

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 **STROMECTOL®**

comprimés d'ivermectine, USP

3 mg

Antiparasitaire

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date d'approbation initiale :
2018-09-05

Date de révision :
2021-10-21

Numéro de contrôle de la présentation : 253096

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

2021-10

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Allaitement.....	8
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	9
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	10
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	11
9.4 Interactions médicament-médicament.....	11
9.5 Interactions médicament-aliment.....	11
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	12

9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
10.1	Mode d'action	12
10.2	Pharmacodynamie	12
10.3	Pharmacocinétique	12
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	13
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	13
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		14
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	14
14	ESSAIS CLINIQUES.....	14
14.2	Résultats de l'étude	14
15	MICROBIOLOGIE.....	16
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	16
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

STROMECTOL® (ivermectine) est indiqué pour le traitement de :

- la strongyloïdose intestinale;
- l'onchocercose.

1.1 Enfants

Enfants (pesant moins de 15 kg) : L'innocuité et l'efficacité de STROMECTOL® chez les enfants pesant moins de 15 kg n'ont pas été établies (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience chez les personnes âgées n'a relevé aucune différence entre la réponse chez ces patients et celle observée chez les patients plus jeunes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

STROMECTOL® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les tableaux posologiques suivants décrivent le nombre de comprimés à 3 mg recommandés pour divers poids corporels pour chaque indication.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Strongyloïdose (voir le tableau 1)

Le schéma posologique recommandé de STROMECTOL® pour le traitement de la strongyloïdose consiste en l'administration d'une dose unique par voie orale visant à libérer environ 200 mcg d'ivermectine/kg de poids corporel (voir le tableau 1 pour les directives posologiques). Il est recommandé de prendre les comprimés l'estomac vide, avec de l'eau. En général, aucune dose additionnelle n'est nécessaire. Toutefois, il convient d'effectuer un suivi d'analyse des selles afin de confirmer l'éradication de l'infection (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Tableau 1 :
Directives posologiques pour le traitement de la strongyloïdose
Posologie selon le POIDS

POIDS CORPOREL (kg)	DOSE (environ 200 mcg/kg) (Nombre de comprimés à 3 mg)
15 à 24	1
25 à 35	2
36 à 50	3
51 à 65	4
66 à 79	5
≥ 80	environ 200 mcg/kg

Onchocercose (voir le tableau 2)

Le schéma posologique recommandé de STROMEKTOL® pour le traitement de l'onchocercose consiste en l'administration d'une dose unique par voie orale visant à libérer environ 150 mcg d'ivermectine/kg de poids corporel. Il est recommandé de prendre les comprimés l'estomac vide, avec de l'eau. Dans le cadre des campagnes de distribution de masse pour le traitement de l'onchocercose, l'intervalle posologique le plus courant est de 12 mois. Pour le traitement des patients individuels, un deuxième traitement peut être envisagé à des intervalles de seulement trois mois.

Tableau 2
Directives posologiques pour l'onchocercose
Posologie selon le POIDS

POIDS CORPOREL (kg)	Pour l'onchocercose
	DOSE pour une administration tous les 12 mois (environ 150 mcg/kg) Nombre de comprimés à 3 mg
15 à 25	1
26 à 44	2
45 à 64	3
65 à 84	4
≥ 85	environ 150 mcg/kg

4.4 Administration

STROMEKTOL® est administré à raison d'une dose orale unique. Il est recommandé de prendre les comprimés l'estomac vide, avec de l'eau.

4.5 Dose oubliée

Le schéma posologique de STROMEKTOL® pour le traitement de l'onchocercose ou de la strongyloïdose consiste en l'administration d'une dose unique par voie orale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

5. SURDOSAGE

Il est important de respecter les doses recommandées. Des cas de baisse du niveau de conscience et de coma ont été signalés lors d'un surdosage avec l'ivermectine. Dans les cas d'intoxication accidentelle chez l'humain attribuables à des préparations vétérinaires d'ivermectine, ou en cas d'exposition importante à des quantités inconnues de ces préparations, que ce soit par ingestion, inhalation, injection ou exposition de surfaces corporelles, les effets indésirables suivants ont été rapportés le plus souvent : éruption cutanée, dermatite de contact, œdème, céphalées, étourdissements, asthénie, nausées, vomissements et diarrhée. Les autres effets indésirables qui ont été rapportés comprennent : convulsions, ataxie, dyspnée, douleur abdominale, paresthésie et urticaire.

En cas d'empoisonnement accidentel, le traitement symptomatique, s'il est indiqué, doit comprendre l'administration de solutés et d'électrolytes par voie parentérale, une assistance respiratoire (oxygène et ventilation mécanique si nécessaire) et des agents vasopresseurs en présence d'une hypotension significative sur le plan clinique. Il convient de provoquer un vomissement et/ou d'effectuer un lavage gastrique le plus tôt possible, puis d'administrer des purgatifs; d'autres mesures antipoison de routine peuvent être indiquées si nécessaire pour prévenir l'absorption de la substance ingérée.

Lors d'une étude au cours de laquelle des volontaires en bonne santé ont reçu par voie orale jusqu'à 2 000 mcg/kg d'ivermectine à jeun, ou jusqu'à 600 mcg/kg d'ivermectine après un repas riche en matières grasses (48,6 g de lipides), aucune toxicité sur le système nerveux central n'a été observée quelle que soit la dose et que les sujets aient été à jeun ou non (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 3 mg	Acide citrique, amidon prégélatinisé, butyl hydroxyanisole, cellulose microcristalline et stéarate de magnésium

Les comprimés de STROMEKTOL® à 3 mg sont des comprimés blancs, ronds, plats et à bord biseauté, portant l'inscription « MSD » d'un côté, et 32 de l'autre. Ils sont offerts en conditionnement par doses dans des boîtes de 4 comprimés.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il ne faut pas utiliser STROMEKTOL® si le patient a déjà eu une réaction d'hypersensibilité à ce produit.

Rarement, les patients lourdement infestés par le ver *loa-loa* aussi peuvent développer une encéphalopathie grave, voire mortelle, spontanément ou après le traitement par un agent microfilaricide efficace. Chez ces patients, les manifestations indésirables suivantes ont aussi été

rapportées : douleur (notamment au cou et au dos), rougeur oculaire, hémorragie conjonctivale, dyspnée, incontinence urinaire et/ou fécale, difficulté à rester debout/marcher, altération de l'état mental, confusion, léthargie, stupeur, convulsions ou coma. Ce syndrome a été très rarement observé après l'utilisation de STROMEKTOL®. Une évaluation préalable pour la loase devrait être menée chez les patients pour qui le traitement avec STROMEKTOL® est indiqué et qui ont été significativement exposés au *loa-loa* dans les régions endémiques de l'Afrique centrale ou de l'Afrique occidentale, et ce, quelle que soit la raison pour laquelle le traitement est indiqué. Chez ces patients, un suivi post-traitement rigoureux devrait aussi être assuré.

Une toxicité neurologique, y compris une baisse du niveau de conscience et le coma, a également été signalée chez des patients à qui on a administré de l'ivermectine en l'absence de loase. Ces effets se sont généralement résorbés grâce à des soins de soutien et à l'arrêt du traitement avec l'ivermectine (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Après le traitement avec des médicaments microfilaricides, les patients atteints d'onchodermite hyperactive (*sowda*) peuvent être plus susceptibles que les autres de présenter des réactions indésirables graves, en particulier l'œdème et l'aggravation de l'onchodermite.

Onchocercose

STROMEKTOL® n'agit pas contre les parasites *Onchocerca volvulus* adultes. Le parasite adulte se loge dans des nodules sous-cutanés qui ne sont généralement pas palpables. L'ablation chirurgicale des nodules peut être envisagée pour les patients atteints d'onchocercose puisqu'elle éliminera les parasites adultes qui produisent les microfilaires. Autrement, un nouveau traitement avec STROMEKTOL® et d'autres suivis pourront être nécessaires.

Les données historiques ont montré que les médicaments microfilaricides tels que le citrate de diéthylcarbamazine (DEC) peuvent causer des réactions cutanées et/ou générales de gravité variable (la réaction de Mazzotti) et des réactions ophtalmologiques chez les patients atteints d'onchocercose. Ces réactions sont probablement dues à des réactions allergiques et inflammatoires consécutives à la mort des microfilaires. Les patients recevant STROMEKTOL® pour le traitement de l'onchocercose peuvent présenter ces réactions en plus de réactions indésirables cliniques possiblement, probablement ou certainement liées au médicament lui-même (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le traitement des réactions de Mazzotti graves n'a pas fait l'objet d'études cliniques contrôlées. L'hydratation par voie orale, la position couchée et l'administration intraveineuse de soluté physiologique et/ou de corticostéroïdes par voie parentérale ont été utilisées pour le traitement de l'hypotension orthostatique. Des antihistaminiques et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'aspirine/acétaminophène (paracétamol) ont été utilisés dans la plupart des cas de gravité légère à modérée.

Aucune donnée ne permet d'appuyer l'utilisation prophylactique de STROMEKTOL® contre l'onchocercose.

Strongyloïdose chez un hôte immunodéprimé

Chez les patients immunodéprimés (y compris ceux infectés par le VIH) qui doivent recevoir un traitement contre la strongyloïdose intestinale, plusieurs traitements ont été nécessaires. Aucune étude

clinique adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de tels patients dans le but de déterminer le schéma posologique optimal. Plusieurs traitements, par exemple à des intervalles de deux semaines, peuvent alors être requis, et la guérison n'est pas toujours obtenue par la suite. Chez ces patients, il est difficile d'enrayer la strongyloïdose extra-intestinale, de sorte qu'un traitement suppressif, par exemple mensuel, peut être utile.

Il faut rappeler au patient qu'il convient d'effectuer de multiples analyses des selles afin de confirmer l'éradication de l'infection par *Strongyloides stercoralis*.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de l'ivermectine chez les femmes enceintes n'a pas été établie. La surveillance limitée après la commercialisation n'a pas permis d'établir de lien entre l'exposition à l'ivermectine durant le premier trimestre de la grossesse et un risque pour l'issue de la grossesse. La fréquence des anomalies congénitales, des avortements spontanés, de la mortalité du fœtus/des mortinaissances et de la mortalité du nourrisson observée chez environ 400 femmes traitées par inadvertance avec l'ivermectine durant le premier trimestre dans le cadre de campagnes de traitement de masse de l'onchocercose était semblable à celle observée des femmes n'ayant pas pris l'ivermectine durant la grossesse. Nous ne disposons pas de suffisamment de données pour évaluer l'innocuité d'une seule dose d'ivermectine administrée durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Chez la souris et le rat, l'ivermectine a causé des fentes palatines lorsqu'elle était administrée par voie orale à raison de 0,4 et 10 mg/kg/jour, respectivement. Administrée à raison de 3 mg/kg/jour, l'ivermectine a causé des fentes palatines et une malformation des pattes (*clubbed feet*) chez le lapin. Ces effets développementaux ont uniquement été observés à des doses égales ou presque à celles qui étaient toxiques pour les femelles gravides.

Le traitement des femmes enceintes avec l'ivermectine doit être limité aux campagnes de traitement de masse dans le cadre desquelles le risque de complications découlant du non-traitement de l'onchocercose dépasse le risque potentiel du traitement pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Moins de 2 % de la dose d'ivermectine administrée apparaît dans le lait maternel. L'innocuité de l'ivermectine n'a pas été établie chez les nouveau-nés; par conséquent, le médicament doit uniquement être administré aux femmes qui allaitent si l'avantage du traitement pour la mère est supérieur au risque potentiel encouru par le nourrisson allaité; le traitement des mères qui ont l'intention d'allaiter leur nourrisson doit être retardé d'au moins une semaine après la naissance.

7.1.3 Enfants

Enfants (pesant moins de 15 kg) : L'innocuité et l'efficacité de STROMEKTOL® n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 15 kg.

7.1.4 Personnes âgées

Dans les études cliniques sur STROMEKTOL[®], le nombre de patients de 65 ans et plus n'était pas suffisamment élevé pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes. Dans d'autres cas rapportés d'expérience clinique, aucune différence n'a été décelée entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes. En général, la prudence est de rigueur pour le traitement des patients âgés en raison de la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de la prise d'autres médicaments dans cette population.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

STROMEKTOL[®] (ivermectine) a été généralement bien toléré. La plupart des effets indésirables étaient légers et transitoires.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Strongyloïdose

Lors de quatre études cliniques menées auprès d'un total de 109 patients ayant reçu une ou deux doses de 170 à 200 mcg/kg d'ivermectine, les réactions indésirables suivantes ont été rapportées comme étant possiblement, probablement ou certainement liées à l'ivermectine :

Organisme entier : asthénie/fatigue (0,9 %) et douleur abdominale (0,9 %)

Appareil gastro-intestinal : anorexie (0,9 %), constipation (0,9 %), diarrhée (1,8 %), nausées (1,8 %) et vomissements (0,9 %)

Système nerveux/psychiatrie : étourdissements (2,8 %), somnolence (0,9 %), vertiges (0,9 %) et tremblements (0,9 %)

Peau : prurit (2,8 %), éruption cutanée (0,9 %) et urticaire (0,9 %)

Lors des études comparatives, les patients traités avec STROMEKTOL[®] ont ressenti plus de distension abdominale et de gêne thoracique que ceux traités avec l'albendazole. Cependant, STROMEKTOL[®] a été mieux toléré que le thiabendazole lors d'études comparatives dans le cadre desquelles 37 patients ont été traités avec le thiabendazole.

Les réactions de type Mazzotti et les réactions ophtalmologiques associées au traitement de l'onchocercose ou à la maladie elle-même ne sont pas censées survenir chez les patients atteints de strongyloïdose et traités avec l'ivermectine.

Onchocercose

Lors des études cliniques menées auprès de 963 adultes traités avec 100 à 200 mcg/kg d'ivermectine, on a rapporté l'aggravation des signes et des symptômes suivants pendant les quatre premiers jours après le traitement : arthralgie/synovite (9,3 %), hypertrophie et sensibilité des ganglions lymphatiques axillaires (11,0 % et 4,4 %, respectivement), hypertrophie et sensibilité des ganglions lymphatiques cervicaux (5,3 % et 1,2 %, respectivement), hypertrophie et sensibilité des ganglions lymphatiques inguinaux (12,6 % et 13,9 %, respectivement), hypertrophie et sensibilité d'autres ganglions lymphatiques (3,0 % et 1,9 %, respectivement), prurit (27,5 %), lésions cutanées comprenant œdème, éruption papuleuse et pustuleuse ou éruption urticarienne franche (22,7 %) et fièvre (22,6 %). Ces signes et ces symptômes sont considérés comme faisant partie des réactions de type Mazzotti (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Lors des études cliniques, des examens ophtalmologiques ont été effectués chez 963 adultes avant le traitement, au jour 3 ainsi qu'aux mois 3 et 6 après le traitement avec 100 à 200 mcg/kg d'ivermectine. Les changements observés comprenaient principalement une détérioration entre le début de l'étude et trois jours après l'arrêt du traitement. Lors des visites aux mois 3 et 6, la plupart des changements avaient disparu ou s'étaient atténués par rapport à leur gravité initiale. Les pourcentages de patients ayant présenté une aggravation des affections suivantes au jour 3 ainsi qu'aux mois 3 et 6, respectivement, étaient répartis comme suit : limbite : 5,5 %, 4,8 % et 3,5 % et opacité ponctuée : 1,8 %, 1,8 % et 1,4 %. Les pourcentages correspondants chez les patients ayant reçu un placebo étaient les suivants : limbite : 6,2 %, 9,9 % et 9,4 % et opacité ponctuée : 2,0 %, 6,4 % et 7,2 %.

Lors des études cliniques menées auprès de 963 adultes ayant reçu de 100 à 200 mcg/kg d'ivermectine, les réactions indésirables cliniques suivantes ont été rapportées comme étant possiblement, probablement ou certainement liées au médicament chez ≥ 1 % des patients : œdème du visage (1,2 %), œdème périphérique (3,2 %), hypotension orthostatique (1,1 %) et tachycardie (3,5 %). Les céphalées et la myalgie liées au médicament ont touché < 1 % des patients (0,2 % et 0,4 %, respectivement). Cependant, il s'agissait des manifestations indésirables les plus courantes qui ont été rapportées dans l'ensemble lors de ces études, quel que soit le lien de causalité (22,3 % et 19,7 %, respectivement).

Un profil d'innocuité similaire a été observé lors d'une étude ouverte menée auprès d'enfants de 6 à 13 ans.

Les effets indésirables ophtalmologiques suivants surviennent en raison de la maladie elle-même, mais ils ont aussi été rapportés après le traitement avec l'ivermectine : sensation anormale aux yeux, œdème palpébral, uvéite antérieure, conjonctivite, limbite, kératite, chorioretinite ou choroïdite. Ces effets ont rarement été sévères ou associés à une perte de vision; ils ont généralement disparu sans corticothérapie.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Strongyloïdose

Lors des études cliniques menées auprès de 109 patients ayant reçu une ou deux doses de 170 à 200 mcg/kg d'ivermectine, les anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire, rapportées quelle que soit leur relation avec le médicament, étaient la leucopénie/l'anémie chez un patient et le taux élevé d'ALAT/de phosphatase alcaline chez un autre patient.

Onchocercose

Lors des études cliniques contrôlées, les anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire suivantes ont été rapportées comme étant possiblement, probablement ou certainement liées au médicament chez ≥ 1 % des patients : éosinophilie (3 %) et hausse du taux d'hémoglobine (1 %).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Onchocercose

Hémorragie conjonctivale

Toutes les indications

Hypotension (notamment l'hypotension orthostatique), aggravation de l'asthme bronchique, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, convulsions, hépatite, élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

Toxicité neurologique, y compris baisse du niveau de conscience et coma (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des rapports sur les effets indésirables survenus après la commercialisation du produit font état d'un RIN (rapport international normalisé) accru lorsque STROMECTOL[®] a été administré avec la warfarine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Des études *in vitro* portant sur des microsomes hépatiques humains et des enzymes recombinantes du CYP450 ont montré que l'ivermectine est essentiellement métabolisée par le CYP3A4. Selon la méthode *in vitro* utilisée, il a aussi été montré que le CYP2D6 et le CYP2E1 participaient au métabolisme de l'ivermectine, mais dans une mesure nettement moindre que le CYP3A4. Les résultats d'études *in vitro* portant sur des microsomes hépatiques humains semblent indiquer que les concentrations cliniquement pertinentes d'ivermectine n'inhibent pas considérablement l'activité métabolique du CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 et du CYP2E1.

9.5 Interactions médicament-aliment

Une étude sur l'innocuité clinique de doses multiples avait pour but d'évaluer l'innocuité et les propriétés pharmacocinétiques de STROMECTOL[®] chez des volontaires en bonne santé. Les sujets ont reçu des doses orales de 30 à 120 mg de STROMECTOL[®] à jeun ou de 30 mg de STROMECTOL[®] après un repas riche en matières grasses (48,6 g de lipides). L'administration de 30 mg de STROMECTOL[®] après un repas riche en matières grasses a entraîné une augmentation d'environ 2,5 fois de la biodisponibilité par rapport à l'administration de 30 mg de STROMECTOL[®] à jeun. Cependant, aucun signe de toxicité au système nerveux central associée à l'un de ces schémas n'a été observé (voir [5 SURDOSAGE](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'ivermectine fait partie de la classe thérapeutique des avermectines, qui sont des antiparasitaires à large spectre dotés d'un mode d'action unique. Les composés de cette classe thérapeutique se lient de manière sélective et avec une forte affinité aux canaux des ions chlorure contrôlés par le glutamate et présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Cette liaison augmente la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions chlorure et l'hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire, ce qui provoque la paralysie et la mort du parasite. Les composés de cette classe thérapeutique peuvent aussi interagir avec d'autres canaux des ions chlorure contrôlés par interaction ligand-récepteur comme les canaux contrôlés par le neurotransmetteur acide gamma-aminobutyrique (GABA).

10.2 Pharmacodynamie

STROMEKTOL[®], un anthelminthique, est dérivé des avermectines, une classe d'antiparasitaires à large spectre très actifs, isolés après fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis*.

10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration d'ivermectine par voie orale, ses concentrations plasmatiques sont approximativement proportionnelles à la dose. Lors de deux études, une seule administration de doses de 12 mg de STROMEKTOL[®] à des volontaires en bonne santé à jeun (soit une dose moyenne de 165 mcg/kg) a entraîné des concentrations plasmatiques maximales moyennes du principal composant (H2B1a) de 46,6 (\pm 21,9) ng/mL (plage : 16,4 à 101,1) et de 30,6 (\pm 15,6) ng/mL (plage : 13,9 à 68,4), respectivement, environ quatre heures après l'administration. L'ivermectine est métabolisée dans le foie; l'ivermectine et/ou ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans les fèces sur une période d'environ 12 jours, et moins de 1 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine. La demi-vie plasmatique de l'ivermectine chez l'humain est d'environ 18 heures après son administration par voie orale.

L'innocuité et les propriétés pharmacocinétiques de l'ivermectine ont été évaluées de façon plus approfondie lors d'une étude pharmacocinétique clinique reposant sur l'administration de doses multiples et menée auprès de volontaires en bonne santé. Les sujets ont reçu des doses orales de 30 à 120 mg (de 333 à 2 000 mcg/kg) d'ivermectine à jeun ou de 30 mg (de 333 à 600 mcg/kg) d'ivermectine après un repas riche en matières grasses (48,6 g de lipides). L'administration de 30 mg d'ivermectine après un repas riche en matières grasses a entraîné une augmentation d'environ 2,5 fois de la biodisponibilité par rapport à l'administration de 30 mg d'ivermectine à jeun.

Des études *in vitro* portant sur des microsomes hépatiques humains et des enzymes recombinantes du CYP450 ont montré que l'ivermectine est essentiellement métabolisée par le CYP3A4. Selon la méthode *in vitro* utilisée, il a aussi été montré que le CYP2D6 et le CYP2E1 participaient au métabolisme de l'ivermectine, mais dans une mesure nettement moindre que le CYP3A4. Les résultats d'études *in vitro* portant sur des microsomes hépatiques humains semblent indiquer que les concentrations cliniquement pertinentes d'ivermectine n'inhibent pas considérablement l'activité métabolique du CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 et du CYP2E1.

Populations et états pathologiques particuliers

La pharmacocinétique de STROMEKTOL[®] n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver STROMEKTOL[®] à une température de 15 °C à 30 °C.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne s'applique pas.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13. INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

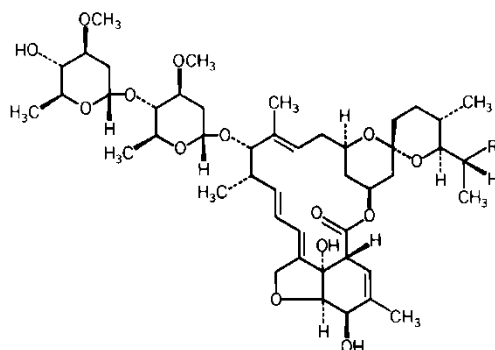
Nom propre : ivermectine

Nom chimique : L'ivermectine est un mélange qui contient au moins 95 % et au plus 102 % de la somme des composants 5-O-déméthyl-22,23-dihydroaivermectine A_{1a} (H₂B_{1a}) et 5-O-déméthyl-25-dé(1-méthylpropyl)-25-(1-méthyléthyl)-22,23-dihydroaivermectine A_{1a} (H₂B_{1b}), calculée sur une base anhydre et exempte d'alcool et de formamide; et le rapport (calculé par pourcentage de surface) du composant H₂Ba / H₂B_{1a} + H₂B_{1b} n'est pas inférieur à 90 %.

Formule moléculaire et masse moléculaire : H₂B_{1a} : C₄₈H₇₄O₁₄; 875,1

H₂B_{1b} : C₄₇H₇₂O₁₄; 861,1

Formule de structure :



Composant B_{1a}, R = C₂H₅

Composant B_{1b}, R = CH₃

Propriétés physicochimiques : L'ivermectine est une poudre cristalline blanche à jaunâtre-blanche qui est presque insoluble dans l'eau, qui se dissout facilement dans le méthanol et qui est soluble dans l'éthanol à 95 % et dans l'acétone.

14. ESSAIS CLINIQUES

14.2 Résultats de l'étude

Onchocercose

L'évaluation de l'ivermectine pour le traitement de l'onchocercose repose sur les résultats d'études cliniques portant sur 1 278 patients. Lors d'une étude à double insu et contrôlée par placebo menée auprès d'adultes présentant une onchocercose modérée ou grave, ceux qui avaient reçu une seule dose de 150 mcg/kg d'ivermectine ont obtenu une diminution de 83,2 % et 99,5 % du nombre de microfilaries cutanées (moyenne géométrique) trois jours et trois mois après l'administration de cette dose, respectivement. Une réduction marquée de > 90 % s'est maintenue jusqu'à 12 mois après l'administration d'une seule dose. Comme c'est le cas des autres médicaments microfilaricides, le nombre de microfilaries a augmenté dans la chambre antérieure de l'œil trois jours après le traitement chez certains patients. Cependant, trois et six mois après l'administration de la dose, un pourcentage significativement plus élevé

de patients traités avec l'ivermectine ont obtenu des diminutions du nombre de microfilaires dans la chambre antérieure de l'œil par rapport aux patients ayant reçu un placebo.

Lors d'une étude ouverte distincte menée auprès d'enfants âgés de 6 à 13 ans (n = 103; poids compris entre 17 et 41 kg), on a observé des diminutions similaires du nombre de microfilaires cutanées jusqu'à 12 mois après le traitement.

Strongyloïdose

L'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine pour le traitement de la strongyloïdose ont fait l'objet de deux études cliniques contrôlées par l'albendazole (agent comparatif), et de trois études contrôlées par le thiabendazole (agent comparatif). L'efficacité, mesurée par le taux de guérison, a été définie par l'absence de larves dans les selles lors de l'analyse de suivi. D'après ce critère, l'efficacité était significativement supérieure avec l'ivermectine (une seule dose de 170 à 200 mcg/kg) qu'avec l'albendazole (200 mg 2 f.p.j. pendant 3 jours). L'ivermectine administrée à raison d'une seule dose de 200 mcg/kg pendant une journée a été aussi efficace que le thiabendazole administré à raison de 25 mg/kg 2 f.p.j. pendant 3 jours.

Tableau 4 : Résumé des taux de guérison obtenus avec l'ivermectine vs des agents comparatifs pour le traitement de la strongyloïdose

	Taux de guérison Nombre et (%) de patients évaluables	
	Ivermectine De 170 à 200 mcg/kg	Agent comparatif
Albendazole* (agent comparatif)		
Étude internationale	22/28 (79)	10/23 (43)
Étude de l'OMS	126/152 (83)	67/149 (45)
Thiabendazole** (agent comparatif)		
Étude internationale	10/15 (67)	13/15 (87)
Études des É.-U.	14/14 (100)	16/17 (94)

* 200 mg 2 f.p.j. pendant 3 jours

** 25 mg/kg 2 f.p.j. pendant 3 jours

Lors d'une étude menée en France, un pays non endémique sans risque de réinfection, plusieurs patients ont présenté une recrudescence de larves *Strongyloides* dans les selles jusqu'à 106 jours après le traitement avec l'ivermectine. Par conséquent, au moins trois analyses de selles devraient être effectuées sur une période de trois mois après la fin du traitement pour confirmer l'éradication de l'infection. En cas de recrudescence des larves, un deuxième traitement avec l'ivermectine est indiqué. Des techniques de concentration (p. ex., la technique de Baermann) doivent être employées pour ces analyses de selles, car le nombre de larves *Strongyloides* par gramme de selles peut être très faible.

15. MICROBIOLOGIE

L'ivermectine fait partie de la classe thérapeutique des avermectines, qui sont des antiparasitaires à large spectre dotés d'un mode d'action unique. Les composés de cette classe thérapeutique se lient de manière sélective et avec une forte affinité aux canaux des ions chlorure contrôlés par le glutamate et présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Cette liaison augmente la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions chlorure et l'hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire, ce qui provoque la paralysie et la mort du parasite. Les composés de cette classe thérapeutique peuvent aussi interagir avec d'autres canaux des ions chlorure contrôlés par interaction ligand-récepteur comme les canaux contrôlés par le neurotransmetteur acide gamma-aminobutyrique (GABA).

L'activité sélective des agents de cette classe thérapeutique est attribuable, d'une part, à l'absence de canaux d'ions chlorure contrôlés par le glutamate chez certains mammifères, et, d'autre part, à la faible affinité des avermectines pour les canaux d'ions chlorure mammaliens contrôlés par interaction ligand-récepteur. De plus, l'ivermectine ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique chez l'humain.

L'ivermectine est active contre de nombreux nématodes, et ce, à divers stades de leur cycle de vie, mais elle ne protège pas contre tous ces parasites. Elle agit contre les microfilaires tissulaires d'*Onchocerca volvulus*, mais non contre la forme adulte de ce ver. Son activité contre *Strongyloides stercoralis* est limitée aux stades intestinaux du parasite.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Des études de toxicité aiguë sur l'ivermectine pour prise orale ont été menées chez la souris, le rat et le singe; elles ont montré des différences claires propres aux espèces et aux souches quant à la sensibilité à cet agent : les rongeurs étaient relativement sensibles à la toxicité de ce composé sur le SNC. Des doses de 200 mcg/kg chez la souris et des doses légèrement supérieures chez le rat ont entraîné des tremblements et de l'ataxie, alors qu'une dose de 200 mcg/kg a été généralement bien tolérée lors des études menées auprès de diverses espèces. Des études de toxicité aiguë sur l'ivermectine pour prise orale menées chez le singe rhésus ont montré que la dose toxique minimale était de 2 000 mcg/kg, soit environ 10 fois la dose clinique. Chez cette espèce, des doses allant jusqu'à 24 mg/kg (120 fois la dose clinique) ont produit seulement de légères hausses des effets toxiques observés, y compris les vomissements, la mydriase et la sédation. Une étude sur la toxicité de doses répétées d'une durée de deux semaines, menée chez le singe rhésus, n'a fait état d'aucun effet indésirable avec des doses allant jusqu'à 1 200 mcg/kg/jour. Des études de 14 semaines n'ont indiqué aucun effet indésirable avec des doses de 400 mcg/kg/jour chez le rat et de 500 mcg/kg/jour chez le chien.

Une létalité significative a été observée chez les souris et les rats ayant reçu des doses orales uniques comprises entre 25 et 50 mg/kg ou entre 40 et 50 mg/kg, respectivement. Aucune létalité significative n'a été observée chez les chiens ayant reçu des doses orales uniques pouvant atteindre 10 mg/kg. À ces doses, les signes liés au traitement qui ont été observés chez ces animaux comprenaient l'ataxie, la bradypnée, les tremblements, le ptosis, la diminution de l'activité, les vomissements et la mydriase.

Cancérogénicité : Aucune étude à long terme n'a été effectuée pour évaluer le pouvoir carcinogène de l'ivermectine.

Génotoxicité : L'ivermectine donne un résultat négatif au test de la mutation microbiologique d'Ames et aux épreuves de mutation sur des lymphomes de souris; elle n'a pas entraîné de synthèse imprévue de l'ADN dans des cultures cellulaires de fibroblastes humains.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'ivermectine n'a pas affecté la reproduction chez diverses espèces.

Chez la souris et le rat, l'ivermectine a causé des fentes palatines lorsqu'elle était administrée par voie orale à raison de 0,4 et 10 mg/kg/jour, respectivement. Administrée à raison de 3 mg/kg/jour, l'ivermectine a causé des fentes palatines et une malformation des pattes (*clubbed feet*) chez le lapin. Ces effets développementaux ont uniquement été observés à des doses égales ou presque à celles qui étaient toxiques pour les femelles gravides.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

STROMECTOL®

comprimés d'ivermectine, USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **STROMECTOL®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **STROMECTOL®**.

Pourquoi STROMECTOL® est-il utilisé?

STROMECTOL® est utilisé pour traiter les infections causées par certains parasites (vers).

Comment STROMECTOL® agit-il?

STROMECTOL® agit en tuant les vers en cours de développement.

Quels sont les ingrédients dans STROMECTOL®?

Ingrédient médicinal : ivermectine.

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, amidon prégélatinisé, butyl hydroxyanisole, cellulose microcristalline et stéarate de magnésium.

STROMECTOL® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

comprimés à 3 mg

Ne prenez pas STROMECTOL® si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'ivermectine ou à l'un des autres ingrédients contenus dans STROMECTOL®.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre STROMECTOL®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous vivez ou avez séjourné dans des régions d'Afrique. Certaines infections contractées dans ces régions, comme le « loa-loa » – aussi appelé « ver africain de l'œil », peuvent causer des effets secondaires durant l'utilisation de STROMECTOL® (voir ci-dessous **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à STROMECTOL®?**);
- si votre système immunitaire est affaibli. Dans ce cas, votre médecin pourra prescrire des tests et demander des examens des selles afin de surveiller votre infection;
- si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter : STROMECTOL® est excrété dans le lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :

Il est important de prendre STROMECTOL® comme votre médecin vous l'a recommandé. Une dose excessive de STROMECTOL® peut diminuer votre capacité à demeurer éveillé, conscient et bien orienté et peut mener à un coma.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec STROMECTOL® :

- la warfarine

Comment prendre STROMECTOL® :

- Vous devez toujours prendre STROMECTOL® exactement comme vous l'a prescrit votre médecin.
- Prenez les comprimés par la bouche, avec de l'eau, lorsque vous avez l'estomac vide.

Dose habituelle :

La dose dépend de votre maladie et de votre poids.

Pour la strongyloïdose : une dose de 0,2 mg/kg de poids corporel.

Pour l'onchocercose : 0,15 mg/kg de poids corporel tous les 3 à 12 mois.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de STROMECTOL®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

STROMECTOL® est un traitement à dose unique. Si vous n'avez pas pris la dose au moment recommandé, prenez-la dès que possible, avec de l'eau, lorsque vous avez l'estomac vide.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à STROMECTOL®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez STROMECTOL®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires :

- Variations des résultats de certaines analyses de laboratoire (augmentation des taux d'enzymes hépatiques, de bilirubine dans le sang et d'éosinophiles);
- Faible tension artérielle (hypotension). Vous pourriez avoir des étourdissements ou une sensation de tête légère lorsque vous êtes debout;
- Aggravation de l'asthme;
- Diminution de la vigilance, y compris un coma.

Les effets secondaires ci-dessous dépendent de la raison pour laquelle vous prenez STROMECTOL®. Ils dépendent aussi des autres infections dont vous êtes atteint, le cas échéant.

Les personnes atteintes de strongyloïdose intestinale (anguillulose) peuvent présenter les effets secondaires suivants :

- sensation de faiblesse inhabituelle;

- perte d'appétit, douleur à l'estomac, constipation ou diarrhée;
- étourdissements;
- tremblements.

Les personnes lourdement infectées par le ver « loa-loa » peuvent présenter les effets secondaires suivants :

- fonction cérébrale anormale;
- maux de dos et de cou;
- saignement dans le blanc des yeux;
- incontinence urinaire ou fécale;
- difficulté à rester debout ou à marcher;
- altération de l'état mental;
- absence de réaction aux autres personnes ou apparition d'un coma;
- crise d'épilepsie.

Les personnes infectées par le ver *Onchocerca volvulus*, qui est responsable de la « cécité des rivières », peuvent présenter les effets secondaires suivants :

- douleurs aux articulations ou aux muscles;
- enflure des ganglions lymphatiques;
- enflure, notamment au visage, aux mains, aux chevilles ou aux pieds;
- fréquence cardiaque rapide;
- changements de la vision et autres problèmes oculaires tels qu'une infection, une rougeur ou des sensations inhabituelles;
- saignement dans le blanc des yeux ou enflure des paupières;
- maux de tête.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
INCONNU			
Réaction allergique accompagnée des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • fièvre soudaine; • réactions cutanées (comme des éruptions cutanées ou des démangeaisons) ou autres réactions cutanées graves; • difficulté à respirer. 		x	
TRÈS RARE			
Syndrome de Stevens-Johnson accompagné des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • symptômes semblables à ceux de la grippe; • peau qui pèle; • vésicules et plaies autour de la bouche. 		x	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Troubles du foie (hépatite) accompagnés des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • jaunissement de la peau; • mal d'estomac; • nausées ou vomissements; • confusion; • sensation de fatigue ou somnolence. 		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de STROMEKTOL® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.merck.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.
Dernière révision : 2021-10-21

® Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.

© 2018, 2021 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.