomi descritti sono stati: eruzione cutanea, dermatite da contatto, edema, cefalea, vertigini, astenia, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. Sono stati osservati altri effetti, tra cui: convulsioni, atassia, dispnea, parestesia e orticaria.

Gestione in caso di intossicazione accidentale:

- trattamento sintomatico e sorveglianza in ambiente medico con idratazione e trattamento dello stato ipertensivo, se necessario. Sebbene non siano dati disponibili, è consigliabile evitare la combinazione di agonisti del GABA nel trattamento dell'intossicazione accidentale dovuta a ivermectina

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antelmintici, codice ATC: P02CF01

L'ivermectina è derivata dalle avermectine isolate da brodi di fermentazione di *Streptomyces avermitilis*. Si lega selettivamente con alta affinità ai canali dello ione cloruro controllati dal glutammato presenti nelle cellule nervose e muscolari degli invertebrati. Questo porta ad un aumento della permeabilità della membrana cellulare agli ioni cloruro, con iperpolarizzazione della cellula neurale o muscolare e conseguente paralisi e morte del parassita.

Ivermectina interagisce anche con altri canali di cloruro controllati dal ligando come quello che coinvolge il neurotrasmettitore GABA (acido gamma-aminobutirrico). I mammiferi non hanno canali cloruro controllati dal glutammato. Le avermectine hanno solo bassa affinità per altri canali cloruro controllati dal ligando. Non attraversano facilmente la barriera ematoencefalica nell'uomo.

Negli studi clinici in pazienti con microfilaremia indotta da *Wuchereria bancrofti* in Africa, Asia, Sud America, Caraibi e Polinesia, una singola dose orale di ivermectina di almeno 100 µg/kg si è dimostrata in grado di ridurre la microfilaremia, ad un valore inferiore all'1% di quello pre-trattamento, nella settimana successiva alla somministrazione. Questi studi hanno mostrato che sia il grado che la durata del trattamento erano dose dipendenti.

Trattando la microfilaremia nell'uomo (l'unico serbatoio parassitario per la *Wuchereria bancrofti*), la somministrazione di un trattamento di massa sembra essere utile in termini di limitazione della trasmissione della *Wuchereria bancrofti* da parte di insetti vettori e di interruzione della catena epidemiologica.

Il trattamento con una singola dose di ivermectina di 200 microgrammi per kg di peso corporeo si è dimostrato efficace e ben tollerato in pazienti con immunità normale e in cui l'infestazione da *Strongyloides stercoralis* è limitata al tratto digestivo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La concentrazione media di picco plasmatico del componente principale (H2B1a) osservata circa 4 ore dopo la somministrazione orale di una singola dose di 12 mg di ivermectina compresse è di 46,6 ($\pm$ 21,9) ng/mL.

La concentrazione plasmatica aumenta con l'aumento delle dosi in modo generalmente proporzionale. L'ivermectina viene assorbita e metabolizzata nel corpo umano. L'ivermectina e/o i suoi metaboliti sono escreti quasi esclusivamente nelle feci, mentre meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle urine. Uno studio *in vitro* condotto sui microsomi del fegato umano suggerisce che il citocromo P450 3A4 è la principale isoforma coinvolta nel metabolismo epatico dell'ivermectina. Negli esseri umani, l'emivita plasmatica dell'ivermectina è di circa 12 ore e quella dei metaboliti è di circa 3 giorni.

Studi preclinici suggeriscono che l'ivermectina usata a dosi terapeutiche orali non inibisce significativamente CYP3A4 (IC_{50} = 50 μ M) o altri enzimi CYP (2D6, 2C9, 1A2 and 2E1).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dose singola condotti su animali hanno mostrato tossicità al sistema nervoso centrale, manifestata dalla comparsa di miadriasi, tremori e atassia a dosi elevate in diverse specie (topi, ratti e cani), nonché vomito e miadriasi nelle scimmie. In seguito alla somministrazione di dosi ripetute di ivermectina vicine o uguali a dosi materno tossiche, sono state osservate anomalie fetali (palatoschisi) in diverse specie animali (topi, ratti, conigli). Da questi studi risulta difficile valutare il rischio associato alla somministrazione di un'unica dose bassa. Ivermectin non era genotossica *in vitro*, tuttavia, non sono disponibili dati di genotossicità o cancerogenicità *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Amido di mais pregelatinizzato
Butilidrossianisolo (E320)
Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

4, 8, 10, 12, 16 e 20 compresse in blister di Poliammide/Aluminium/PVC/Aluminium
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 PARIS
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048540013 - "3 mg Compresse" 4 Compresse In Blister PA/Al/PVC/Al
048540025 - "3 mg Compresse" 8 Compresse In Blister PA/Al/PVC/Al
048540037 - "3 mg Compresse" 10 Compresse In Blister PA/Al/PVC/Al
048540049 - "3 mg Compresse" 12 Compresse In Blister PA/Al/PVC/Al
048540052 - "3 mg Compresse" 16 Compresse In Blister PA/Al/PVC/Al
048540064 - "3 mg Compresse" 20 Compresse In Blister PA/Al/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21/05/2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2023