

Iver P® Ivermectina 6 mg

Comprimidos

INDUSTRIA ARGENTINA
Venta bajo receta

Composición

Cada comprimido de Iver P® contiene: Ivermectina 6 mg. Excipientes: lactosa monohidrata; celulosa 80; almidón glicolato sódico; estearato de magnesio; talco.
Este medicamento es Libre de Gluten.

Acción terapéutica

Iver P® comprimidos es un antiparasitario (destruye los parásitos llamados microfilarias que se encuentran presentes debajo de la piel y en los ojos de los pacientes con oncocercosis). Código ATC: P02CF

Indicaciones

Iver P® Comprimidos esta recomendado para el tratamiento de enfermedades parasitarias; oncocercosis, estrogiloidiasis, escabiosis (sarna) humana.

Farmacodinamia

La ivermectina es un miembro de la clase avermectina de los agentes antiparasitarios de amplio espectro que poseen un único modo de acción. Los compuestos de la clase se ligan en forma selectiva y con una marcada afinidad hacia los canales del ion cloro generados por glutamato, presentes en el nervio invertebrado y en las células musculares. Esto genera un aumento en la permeabilidad de la membrana celular hacia los iones, con hiperpolarización del nervio o célula muscular, teniendo como consecuencia la parálisis y la muerte del parásito. Los compuestos de esta clase también interactúan con otros canales del cloro generados por ligandos, como aquellos generados por el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA).

La actividad selectiva de los compuestos de esta clase se atribuye a que algunos mamíferos no tienen canales del cloro generados por glutamato ya que las avermectinas presentan una baja afinidad hacia los canales del cloro generados por ligandos en los mamíferos. Además, la ivermectina no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica en seres humanos. La ivermectina estimula la liberación del neurotransmisor inhibitorio, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), a partir de las terminaciones nerviosas presinápticas. Inhibe, por consiguiente, en los nematodos la transmisión del influjo de las interneuronas del cordón ventral a las neuronas motoras. En los artrópodos, un mecanismo similar inhibe la transmisión del influjo a la unión neuromuscular. La ivermectina no penetra fácilmente en el sistema nervioso central de los mamíferos, y por lo tanto, no interfiere en los mamíferos con la neurotransmisión GABA-dependiente.

En los pacientes adultos, una dosis única reduce en algunos días el número de microfilarias de la piel a tasas indetectables. Luego de una sola dosis, el número de microfilarias restante es al menos 12 veces inferior al 10 % del número encontrado antes del tratamiento. Este efecto es obtenido gracias a la asociación del efecto microfilaricida y del bloqueo temporal de la liberación de microfilarias a partir del útero del parásito adulto. En los pacientes que presentan una lesión ocular, hay una reducción significativa de las microfilarias intraoculares.

Se ha observado también su empleo en:

- Pacientes de edad avanzada.
- El tratamiento de escabiosis endémicas.
- Pacientes inmunocomprometidos, en los cuales pueden ser difíciles los tratamientos tópicos para la sarna, con riesgo de fracasos.
- Pacientes con formas de escabiosis que no responden a tratamientos convencionales.

Farmacocinética

Los comprimidos de Iver P® contienen una mezcla de al menos 80% de 22,23-dihidro-ivermectina B1a y 20 % o menos de 22,23 dihidroivermectina B1b. Con dosis orales únicas de 12 mg de ivermectina administrada en forma de comprimidos, el pico medio de concentraciones plasmáticas del compuesto principal (H2B1a) fue de 46,6 (+/- 21,9) medio 4 horas después de la administración del producto. La concentración plasmática crece con el aumento de la dosis de manera globalmente proporcional. La ivermectina es metabolizada en el organismo humano y la ivermectina y sus metabolitos son eliminados casi exclusivamente en los heces durante alrededor de 12 horas luego que menos del 1% de la dosis administrada es excretada por la orina. La vida media plasmática de la ivermectina en el hombre es de alrededor de 12 horas y la de los metabolitos, alrededor de tres días.

Posología y forma de administración

Oncocercosis y estrogiloidiasis:

Tomar una dosis única con agua en ayunas; no se conoce la influencia de la alimentación sobre la absorción. La dosis puede ingerirse al levantarse o en otro momento, pero no se deben ingerir alimentos dos horas antes ni dos horas después de la ingestión de Iver P® comprimidos. No es necesario utilizar otras restricciones alimentarias o medicamentos complementarios. En la mayoría de los pacientes, el intervalo de tiempo propuesto es de 12 meses. Pero en ciertas regiones puede ser preferible repetir la administración cada seis meses, según la prevalencia o la densidad microfilariana cutánea.

Escabiosis:

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

La importancia de la dosis está determinada por los pesos de los pacientes como a continuación se detalla.

Peso Corporal en kg.	Dosis (en comprimidos)
15-25	1/2
26-44	1
45-64	1 1/2
65-84	2

Alternativamente, en ausencia del peso de la persona, la dosis de Ivermectina para utilización de campañas de tratamiento masivos puede ser determinada por la talla de los pacientes como se detalla a continuación:

Talla (en cm)	Dosis (en comprimidos)
90-119	1/2
120-140	1
141-158	1 1/2
>158	2

En todos los casos atégase estrictamente a lo indicado por su médico. No deje pasar la fecha límite de utilización indicada claramente en el envase.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias

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

Embarazo

En la mujer embarazada, la prescripción de Ivermectina no esta recomendada; la administración de Ivermectina a las dosis cercanas a la dosis maternotóxica o iguales a ellas, entrañan malformaciones fetales en la mayoría de las especies de animales de laboratorio. Es teratogénica en ratones, ratas y conejos cuando se le administra en dosis repetidas de 0,2, 8,1 y 4,5 veces la dosis humana máxima recomendada, respectivamente (sobre una base de mg/m²/día). La teratogénesis estuvo caracterizada en las 3 especies evaluadas por paladar hendido; en conejos se observo además, patas delanteras equinovaras. Estos defectos en el desarrollo solamente se encontraron en dosis cercanas a las maternotóxicas en la mujer embarazada. Por lo tanto, Ivermectina no parece ser selectivamente fetotóxica para el feto en desarrollo. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Es difícil apreciar a partir de eso estudios el riesgo de una toma única de una dosis baja.

Lactancia

Menos del 2% de la dosis de Ivermectina aparece en la leche materna. La seguridad de empleo no ha sido establecida en los lactantes. Iver P® comprimidos no deberá utilizarse en las madres lactantes salvo que el beneficio esperado sea superior al riesgo potencial posible para el niño. Los tratamientos en las madres que tengan la intención de nutrir a sus lactantes serán utilizados luego de una semana del nacimiento del niño.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos que pesan menos de 15 kg.

Efectos colaterales y secundarios

- En la mayoría de los casos, los efectos secundarios son ligeros y transitorios.
- Las reacciones de hipersensibilidad resultantes de la muerte de las microfilarias luego del tratamiento con Ivermectina son los síntomas de la reacción Mazzotti: prurito, conjuntivitis, artralgias, mialgias (comprende mialgia abdominal), fiebre, edema, linfadenitis, adenopatías, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión ortostática, taquicardia, astenia, erupción y cefaleas. Estos síntomas rara vez son severos.
- Los efectos secundarios oftalmológicos son poco frecuentes luego del tratamiento con Iver P® comprimidos pero una sensación anormal en los ojos, edema de papila, uveítis anterior, conjuntivitis, limbitis, queratitis, coriorretinitis o coroiditis que se pueden producir a causa de una afección de los mismos, pueden ser encontradas ocasionalmente durante el tratamiento. Son raramente severas y desaparecen por lo general, sin la ayuda de corticoides.
- Se informaron somnolencia y modificaciones transitorias no específicas del ECG.
- A veces se pueden apreciar eosinofilia transitoria y transaminasas elevadas (GPT).

Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

No se han realizado estudios prolongados en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Ivermectina. Ivermectina no fue genotóxico in vitro en el ensayo de mutagenicidad microbiana de Ames de cepas de Salmonella Typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 98 y TA 100 con o sin activación de la enzima hepática de rata, ensayos de línea celular de linfoma de ratón L5178Y (citotoxicidad y mutagenicidad) o el ensayo de síntesis de ADN no esquemático en fibroblastos humanos.

Ivermectina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas en estudios con dosis repetidas de hasta 3 veces la dosis máxima humana 200 µg/kg (sobre una base de mg/m²/día).

Sobredosificación

Se han informado casos de sobredosis accidentales con Ivermectina; pero ninguna muerte puede ser atribuida a ella. En una intoxicación importante a través de la utilización de dosis desconocidas (forma veterinaria); los síntomas aparecidos son los observados durante los estudios de toxicología animal principalmente midriasis, somnolencia, actividad motriz enlentecida, temblores y ataxia.

En caso de intoxicación accidental, una terapéutica asintomático, si ella esta indicada, debería comprender la administración parenteral de líquidos y electrolitos, asistencia respiratoria, (oxígeno y ventilación asistida si es necesario) y agentes presores en caso de hipotensión marcada.

La inducción de vómitos y/o la práctica de lavado gástrico lo más rápido posible, seguido de la administración de purgantes y de un tratamiento antiveneno de rutina pueden estar indicados si es necesario para prevenir la absorción del producto ingerido. Con el conocimiento de los resultados disponibles en el hombre, parece conveniente evitar los medicamentos GABA agonistas con el tratamiento de las intoxicaciones accidentales debidas a la Ivermectina.

En caso de sobredosis consulte inmediatamente a su médico, al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Intoxicaciones:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ (011) 4658-7777
- Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-5555
- Centro Nacional de Intoxicaciones Tel.: 0800-3330-160.

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

Presentación

Iver P® comprimidos, en envases conteniendo 6 comprimidos.

Conservación

Conservar a temperatura hasta 30 °C. Preservar de la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACÉUTICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 55.983
Laboratorio Elea Phoenix S.A.,
Avda. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
Director Técnico: Alfredo J. Boccardo - Farmacéutico.
Fecha de última revisión: Diciembre / 2010

502926-02 1-cs-g



DIVISIÓN
ELEA

TRADUCCIÓN PÚBLICA
[CERTIFIED TRANSLATION].....

Iver P®.....

Ivermectin 6 mg.....

Tablets.....

MADE IN ARGENTINA.....

Sold under prescription.....

[Elea logo].....

Formula.....

Each Iver P® tablet contains: Ivermectin 6 mg. Excipients: lactose monohydrate; cellactose 80; sodium starch glycolate; magnesium stearate; powder.....

This medication is gluten-free.

Therapeutic action:

Iver P® supplied in tablets is an antiparasitic agent (it destroys the parasites called microfilariae present under the skin and in the eyes of patients with onchocerciasis). ATC Code: PO2CF.....

Indications:

Iver P® supplied as tablets is indicated for the treatment of the following parasitic diseases: onchocerciasis, strongyloidiasis, and human scabies (seven-year itch).....

Pharmacodynamics

Ivermectin is a member of the avermectin class of broad-spectrum antiparasitic agents which have a unique mode of action. Compounds of the class bind selectively and with high affinity to glutamate-gated chloride ion channels which occur in invertebrate nerve and muscle cells. This leads to an increase in the permeability of the cell membrane to ions with hyperpolarization of the nerve or muscle cell, resulting in paralysis and death of the parasite. Compounds of this class also interact with other ligand-activated chloride channels, such as those generated by the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA).....

The selective activity of the compounds of this class is attributable to the facts that some mammals do not have glutamate-gated chloride channels and that the avermectins have a low affinity for mammalian ligand-gated chloride channels. In addition, Ivermectin does not readily cross the blood-brain barrier in humans. Ivermectin stimulates the release of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) from presynaptic nerve endings. It inhibits, as a result, signal transmission from the ventral cord interneurons to the motor neurons in the nematodes. In arthropods, a similar mechanism inhibits signal transmission at the neuromuscular junction.

Ivermectin does not readily penetrate the central nervous systems of mammals, and thus does not interfere with mammalian GABA-dependent neurotransmission.

In adult patients, a single dose reduces the number of skin microfilariae to undetectable levels within a few days. Following a single dose, the number of remaining microfilariae is at least 12-fold lower than 10% of the number detected prior to treatment. This effect is obtained thanks to the association of the microfilaricide effect and the temporary inhibition of microfilariae release from the uterus of the adult parasite. In patients presenting with eye injury, there occurs a significant reduction in intraocular microfilariae.

It has also been used:.....

- In elderly patients.....
- For the treatment of endemic scabies.....
- In immunocompromised patients, for whom topical treatment for scabies can be difficult, presenting risk of failure.
- In patients with scabies resistant to conventional treatment.

Pharmacokinetics

Iver P® tablets contain a mixture of at least 80% 22,23-dihydroivermectin B1a and a maximum of 20% 22,23-dihydroivermectin B1b. After single 12-mg doses of ivermectin administered as tablets, the mean peak plasma concentrations of the major component (H2B1a) were 46.6 (+/- 21.9) measured 4 hours after dosing. Plasma concentrations increase proportionally to the dose. Ivermectin is metabolized in the human liver and is excreted, along with its metabolites, almost completely in feces over 12 days. Less than 1% of the administered dose is excreted in the urine. The plasma half-life of Ivermectin in man is approximately 12 hours; the half-life of the metabolites is approximately three days.

Dosage and administration

Onchocerciasis and strongyloidiasis:

Patients should take a single dose with water on an empty stomach. The influence of food on absorption is unknown. This dose may be taken when getting up in the morning or at any other time, but patients should avoid eating anything for two hours before and after taking *Iver P*® tablets. No other restrictions in terms of food or concomitant medications are necessary. In most patients, the proposed time interval is 12 months. However, in certain regions, it may be preferable to repeat the administration every six months based on the prevalence or skin microfilariae density.

Scabies:

The recommended dose is a single dose according to the weight of the patient. If necessary and according to the physician's discretion, the dose may be repeated after 15 days.

The dose is determined by the weight of the patient, as detailed below:

.....

Body weight (kg)	Doses (tablets)
15-25	1/2
26-44	1
45-64	1 1/2
65-84	2

.....
 Alternatively, if no information is available on the weight of the patient, the Ivermectin dose for the purposes of mass treatment campaigns may be determined by the patients' height, as detailed below:.....

Height (cm)	Doses (tablets)
90-119	1/2
120-140	1
141-158	1 1/2
>158	2

In all cases, strictly adhere to your physician's orders.....
 Use before the expiration date clearly stated on the container.....

Contraindications.....

Ivermectin tablets are contraindicated in patients who are hypersensitive to any component of the formula.

Precautions and Warnings

In the event of hypersensitivity to the drug, treatment reinstatement is contraindicated. *Iver P*® tablets must not be administered to children under the age of 5 years, as the safety of administration to children under such age has not been determined.....

Pregnancy.....

Ivermectin is not recommended for pregnant women; the administration of Ivermectin at doses at or near the maternotoxic doses leads to fetal malformations in most laboratory animal species. Ivermectin is teratogenic in mice, rats, and rabbits when given in repeated doses of 0.2, 8.1, and 4.5 times the maximum recommended human dose, respectively (on a mg/m²/day basis). Teratogenicity was characterized in the 3 species tested by cleft palate; clubbed forepaws were additionally observed in rabbits. These developmental defects were found only at or near doses that were maternotoxic to the pregnant female. Therefore, Ivermectin does not appear to be selectively fetotoxic to the developing fetus. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. The risk of taking a single low dose is difficult to determine based on these studies.

Nursing

Less than 2% of the Ivermectin dose is excreted in human milk. Safety of use has not been established in newborn infants. Nursing mothers should only take *Iver P*® tablets when the

expected benefit outweighs the possible risk to the newborn. Treatment of mothers who intend to breast-feed their infants should be delayed until at least one week after the birth of the child.....

Pediatric Use.....

Safety and effectiveness in pediatric patients weighing less than 15 kg have not been established.

Collateral and Side Effects.....

In most cases, side effects are mild and temporary.....

- The hypersensitivity reactions resulting from the death of the microfilariae after treatment with Ivermectin are the symptoms of the Mazzotti reaction: pruritus, conjunctivitis, arthralgia, myalgia (comprises abdominal myalgia), fever, edema, lymphadenitis, adenopathy, nausea, vomit, diarrhea, orthostatic hypotension, tachycardia, asthenia, eruption, and headache. These symptoms are rarely severe.

- Ophthalmological side effects are rare after treatment with *Iver P*® tablets, but abnormal sensation in the eyes, eyelid edema, anterior uveitis, conjunctivitis, limbitis, keratitis, chorioretinitis or choroiditis, which may be caused by an affection of the eyes, may occasionally occur during treatment. These are rarely severe and generally resolve without corticosteroid treatment.....

- Somnolence and non-specific, transient ECG changes have been reported.

- In some cases, transient eosinophilia and increased transaminase levels (GPT) may be observed.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility.....

No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of Ivermectin. Ivermectin was not genotoxic in vitro in the Ames microbial mutagenicity assay of Salmonella Typhimurium strains TA1535, TA1537, TA98, and TA100 with and without rat liver enzyme activation, the Mouse Lymphoma Cell Line L5178Y (cytotoxicity and mutagenicity) assays, or the unscheduled DNA synthesis assay in human fibroblasts.....

Ivermectin had no adverse effects on the fertility in rats in studies at repeated doses of up to 3 times the maximum recommended human dose of 200 µg/kg (on a mg/m²/day basis).....

Overdosage.....

There have been reports of accidental overdose of Ivermectin, but no fatalities have been attributable to it. In accidental intoxication with unknown quantities of veterinary formulations of Ivermectin in humans, the symptoms reported have been those observed during animal toxicology studies, namely mydriasis, somnolence, motor retardation, tremors and ataxia.

In case of accidental poisoning, asymptomatic therapy, if indicated, should include parenteral fluids and electrolytes, respiratory support (oxygen and mechanical ventilation if necessary) and pressor agents if clinically significant hypotension is present.

Induction of vomit and/or gastric lavage as soon as possible, followed by purgatives and other routine anti-poison measures, may be indicated if needed to prevent absorption of ingested

material. Based on the results available of studies conducted in men, it seems appropriate to avoid GABA agonist drugs when treating accidental intoxications due to Ivermectin.

In case of overdose, contact your physician immediately, or go to the nearest hospital or the following Toxicology Centers:.....

- *Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez* Tel.: (011) 4962-6666/2247

- *Hospital A. Posadas* Tel.: (011) 4654-6648/ (011) 4658-7777

- *Hospital Fernández* Tel.: (011) 4801-5555

- *Centro Nacional de Intoxicaciones* Tel.: 0800-3330-160.....

For other inquiries:.....

Laboratorio Elea Phoenix hotline: 0800-333-3532.....

How Supplied.....

Iver P® tablets, supplied in containers of 6 tablets.....

Storage.....

Store at a maximum temperature of 30°C. Protect from moisture.

KEEP THIS AND ALL MEDICATIONS OUT OF REACH OF CHILDREN. IF YOU HAVE ANY DOUBTS, CONSULT YOUR PHYSICIAN.....

Medicinal Product authorized by the Ministry of Health.....

Certificate No. 55,983

Laboratorio Elea Phoenix S.A.....

Avda. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Province of Buenos Aires.

Technical Director: Alfredo J. Boccardo - Pharmacist.

Last Revised: December / 2010

502926-02

1-cs-g.....

[Logo:] Gluten Free.....

[Elea logo:] *División Elea*.

This is a true translation from Spanish into English of the relevant parts of the copy of the document attached hereto, in 5 pages. Autonomous City of Buenos Aires. April 26, 2019.....

[FOR CERTIFICATION PURPOSES ONLY]

La presente es traducción fiel en idioma inglés de las partes pertinentes de la copia del documento en castellano que se acompaña, en 5 páginas numeradas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 26 de abril de 2019.....