

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

 **STROMEKTOL™**

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 :

Date de préparation :
Le 5 septembre 2018

Numéro de la demande : 211000

CHANGEMENTS IMPORTANTS APPORTÉS RÉCEMMENT AUX INDICATIONS

Ne s'applique pas.

TABLE DES MATIÈRES

CHANGEMENTS IMPORTANTS APPORTÉS RÉCEMMENT AUX INDICATIONS.....2

TABLE DES MATIÈRES2

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
3	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
3.1	Considérations posologiques	4
3.2	Dose recommandée et ajustement de la posologie	4
3.3	Administration	5
3.4	Reconstitution	5
3.5	Dose oubliée.....	6
4	SURDOSAGE.....	6
5	FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	6
6	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
6.1	Populations particulières	8
6.1.1	Femmes enceintes	8
6.1.2	Femmes qui allaitent	8
6.1.3	Enfants.....	8
6.1.4	Personnes âgées.....	9
7	EFFETS INDÉSIRABLES	9
7.1	Aperçu des effets indésirables	9
7.2	Effets indésirables rapportés lors des études cliniques	9
7.3	Anomalies dans les résultats de laboratoire : résultats hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	11
7.4	Effets indésirables observés dans les études cliniques (enfants)	11
7.5	Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit.....	11
8	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
8.1	Aperçu.....	11
8.2	Interactions médicament-médicament	11
8.3	Interactions médicament-aliment.....	12
8.4	Interactions médicament-herbe médicinale	12
8.5	Effets du médicament sur les constantes biologiques.....	12
8.6	Effets du médicament sur le style de vie	12

9	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
9.1	Mode d’action	12
9.2	Pharmacodynamie.....	12
9.3	Pharmacocinétique.....	12
10	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	13
11	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	13
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
13	ÉTUDES CLINIQUES	14
14	MICROBIOLOGIE.....	15
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	16
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	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 **6. 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 **6. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

2 CONTRE-INDICATIONS

STROMECTOL™ est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit, incluant les ingrédients non médicinaux, ou de son contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 5, Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

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

3.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie

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 **13. ÉTUDES 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

3.3 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.

3.4 Reconstitution

Ne s'applique pas.

3.5 Dose oubliée

Le schéma posologique de STROMECTOL™ pour le traitement de l'onchocercose ou de la strongyloïdose consiste en l'administration d'une dose unique par voie orale (voir **3. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

4 SURDOSAGE

Certains rapports font état d'un surdosage accidentel par l'ivermectine, mais aucun décès n'a été attribuable à un surdosage par 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 **8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 : Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Les comprimés de STROMECTOL™ 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.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il ne faut pas utiliser STROMECTOL™ 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 STROMECTOL™. Une évaluation préalable pour la loase devrait être menée chez les patients pour qui le traitement avec STROMECTOL™ 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.

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

STROMECTOL™ 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 STROMECTOL™ 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 STROMECTOL™ 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 **7. 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 STROMECTOL™ 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*.

6.1 Populations particulières

6.1.1 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.

6.1.2 Femmes qui allaitent

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.

6.1.3 Enfants

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

6.1.4 Personnes âgées

Dans les études cliniques sur STROMECTOL™, 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.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

STROMECTOL™ (ivermectine) a été généralement bien toléré. La plupart des effets indésirables étaient légers et transitoires.

7.2 Effets indésirables rapportés lors des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

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 STROMECTOL™ ont ressenti plus de distension abdominale et de gêne thoracique que ceux traités avec l'albendazole. Cependant, STROMECTOL™ 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 **6. 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.

7.3 Anomalies dans les résultats de laboratoire : résultats hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

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 %).

7.4 Effets indésirables observés dans les études cliniques (enfants)

Ne s'applique pas.

7.5 Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

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.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

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.

8.2 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.

8.3 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 4. SURDOSAGE).

8.4 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions médicament-herbe médicinale n'ont pas été établies.

8.5 Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

8.6 Effets du médicament sur le style de vie

Les effets du médicament sur le style de vie n'ont pas été établis.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 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).

9.2 Pharmacodynamie

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

9.3 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 STROMECTOL™ 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 (± 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 particulières et états pathologiques

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

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

11 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne s'applique pas.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

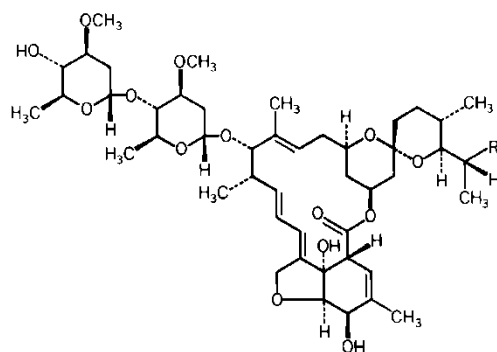
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : 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-dihydroavermectine A_{1a} (H₂B_{1a}) et 5-O-déméthyl-25-dé(1-méthylpropyl)-25-(1-méthyléthyl)-22,23-dihydroavermectine 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 développée :



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.

13 ÉTUDES CLINIQUES

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 microfilaries 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 microfilaries 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.

14 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.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

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.

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

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.

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.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

 **STROMECTION™**
comprimés d'ivermectine, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **STROMECTION™** 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **STROMECTION™**.

Pourquoi STROMECTION™ est-il utilisé?

STROMECTION™ est utilisé pour traiter les infections causées par certains parasites (vers).

Comment STROMECTION™ agit-il?

STROMECTION™ agit en tuant les vers en cours de développement.

Quels sont les ingrédients de STROMECTION™ ?

Ingrédient médicinal : ivermectine.

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

STROMECTION™ est offert sous les formes posologiques qui suivent :

comprimés à 3 mg

Ne prenez pas STROMECTION™ si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre STROMECTION™, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires 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 STROMECTION™ (voir ci-dessous **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à STROMECTION™ ?**);
- 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;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter : STROMECTION™ est excrété dans le lait maternel.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

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 croyez avoir pris trop de STROMECTOL™, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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™ ?

En prenant STROMECTOL™, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec 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.

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			
Symptômes/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
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	
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			
Symptômes/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas sévères seulement	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	

Si des effets secondaires deviennent graves ou si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans le présent dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- visitant le site Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- 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 :

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

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

Pour en savoir davantage au sujet de STROMECTOL™ :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou le site de Merck Canada au www.merck.ca, ou en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Pour signaler un effet secondaire lié à STROMECTOL™, veuillez composer le 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 5 septembre 2018

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

© 2018, Merck Canada Inc. Tous droits réservés.