

# NEVIMUNE®

Ivermectina comprimidos

## DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Ivermectina es un medicamento antiparasitario derivado de las avermectinas (código ATC P02CF01 – Antinematodos), aprobado para el tratamiento y control de la oncocercosis humana, filariasis linfática (FL), estrogiloidiasis y sarna. También es un endectocida, una droga capaz de matar artrópodos que se alimentan de un individuo tratado, incluido el mosquito Anopheles.

## COMPOSICIÓN

NEVIMUNE comprimidos contiene 6 mg de Ivermectina.

**EXCIPIENTES:** lactosa spray dry, almidón pregelatinizado (Starch 1500) y magnesio estearato.

## FARMACODINÁMICA

La ivermectina es una mezcla de dos análogos semisintéticos de los productos de fermentación de *Streptomyces avermitilis*. Pertenece al complejo de lactona macrocíclica. Ivermectina es un medicamento antiparasitario aprobado para el tratamiento y control de la oncocercosis humana, filariasis linfática (FL), estrogiloidiasis y sarna. También es un endectocida, una droga capaz de matar artrópodos que se alimentan de un individuo tratado, incluido el mosquito Anopheles.

La ivermectina bloquea la transmisión sináptica en invertebrados al unirse a los canales de cloro activados por glutamato en el nervio y músculo, lo que lleva a hiperpolarización, parálisis y muerte del invertebrado, incluidos los mosquitos. Estos canales son parte de la familia de bucles Cys de canales iónicos y la ivermectina ha demostrado tener efectos adicionales en otros miembros, por ejemplo, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), histamina, y canales de cloruro sensibles al pH. En los mamíferos, la ivermectina actúa como agonista alostérico del receptor GABA<sub>A</sub>, otro miembro de la familia bucles Cys de canales iónicos regulados por ligando. Estos receptores se encuentran en neuronas en muchas regiones del sistema nervioso central (incluida la corteza cerebral, el sistema límbico y el tálamo) y aumenta la conductancia del cloruro, lo que resulta en hiperpolarización y menor formación de potenciales de acción. En vertebrados, GABA es un transmisor inhibitorio importante. El efecto neto de la estimulación del receptor de GABA<sub>A</sub> es la depresión del sistema nervioso central, que define el síndrome de toxicidad de la ivermectina en vertebrados.

La ivermectina estimula la liberación del neurotransmisor inhibitorio, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), a partir de las terminaciones nerviosas presinápticas. Inhibe, por consiguiente, en los nematodos la transmisión del influjo de las interneuronas del cordón ventral a las neuronas motoras. En los artrópodos, un mecanismo similar inhibe la transmisión del influjo a la unión neuromuscular.

La ivermectina no penetra fácilmente en el sistema nervioso central de los mamíferos, y por lo tanto, no interfiere en los mamíferos con la neurotransmisión GABA-dependiente. En los pacientes adultos, una dosis única reduce en algunos días el número de microfilarias de la piel a tasas indetectables. Luego de una sola dosis, el número de microfilarias restante es al menos 12 veces inferior al 10 % del número encontrado antes del tratamiento. Este efecto es obtenido gracias a la asociación del efecto microfilaricida y del bloqueo temporario de la liberación de microfilarias a partir del útero del parásito adulto. En los pacientes que presentan una lesión ocular, hay una reducción significativa de las microfilarias intraoculares. Se ha observado también su empleo en: pacientes de edad avanzada, el tratamiento de escabiosis endémica, pacientes inmunocomprometidos, en los cuales pueden ser difíciles los

tratamientos tópicos para la sarna, con riesgo de fracasos, pacientes con formas de escabiosis que no responden a tratamientos convencionales.

### **INDICACIONES Y USO**

Ivermectina está indicada en el tratamiento supresor de la oncocercosis. Estrongiloidiasis. Filariasis linfática, infecciones debidas a cavitaria por *Mansonella ozzardi* y *streptocerca*. Sarna noruega o escabiosis en inmunodeprimidos. Se ha empleado en el tratamiento de larva migrans cutánea, ascariasis y loasis.

### **ADMINISTRACIÓN Y DOSIS RECOMENDADAS**

#### **Oncocercosis y estrongiloidiasis**

Tomar una dosis única con agua en ayunas, no se conoce la influencia de la alimentación sobre la absorción. Se recomienda no ingerir alimentos dos horas antes ni dos horas después de la administración de ivermectina comprimidos. En la mayoría de los pacientes, el intervalo de tiempo propuesto es de 12 meses, pero en ciertas regiones es preferible repetir la administración cada 6 meses, según la prevalencia o la densidad microfilariana cutánea.

#### **Escabiosis**

La dosis recomendada es de una dosis única, de acuerdo con el peso del paciente. De ser necesario y de acuerdo con el criterio médico, repetir la dosis a los 15 días.

Pacientes de 15 - 25 kg ½ comprimido. Pacientes de 26 – 44 kg 1 comprimido. Pacientes de 45 – 64 kg 1 y ½ comprimidos y pacientes de 65 – 84 kg 2 comprimidos.

### **MODO DE ADMINISTRACIÓN**

IVERMECTINA se debe administrar por vía oral.

### **FARMACOCINÉTICA**

La Ivermectina es rápidamente absorbida después de la administración oral. La vida media de absorción varía de 0.5 a 2.5 horas; existen diferencias apreciables en la biodisponibilidad sistémica, dependiendo del modo de administración y el estado de la enfermedad, las formulaciones líquidas que tienen como base al etanol tienen hasta dos veces la disponibilidad de las formulaciones sólidas.

La infestación con parásitos como el *Strongyloides* pueden provocar íleo paralítico y una alteración severa de la absorción de ivermectina. Esto ha llevado a que varios pacientes requieran tratamiento con formulaciones parenterales veterinarias. El tiempo transcurrido desde la última comida parece no influir en la biodisponibilidad de la ivermectina, aunque esto todavía está sujeto a debate.

La ivermectina está sujeta a un metabolismo presistémico y eflujo en el intestino, la enzima CYP3A4 del citocromo p450 intestinal puede degradar la ivermectina y la bomba de eflujo activa, la Glicoproteína P (gp P) localizada luminalmente en el enterocito intestinal transporta la ivermectina absorbida desde el enterocito hacia la luz intestinal. Los fármacos o xenobióticos pueden inducir o inhibir la actividad de estos mecanismos, al igual que las diferencias farmacocinéticas, más notablemente en la expresión de la Glicoproteína P. Como compuesto lipofílico y comparativamente pesado, se cree que la ivermectina está sujeta a circulación enterohepática. Esto está respaldado porque la ivermectina viene a ser un sustrato importante para bombas de eflujo biliar (gp P y la proteína de resistencia al cáncer de mama BCRP, ABCG2). La presencia de circulación enterohepática puede incrementar la exposición total de un compuesto, ya que puede ser absorbido varias veces con un pico alto después de la administración inicial y subsecuentes picos después de que el compuesto ha sido excretado en la bilis y entonces otra vez reabsorbido en el intestino delgado.

A bajas dosis la concentración máxima es proporcional a la dosis, pero esta proporcionalidad se pierde con dosis iguales o más altas que 150 mcg/kg. Después de una dosis oral de 150 mcg/kg el pico está en alrededor de 40 ng/ml. El tiempo necesario para alcanzar la

concentración máxima varía, pero se acepta generalmente que es de aproximadamente de 4 horas.

La ivermectina es altamente lipofílica, se une a las proteínas en un porcentaje > 90 % y se distribuye ampliamente en el organismo con un volumen de distribución de 3.1 – 3.5 l/kg. Debido a la lipofilia, la ivermectina se divide en el tejido adiposo, aumentando el volumen de distribución y conduce a la acumulación con eliminación prolongada, ya que el fármaco se distribuye nuevamente al plasma desde el tejido adiposo. Esto puede explicar el patrón farmacocinético diferente observado en mujeres y voluntarios con mayor índice de masa corporal. El enlace a las proteínas se vuelve muy importante en poblaciones con alta prevalencia de malnutrición; allí, niveles más bajos de proteínas plasmáticas (especialmente hipoalbuminemia) dará lugar a concentraciones más altas de ivermectina libre y subsecuentemente más efectos de la droga y toxicidad. No atraviesa la barrera hematoencefálica. La vida media es de aproximadamente 18 horas. La ivermectina es metabolizada por la CYP3A4 en intestino e hígado. El sistema de citocromo p450 a nivel hepático al nacimiento tiene un 30 – 50 % de la actividad del adulto, en consecuencia, no ajustarse al peso, así como una disminución del aclaramiento hepático, podría conducir a una exposición más alta de la esperada y toxicidad en recién nacidos y lactantes. Menos del 1 % de la ivermectina es excretada sin cambios en la orina (la insuficiencia renal tendrá un bajo impacto en la farmacocinética), ya que la mayor parte de la droga se elimina por la bilis y las heces. Se excreta como metabolitos como dos semanas, especialmente en las heces y se excreta un 2 % por la leche materna.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

En caso de hipersensibilidad al medicamento, la reinstalación del tratamiento está contraindicada. Ivermectina comprimidos no se debe administrar a niños menores de 5 años; la seguridad del empleo antes de esa edad no ha sido establecida.

No se ha establecido datos sobre eficacia y seguridad de ivermectina en inmunodeprimidos, tanto para el tratamiento de estrongiloidiasis intestinal como en su profilaxis. En los pacientes en los que se ha utilizado, han sido necesarias varias pautas (incluso cada dos semanas), siendo muy complicada su erradicación.

Se desaconseja el tratamiento concomitante con Dietilcarbamazina en pacientes con oncocercosis dados los rápidos efectos microfilaricidas de este fármaco y la posibilidad de reacciones cutáneas, sistémicas (reacción de Mazzotti) u oftalmológicas de diferente gravedad. Aunque el tratamiento de este tipo de reacciones no está bien establecido, se recomienda administración de sueroterapia iv en caso de hipotensión y/o corticoides parenterales en reacciones moderadas-graves. En las leves será suficiente con AINEs. Si se sospecha Loiasis concomitante tratarla previamente por riesgo de encefalopatía con el uso de este fármaco.

**Embarazo:** no se recomienda la administración de ivermectina, pues la administración de este medicamento a dosis cercanas a las maternotóxicas o iguales a ellas, entrañan malformaciones fetales en la mayoría de las especies de animales de laboratorios. Es teratogénico en ratones, ratas y conejos, cuando se administra en dosis repetidas de 0.2, 8.1 y 4.5 veces la dosis humana máxima recomendada respectivamente (sobre una base de mg/m<sup>2</sup>/día). La teratogenicidad estuvo caracterizada en las 3 especies evaluadas por paladar hendido; en conejos se observó, además, patas delanteras equinovaras. Estos defectos en el desarrollo solamente se encontraron en dosis cercanas a las maternotóxicas en la mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Es difícil apreciar a partir de esos estudios el riesgo de una toma única de una dosis baja.

**Lactancia:** menos del 12 % de la dosis de ivermectina aparece en la leche materna. La seguridad de empleo no ha sido establecida en los lactantes. Ivermectina comprimidos no se

debe utilizar en madres en periodo de lactancia, salvo que el beneficio esperado sea superior al riesgo potencial posible para el niño.

**Pediatría:** la seguridad y efectividad de ivermectina no ha sido establecida en niños que pesan menos de 15 kg.

**Geriatría:** utilizar con precaución, hay riesgo de efectos adversos, como hepatotoxicidad.

**Capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria pesada:** se recomienda precaución ya que el medicamento puede causar reacciones adversas como mareo, somnolencia, vértigo y temblores.

## **SOBREDOSIS**

Se han informado casos de sobredosis accidentales con ivermectina, pero ninguna muerte puede ser atribuida al medicamento. Los síntomas aparecidos son los observados durante los estudios de toxicología animal, principalmente midriasis, somnolencias, actividad motriz enlentecida, temblores y ataxia. En caso de intoxicación accidental, la terapéutica debería incluir la administración parenteral de líquidos y electrolitos, asistencia respiratoria y agentes presores en caso de hipotensión marcada. La inducción de vómito y/o la práctica de lavado gástrico lo más rápido posible, seguido de la administración de laxantes, pueden prevenir la absorción del producto ingerido. Ante la eventualidad de una sobredosificación con ivermectina, concurrir a un centro de salud para atención de especialidad.

## **INTERACCIONES**

Se excreta casi exclusivamente por las heces, menos del 1% en orina. De ahí su escasa capacidad de interacción.

Aumento del efecto anticoagulante si hay administración concomitante con warfarina.

Monitorizar INR si hay uso concomitante con anticoagulantes orales.

Disminución del efecto terapéutico de la vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG) y la vacuna de fiebre tifoidea viva atenuada (Ty21a), por lo que conviene evitar la administración simultánea.

Barbitúricos, benzodiazepinas, valproato de sodio: la asociación con potenciadores de la actividad del GBA no está recomendada.

El alcohol incrementa la concentración plasmática de ivermectina.

## **EFFECTOS ADVERSOS**

En la mayoría de los casos, los efectos adversos son ligeros y transitorios, como: reacciones de hipersensibilidad resultante de la muerte de las microfilarias luego del tratamiento con ivermectina y corresponden a los síntomas de la reacción Mazzotti: prurito, conjuntivitis, artralgias, mialgias (comprende mialgia abdominal), fiebre, edema, linfadenitis, adenopatías, náusea, vómito, diarrea, hipotensión ortostática, taquicardia, astenia, erupción y cefalea. Estos síntomas rara vez son severos.

Se ha observado con cierta frecuencia: dolor abdominal, visión borrosa y mareo

Los efectos secundarios oftalmológicos son poco frecuentes luego del tratamiento con ivermectina comprimidos, pero una sensación anormal en los ojos, edema de papila, uveítis anterior, conjuntivitis, queratitis, coriorretinitis o coroiditis que se pueden producir a causa de una afección de estas, pueden ser encontradas ocasionalmente durante el tratamiento. Son raramente severas y desaparecen por lo general sin la ayuda de corticoides.

Se ha informado de somnolencia y modificaciones transitorias no específicas de electrocardiograma, así como, dolor abdominal, visión borrosa y mareo. A veces se puede encontrar eosinofilia transitoria y elevación de las transaminasas (especialmente TGP)

## **VIDA ÚTIL**

24 meses

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Almacenar a temperatura menor a 30 °C, protegido de la humedad.

**Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños**

**PRESENTACIÓN COMERCIAL**

NEVIMUNE comprimidos de 6 mg, caja por un blíster de 10 comprimidos.