

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ivergalen 3 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 3 mg de ivermectina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son redondos, blancos o casi blancos, planos, biselados y con un diámetro de 5,5 mm y un grosor de 2,1 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la estrongiloidosis digestiva (anguilulosis).
- Tratamiento de microfilaremia sospechada o diagnosticada en pacientes con filariasis linfática debida a *Wuchereria bancrofti*.
- Tratamiento de la sarna sarcóptica en humanos. El tratamiento está justificado cuando el diagnóstico de sarna se ha establecido desde un punto de vista clínico o mediante exploración parasitológica. Sin un diagnóstico formal no está justificado el tratamiento en caso de prurito.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antiparasitarios.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Tratamiento de la estrongiloidosis digestiva

La posología de ivermectina recomendada es de 200 µg/kg de peso en una única toma.

La guía para determinar la dosis en función del peso del paciente, sería la siguiente:

PESO CORPORAL (kg)	DOSIS (número de comprimidos de 3 mg)
De 15 a 24	uno
De 25 a 35	dos
De 36 a 50	tres
De 51 a 65	cuatro
De 66 a 79	cinco
≥80	seis

##### Tratamiento de microfilaremia causada por *Wuchereria bancrofti*

La posología recomendada en el tratamiento colectivo de la microfilaremia causada por *Wuchereria bancrofti* es de 150 a 200 µg/kg de peso en una única toma cada 6 meses.

En zonas endémicas en las que el tratamiento solo puede administrarse una vez cada 12 meses, la posología recomendada para mantener una supresión adecuada de la microfilaremia es de 300 a 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso.

La guía para determinar la dosis en función del peso del paciente, sería la siguiente:

<b>PESO CORPORAL (kg)</b>	<b>DOSIS administrada cada 6 meses (número de comprimidos de 3 mg)</b>	<b>DOSIS administrada cada 12 meses (número de comprimidos de 3 mg)</b>
De 15 a 25	uno	dos
De 26 a 44	dos	cuatro
De 45 a 64	tres	seis
De 65 a 84	cuatro	ocho

Alternativamente, cuando no sea posible determinar el peso, la dosis de ivermectina para las campañas de tratamiento colectivo puede determinarse en función de la estatura del paciente de la siguiente manera:

<b>ESTATURA (cm)</b>	<b>DOSIS administrada cada 6 meses (número de comprimidos de 3 mg)</b>	<b>DOSIS administrada cada 12 meses (número de comprimidos de 3 mg)</b>
De 90 a 119	uno	dos
De 120 a 140	dos	cuatro
De 141 a 158	tres	seis
>158	cuatro	ocho

#### Tratamiento de la sarna sarcóptica en humanos

La dosis de ivermectina recomendada es de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso en una única toma.

Sarna común:

la recuperación solo se considerará definitiva después de 4 semanas de tratamiento. La persistencia de prurito o la aparición de lesiones por rascado no justifica un segundo tratamiento antes de esta fecha.

La administración de una segunda dosis en las 2 semanas posteriores a la primera dosis solo debe considerarse:

- cuando se producen nuevas lesiones específicas,
- cuando la exploración parasitológica es positiva en esta fecha.

Sarna profusa y costrosa:

En estas formas más graves, puede ser necesaria una segunda dosis a los 8 a 15 días de la primera o un tratamiento tópico concomitante.

#### Nota para pacientes tratados por sarna

Las personas de contacto, en especial familiares y parejas, deben someterse a una exploración médica lo antes posible y, si es necesario, deben recibir tratamiento inmediato contra la sarna.

Deberán considerarse medidas higiénicas para prevenir la reinfección (es decir, mantener las uñas cortas y limpias), y deberán seguirse de forma estricta las recomendaciones oficiales en relación con la limpieza de prendas de vestir y ropa de cama.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos de menos de 15 kg de peso.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los estudios clínicos con ivermectina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores para poder determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. No obstante, en la práctica clínica no se han identificado diferencias entre la respuesta de los pacientes de edad avanzada y los

más jóvenes. En general, deberá extremarse la precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal y cardíaca, así como de enfermedad concomitante u otros tratamientos farmacológicos.

#### Forma de administración

Vía oral.

En niños menores de 6 años los comprimidos deben machacarse antes de tragarse.

El tratamiento es una dosis oral única tomada con agua y con el estómago vacío.

La dosis puede tomarse en cualquier momento del día, pero no deben ingerirse alimentos en las dos horas previas o posteriores a su administración, ya que se desconoce la influencia de los alimentos en la absorción.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Advertencias especiales

No existen estudios clínicos adecuados que establezcan la eficacia y posología de ivermectina en el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con estrongiloidosis intestinal. Se han descrito casos de persistencia de la infestación después de una dosis única de ivermectina, especialmente en esta población.

La ivermectina no es un tratamiento profiláctico de la infección por filarias o anguilulosis; no hay datos disponibles que demuestren la eficacia de la ivermectina, ni en la eliminación ni en la prevención de la maduración de larvas infecciosas en humanos.

No se ha demostrado que la ivermectina tenga actividad frente a la forma adulta de ninguna especie de filarias.

No se ha demostrado ningún efecto beneficioso de la ivermectina sobre el síndrome eosinofílico pulmonar tropical, la linfadenitis o la linfangitis observadas en casos de infección por filarias.

La intensidad y la gravedad de los efectos adversos tras la administración de ivermectina parecen estar relacionados con la carga microfilarial sanguínea previa al tratamiento. En caso de coinfección con *Loa loa*, la carga microfilarial sanguínea suele ser elevada, lo que predispone a los pacientes tratados a un mayor riesgo de efectos adversos graves.

En casos aislados se han descrito experiencias adversas del SNC (encefalopatías) en pacientes tratados con ivermectina y con coinfección por un gran número de microfilarias de *Loa loa*. En consecuencia, en zonas endémicas de *Loa loa*, deben adoptarse medidas especiales antes de administrar cualquier tratamiento con ivermectina (ver sección 4.8).

En África no se recomienda el tratamiento concomitante con citrato de dietilcarbamazina (DEC) e ivermectina en campañas de tratamiento colectivo para la filariasis causada por *Wuchereria Bancrofti*. La infección concomitante con otras microfilarias, como *Loa loa*, puede dar lugar a niveles elevados de microfilaremia en los pacientes infectados. La exposición sistémica a DEC en estos pacientes puede dar lugar a la aparición de efectos secundarios graves relacionados con el efectivo y rápido efecto microfilaricida de dicho fármaco.

En pacientes con oncocercosis se han descrito reacciones cutáneas o sistémicas de diversa intensidad (la reacción de Mazzotti), así como oftalmológicas tras la administración de fármacos con una acción

microfilaricida rápida como DEC. Estas reacciones probablemente se deban a respuestas inflamatorias a productos de degradación liberados tras la muerte de las microfilarias.

Los pacientes tratados con ivermectina para la oncocercosis también pueden experimentar estas reacciones cuando se tratan por primera vez. Después del tratamiento con un fármaco microfilaricida, los pacientes con oncodermatitis hiperreactiva o «sowda» (observado en especial en Yemen) pueden tener más probabilidad que otros de experimentar reacciones adversas cutáneas (edema y agravamiento de oncodermatitis).

#### Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de ivermectina (ver sección 4.8).

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si se producen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente la ivermectina y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción adversa cutánea grave, como SSJ o NET, con el uso de ivermectina, no deberá reanudarse el tratamiento con ivermectina en ningún momento.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos de menos de 15 kg de peso.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Durante el tratamiento colectivo de la oncocercosis, los datos sobre un número limitado de mujeres embarazadas (aproximadamente 300) indicaron que no hubo efectos adversos como anomalías congénitas, abortos espontáneos, mortinatos y mortalidad infantil asociados al tratamiento con ivermectina durante el primer trimestre del embarazo. A fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos adicionales. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3); sin embargo, no se ha establecido el valor predictivo de estas observaciones. La ivermectina solo debe utilizarse cuando esté estrictamente indicado.

#### Lactancia

Una cantidad inferior al 2 % de la dosis administrada de ivermectina se excreta en la leche materna. No se ha establecido la seguridad en lactantes recién nacidos. La ivermectina solo puede administrarse a madres lactantes si el beneficio esperado supera el posible riesgo para el lactante.

#### Fertilidad

La ivermectina no mostró efectos adversos en la fertilidad en ratas con hasta 3 veces la dosis humana recomendada máxima de 200 µg/kg (en mg/m<sup>2</sup>/d).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se ha estudiado el efecto de Ivergalen en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No puede excluirse la posibilidad de que algunos pacientes presenten efectos secundarios como mareos, somnolencia, vértigo y temblor, que puedan afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según el Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Transaminasa elevada, leucopenia <sup>b</sup> , linfadenopatía <sup>d</sup>
	Frecuencia no conocida	Anemia <sup>b</sup>
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal <sup>b,c</sup> dolor en la zona superior del abdomen, diarrea <sup>b,d</sup> , náuseas <sup>b,c,d</sup> , vómitos <sup>b,d</sup> , dolor epigástrico <sup>c</sup> , incontinencia fecal <sup>a</sup>
	Frecuencia no conocida	Incontinencia anal, estreñimiento <sup>b</sup> , dolor orofaríngeo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Anorexia <sup>b,c</sup>
	Frecuencia no conocida	Edema
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos <sup>b</sup> , vértigo <sup>b,c,d</sup> , temblor <sup>b</sup>
	Raras	Encefalopatía <sup>a</sup>
	Frecuencia no conocida	Alteración en la marcha, coma <sup>a</sup> , cefalea <sup>c,d</sup>
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia <sup>b</sup>
	Frecuencia no conocida	Cambios en el estado mental <sup>a</sup> , confusión <sup>a</sup> , estupor <sup>a</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito <sup>d</sup> , erupción <sup>d</sup> , urticaria <sup>d</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuencia no conocida	Dolor de espalda <sup>a</sup> , dolor de cuello <sup>a</sup> , mialgia <sup>c,d</sup> , artralgia <sup>c,d</sup> , escalofríos <sup>c</sup>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy raras	Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson
	Frecuencia no conocida	Asma
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hipereosinofilia <sup>b</sup> , trastorno hepático, hepatitis aguda, hiperbilirrubinemia, prueba de función hepática anormal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	Hematuria, dolor testicular <sup>c</sup>
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Hiperemia ocular <sup>a</sup> , hemorragia subconjuntival <sup>a</sup> , iridociclitis,

		limbitis <sup>d</sup> , queratitis <sup>d</sup> , coroiditis <sup>d</sup> , uveítis anterior <sup>d</sup> , edema parpebral <sup>d</sup> , sensación anormal en el ojo <sup>d</sup>
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida	Incontinencia urinaria <sup>a</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Disestesia <sup>a</sup> , letargo <sup>a</sup> , astenia <sup>b,c,d</sup> , pirexia <sup>c,d</sup> , hiperhidrosis, molestia, dolor difuso <sup>c</sup> , sentimiento de debilidad <sup>c</sup> , dificultad en la marcha <sup>a</sup> , escalofríos <sup>c</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Tos <sup>c</sup> , molestias respiratorias <sup>c</sup> , exacerbación del asma <sup>d</sup> , garganta irritada <sup>c</sup> , disnea <sup>a</sup>
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Hipotensión ortostática <sup>c,d</sup>
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida	Conjuntivitis <sup>d</sup> , corioretinitis <sup>d</sup>
Trastornos del bazo, el sistema linfático y el sistema reticuloendotelial	Frecuencia no conocida	Linfadenitis <sup>d</sup>
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida	Taquicardia <sup>d</sup>
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Enzima hepática aumentada (ALAT/ALP) <sup>b</sup>
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Sudoración excesiva <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: Pacientes infectados con *Loa Loa*

<sup>b</sup>: Pacientes con estrongiloidosis intestinal

<sup>c</sup>: Pacientes con filariasis *Wuchereria bancrofti*

<sup>d</sup>: Pacientes infectados con *Onchocerca volvulus*

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

**Pacientes infectados con *Loa Loa*:** Los efectos secundarios están relacionados con la carga parasitaria y son leves y transitorios en la mayoría de los casos, pero su gravedad puede aumentar en los pacientes infectados con más de un parásito, en particular en el caso de infestación con *Loa loa*.

Rara vez se han notificado casos graves y potencialmente mortales de encefalopatía tras la administración de ivermectina, en particular en pacientes muy infectados con *Loa loa*.

Pacientes con sarna: puede observarse exacerbación transitoria de prurito al comienzo del tratamiento.

Pacientes infectados con *Ascaris*: se han descrito casos de expulsión de *Ascaris* en forma adulta tras la ingestión de ivermectina.

Pacientes con oncocercosis: Se ha reportado la aparición de hemorragia conjuntival.

#### Población pediátrica

Se observó un perfil de seguridad similar en pacientes pediátricos de 6 a 13 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la ivermectina en niños que pesan menos de 15 kg. No se recomienda el uso de la ivermectina en niños pequeños (por ejemplo, los que pesan menos de 15 kg o menores de 2 años) debido en parte a que la barrera hematoencefálica puede estar menos desarrollada que en pacientes adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### 4.9. Sobredosis

Se han descrito casos de sobredosis accidental con ivermectina, aunque ninguno con desenlace mortal. En casos de intoxicación accidental con dosis desconocidas de productos destinados para uso veterinario (uso oral, inyectables, uso cutáneo), los síntomas descritos fueron: erupción, dermatitis de contacto, edema, dolor de cabeza, vértigo, astenia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Otros efectos observados fueron convulsiones, ataxia, disnea, parestesia y urticaria.

Tratamiento en caso de intoxicación accidental:

tratamiento sintomático y vigilancia en un ámbito sanitario con restitución líquida y tratamiento hipertenso, si fuera necesario. Si bien no hay estudios específicos disponibles, se recomienda evitar la combinación de agonistas de GABA en el tratamiento de la intoxicación accidental debida a la ivermectina.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihelmínticos, código ATC: P02CF01.

La ivermectina deriva de avermectinas aisladas de caldos de fermentación de *Streptomyces avermitilis*. Presenta gran afinidad por los canales de ión cloruro activados por glutamato que se localizan en las células nerviosas y musculares de los invertebrados. Su unión a estos canales provoca un aumento en la permeabilidad de la membrana para los iones cloruro, lo que da lugar a la hiperpolarización de la célula nerviosa o muscular. Como consecuencia, se produce una parálisis neuromuscular que puede provocar causar la muerte de determinados parásitos.

La ivermectina también interactúa con otros canales de cloruro activados por ligandos como en el que interviene el neurotransmisor GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico).

Los mamíferos no tienen canales de cloruro activados por glutamato. Las avermectinas solo presentan afinidad baja por otros canales de cloruro activados por ligandos. No atraviesan la barrera hematoencefálica con facilidad.

Los estudios clínicos llevados a cabo en África, Asia, Sudamérica, el Caribe y Polinesia revelan una reducción a niveles inferiores al 1% de la microfilaremia por *Wuchereria bancrofti* en la semana posterior a la administración de una dosis oral de ivermectina de al menos 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . En estos estudios se demostró un efecto dependiente de la dosis a lo largo del tiempo durante el cual se mantiene reducción en la microfilaremia y la tasa de infestación en la población tratada.

Al tratar la microfilaremia en humanos (el único reservorio para parásitos de *Wuchereria bancrofti*), el tratamiento colectivo parece ser útil en la limitación de la transmisión de *Wuchereria bancrofti* por parte de insectos vector y en la interrupción de la cadena epidemiológica.

El tratamiento con una dosis única de ivermectina de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ha demostrado ser eficaz y bien tolerado en pacientes con inmunidad normal y en los que la infestación por *Strongyloides stercoralis* está limitada al tubo digestivo.

#### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción

La concentración plasmática máxima media del principal componente (H2B1a) observado aproximadamente 4 horas después de la administración oral de una dosis única de 12 mg de ivermectina en comprimidos es de 46,6 ( $\pm$  21,9) ng/ml.

#### Distribución

Generalmente la concentración plasmática aumenta de manera proporcional con el aumento de las dosis.

#### Eliminación

La ivermectina se absorbe y se metaboliza en el cuerpo humano. La ivermectina o sus metabolitos se excretan casi de manera exclusiva en las heces, mientras que menos del 1 % de la dosis administrada se excreta en la orina. Un estudio *in vitro* llevado a cabo en microsomas hepáticos humanos sugiere que el citocromo P450 3A4 es la principal isoforma implicada en el metabolismo hepático de la ivermectina. En humanos, la semivida plasmática de la ivermectina es de aproximadamente 12 horas y la de los metabolitos es de unos 3 días.

Los estudios preclínicos sugieren que la ivermectina oral a dosis terapéuticas no inhibe de manera significativa el CYP3A4 ( $IC_{50}$  = 50  $\mu$ M) ni otras enzimas CYP (2D6, 2C9, 1A2 y 2E1).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis únicas realizados en animales sugieren toxicidad para el sistema nervioso central, según demostró la aparición de midriasis, temblores y ataxia en varias especies tratadas con dosis altas (ratones, ratas y perros), así como vómitos y midriasis en monos. Tras la administración de dosis repetidas de ivermectina cercanas o iguales a dosis maternotóxicas, se observaron anomalías fetales (hendidura del paladar) en varias especies animales (ratones, ratas, conejos). Es difícil evaluar el riesgo asociado a la administración de una dosis baja única a partir de estos estudios. Los estudios de referencia realizados *in vitro* (prueba de Ames, ensayo de TK de linfoma de ratón) no mostraron ninguna genotoxicidad. Sin embargo, no se han realizado estudios de genotoxicidad o carcinogénesis *in vivo*.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina (E 460)  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Butilhidroxianisol (E 320)  
Estearato de magnesio (E 470b)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

24 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar por encima de 25 °C.  
Conservar en el embalaje original para proteger de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envases de 4, 8, 10, 12, 16 o 20 comprimidos en blísteres de aluminio/aluminio.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Galenicum Derma, S.L.  
Ctra. N-1, Km 36,  
28750 San Agustín de Guadalix (Madrid)  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Enero 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2023