

MENTIONS OBLIGATOIRES COMPLETES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STROMECTOL 3 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 3 mg d'ivermectine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Les comprimés sont ronds, blancs marqués « MSD » sur une face et « 32 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de la strongyloïdose (anguillulose) gastro-intestinale.
- Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti*.
- Traitement de la gale sarcoptique humaine. Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du traitement dit « d'épreuve » devant un prurit n'est pas justifiée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'anguillulose gastro-intestinale :

La posologie recommandée est de 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale.

A titre indicatif la dose en fonction du poids est :

| POIDS CORPOREL (kg) | DOSE (en nombre de comprimés à 3 mg) |
|---------------------|--------------------------------------|
| 15 à 24 | un |
| 25 à 35 | deux |
| 36 à 50 | trois |
| 51 à 65 | quatre |
| 66 à 79 | cinq |
| ≥ 80 | six |

Traitement de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* :

La posologie recommandée pour les campagnes de traitement de masse de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* est environ 150 à 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale tous les 6 mois.

Dans les zones d'endémie où le traitement ne peut être administré qu'une fois tous les 12 mois, la posologie recommandée est de 300 à 400 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel pour maintenir une suppression suffisante de la microfilarémie chez les sujets traités.

A titre indicatif, la dose en fonction du poids est :

| POIDS CORPOREL (kg) | DOSE administrée tous les 6 mois (nombre de comprimés à 3 mg) | DOSE administrée tous les 12 mois (nombre de comprimés à 3 mg) |
|---------------------|---|--|
| 15 à 25 | un | deux |
| 26 à 44 | deux | quatre |
| 45 à 64 | trois | six |
| 65 à 84 | quatre | huit |

Alternativement et en l'absence de pèse-personne, la posologie, pour une administration dans les campagnes de traitement de masse, peut être déterminée par la taille des patients, comme suit :

| TAILLE (en cm) | DOSE administrée tous les 6 mois (nombre de comprimés à 3 mg) | DOSE administrée tous les 12 mois (nombre de comprimés à 3 mg) |
|---------------------------|--|---|
| 90 à 119 | un | deux |
| 120 à 140 | deux | quatre |
| 141 à 158 | trois | six |
| > 158 | quatre | huit |

Traitement de la gale sarcoptique humaine :

La posologie recommandée est de 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale.

Gale commune

La guérison ne sera estimée comme définitive que 4 semaines après le traitement. La persistance d'un prurit ou de lésions de grattage ne justifie pas un deuxième traitement avant cette date.

L'administration d'une deuxième dose 2 semaines après la dose initiale ne doit être envisagée que :

- s'il apparaît de nouvelles lésions spécifiques,
- si l'examen parasitologique est positif à cette date.

Gale profuse et gale croûteuse :

Dans ces formes avec de très nombreux parasites, une deuxième dose d'ivermectine et/ou l'association à un traitement topique peuvent être nécessaires dans les 8 à 15 jours pour obtenir la guérison.

Quelle que soit l'indication, la sécurité n'a pas été établie chez les enfants de moins de 15 kg.

Mode d'administration

Voie orale.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés seront écrasés avant d'être avalés.

Le traitement consiste en une dose orale unique administrée à jeun avec de l'eau.

La dose peut être prise à tout moment de la journée, mais il conviendra de veiller à ce qu'il ne soit pas pris de nourriture pendant les 2 heures qui précèdent ou qui suivent son administration, l'influence de l'alimentation sur l'absorption n'étant pas connue.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'efficacité et les modalités d'emploi de l'ivermectine dans le traitement de l'anguillulose chez les sujets immunodéficients n'ont pas été établies par des études cliniques adaptées. Des cas rapportés évoquent la persistance d'un risque d'infestation massive après une dose unique d'ivermectine en particulier chez ce type de patients.

L'ivermectine ne constitue pas une chimioprophylaxie préventive de l'infestation par les filaires ou les anguillules ; aucune donnée ne démontre l'efficacité de l'ivermectine soit pour tuer soit pour prévenir la maturation des larves infestantes chez l'homme.

Il n'a pas été mis en évidence d'activité macrofilaricide de l'ivermectine sur les formes adultes d'aucune espèce de filaires.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet bénéfique de l'administration de l'ivermectine sur le syndrome d'éosinophilie pulmonaire tropicale, ni sur les lymphangites ou les lymphadénites observées lors de l'infestation par des filaires.

L'intensité et la sévérité des effets indésirables après administration d'ivermectine semblent corrélées à l'importance de la charge sanguine en microfilaires avant traitement. En cas d'infestation par *Loa loa*, le taux de microfilaires présentes dans le sang est le plus souvent élevé ce qui prédispose les sujets traités à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables sérieux. Des troubles neurologiques centraux (encéphalopathies) ont rarement été décrits chez des sujets traités par ivermectine et porteurs d'une forte

microfilarémie à *Loa loa*. Par conséquent, dans les zones d'endémie à *Loa loa*, des précautions particulières devront être adoptées avant traitement par ivermectine (voir rubrique 4.8).

Dans les campagnes de traitement de masse de la filariose à *Wuchereria bancrofti*, menées en Afrique, il est recommandé de ne pas associer le citrate de diéthylcarbamazine (DEC) à l'ivermectine. L'existence fréquente d'une coendémie à d'autres microfilaires telles que *Loa loa* peut être à l'origine de l'existence de fortes microfilarémies chez les sujets infestés. L'exposition systémique à la diéthylcarbamazine (DEC) de tels patients entraînerait la survenue d'événements indésirables graves liés à l'effet microfilaricide rapide et massif de ce médicament.

Il a été décrit à la suite de l'administration de médicaments ayant une action microfilaricide rapide, tels que le citrate de diéthylcarbamazine (DEC), chez les patients atteints d'onchocercose, la survenue de réactions cutanées et/ou systémiques de sévérité variable (réactions de Mazzotti) ainsi que des réactions oculaires. Il est probable que ces manifestations soient liées à un processus inflammatoire déclenché à la suite de la mort des microfilaires et de la libération de produits de dégradation. Ces réactions peuvent également être observées chez les patients traités pour l'onchocercose lors des premières cures d'ivermectine.

Les patients présentant une dermatite onchocerquienne hyperréactive ou « Sowda » (observée en particulier au Yémen) semblent développer plus fréquemment des réactions cutanées sévères (œdème, aggravation de la dermatite...) après un traitement microfilaricide.

Précautions d'emploi

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants pesant moins de 15 kg.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Au cours de traitement de masse de l'onchocercose, les données sur un nombre limité de femmes enceintes (environ 300) n'ont pas révélé d'effets délétères tels que : anomalies congénitales, avortements spontanés, mort-nés et mortalité infantile qui pourraient être liés au traitement par l'ivermectine pendant le premier trimestre de la grossesse. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques disponibles.

Des études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3) ; cependant, la valeur prédictive pour l'homme de ces observations n'est pas établie.

L'ivermectine ne doit être utilisée que si nécessaire.

Allaitement

Moins de 2 pour cent de la dose d'ivermectine administrée apparaît dans le lait maternel.

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants nouveau-nés. L'ivermectine ne sera donnée aux mères allaitantes que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel encouru par le nourrisson.

Le traitement des mères qui ont l'intention de nourrir leur enfant ne sera donné que 1 semaine après la naissance de l'enfant.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'effet de Stromectol sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été étudié. La possibilité chez certains patients d'effets secondaires tels que étourdissements, somnolence, vertiges et tremblements pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines, n'est pas exclue (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Hyperéosinophilie transitoire, dysfonctionnement hépatique dont hépatite aigüe, élévation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie et hématurie ont été rapportées.

Très rarement, ont également été rapportés : nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.

Les effets secondaires sont liés à la densité parasitaire et sont dans la plupart des cas légers et transitoires, mais leur incidence et gravité peuvent être majorées chez les sujets polyparasités, en particulier en cas d'infestation à *Loa loa*.

Rarement, des cas d'encéphalite grave ayant pu entraîner la mort ont été décrits après administration d'ivermectine, en particulier chez les sujets également fortement infestés par *Loa loa*. Chez ces patients, les effets indésirables suivants ont également été rapportés : douleurs dorsales ou cervicales, hyperémie oculaire, hémorragie sous conjonctivale, dyspnée, incontinence urinaire et/ou anale, difficultés à se tenir debout/à marcher, modifications de l'état mental, confusion, léthargie, stupeur ou coma (voir rubrique 4.4).

Chez les sujets recevant de l'ivermectine en traitement d'une strongyloïdose, les effets indésirables suivants ont été rapportés : asthénie, douleur abdominale, anorexie, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, étourdissements, somnolence, vertiges, tremblements, hyperéosinophilie transitoire, leucopénie/anémie et augmentation des ALAT/phosphatases alcalines.

Lors des traitements de la filariose à *Wuchereria bancrofti*, l'intensité des effets indésirables ne semble pas dépendre de la dose d'ivermectine administrée mais est corrélée à la charge en microfilaires sanguines. Ont été décrits : fièvre, céphalées, asthénie, sensation de faiblesse, myalgies, arthralgies, douleurs diffuses, troubles digestifs tels que anorexie, nausées, douleurs abdominales et épigastriques, toux, sensation de gêne respiratoire, maux de gorge, hypotension orthostatique, frissons, vertiges, sueurs diffuses, douleur ou sensation de gêne au niveau des testicules.

A la suite de l'administration d'ivermectine chez des sujets infestés par *Onchocerca volvulus*, les réactions d'hypersensibilité observées résultant de la mort des microfilaires font partie des réactions de type Mazzotti : prurit, éruption urticarienne, conjonctivite, arthralgies, myalgies (y compris myalgies abdominales), fièvre, œdème, lymphadénite, adénopathies, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension orthostatique, vertige, tachycardie, asthénie, céphalées. Ces symptômes ont rarement été sévères. Quelques cas d'exacerbation d'asthme ont été décrits. Chez ces sujets, il a également été décrit une sensation anormale dans les yeux, un œdème de la paupière, une uvéite antérieure, une conjonctivite, une limbite, une kératite et une chorioretinite ou une choroïdite. Ces manifestations qui peuvent être dues à l'affection elle-même, ont également été décrites occasionnellement après traitement. Elles ont rarement été sévères et ont généralement disparu sans traitement corticoïde.

La survenue d'hémorragie conjonctivale a été rapportée chez des patients atteints d'onchocercose.

Des observations d'expulsion d'ascaris adultes ont été décrites à la suite de la prise d'ivermectine.

Chez les sujets atteints de gale, une exacerbation transitoire du prurit peut être observée en début de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage accidentels par ivermectine ont été rapportés, mais aucun n'a entraîné de décès.

Lors d'intoxication accidentelle par des doses inconnues de produits destinés à l'usage vétérinaire (par voie orale, injectable, application cutanée), les symptômes décrits ont été : rash, dermite de contact, œdème, céphalées, vertiges, asthénie, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales. D'autres effets ont également été observés parmi lesquels convulsions, ataxie, dyspnée, paresthésie et urticaire.

Conduite à tenir en cas d'intoxication accidentelle :

- traitement symptomatique et surveillance en milieu médicalisé avec remplissage vasculaire et traitement hypertenseur, si besoin.
Bien que l'on ne dispose pas d'étude spécifique, il est recommandé d'éviter l'association de médicaments GABA agonistes dans le traitement des intoxications accidentelles dues à l'ivermectine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIHELMINTIQUE, code ATC : P02CF01

L'ivermectine est un dérivé des avermectines isolées à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis*. Elle présente une affinité importante pour les canaux chlorures glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Sa fixation sur ces canaux favorise une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures entraînant une hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou

musculaire. Il en résulte une paralysie neuromusculaire pouvant entraîner la mort de certains parasites. L'ivermectine interagit également avec d'autres canaux chlorures ligand-dépendants que celui faisant intervenir le neuro-méiateur GABA (acide gamma-amino-butérique).

Les mammifères ne possèdent pas de canaux chlorure glutamate-dépendants. Les avermectines n'ont qu'une faible affinité pour les autres canaux chlorures ligand-dépendants. Elles ne passent pas facilement la barrière hémato-méningée.

Des études cliniques réalisées en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud, aux Caraïbes et en Polynésie, révèlent une réduction (à moins de 1 %) de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* dans la semaine qui suit l'administration d'une dose orale d'ivermectine d'au moins 100 µg/kg. Ces études ont mis en évidence un effet dose dépendant sur le temps durant lequel se maintient la diminution de la microfilarémie et le pourcentage d'infestation dans les populations traitées.

Une administration en traitement de masse apparaît utile pour limiter la transmission de *Wuchereria bancrofti* par les insectes vecteurs et interrompre la chaîne épidémiologique en traitant l'homme microfilarémique (seul réservoir de parasites pour *Wuchereria bancrofti*).

Le traitement avec une dose unique d'ivermectine de 200 microgrammes par kilogramme de poids corporel s'est montré efficace et bien toléré chez les patients dont l'immunité est normale et chez qui l'infestation par *Strongyloides stercoralis* est limitée au tube digestif.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le pic moyen de concentration plasmatique du composé principal (H₂B_{1a}) observé environ 4 heures après administration par voie orale d'une dose unique de 12 mg d'ivermectine en comprimé est de 46,6 (± 21,9) ng/ml.

La concentration plasmatique augmente avec l'accroissement des doses de façon globalement proportionnelle. L'ivermectine est absorbée et métabolisée dans l'organisme humain. L'ivermectine et/ou ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans les fèces alors que moins de 1 % de la dose administrée est excrété dans les urines. Une étude *in vitro* réalisée sur des microsomes hépatiques humains suggère que le cytochrome P450 3A4 serait le principal isoforme impliqué dans le métabolisme hépatique de l'ivermectine. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique de l'ivermectine est de 12 heures environ et celle des métabolites est d'environ 3 jours.

Les études précliniques suggèrent que l'ivermectine, utilisée aux doses orales thérapeutiques, n'inhibe pas de façon significative le CYP3A4 (IC 50 = 50 µm), ni les autres enzymes du CYP : 2D6, 2C9, 1A2 et 2E1.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité en dose unique menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le système nerveux central révélée par l'apparition de mydriase, tremblements, et ataxie aux doses élevées chez plusieurs espèces (souris, rats et chiens) et ainsi que vomissements et mydriase chez les singes. Après administration de doses répétées d'ivermectine proches ou égales des doses maternotoxiques, des anomalies fœtales (fente palatine) ont été observées dans plusieurs espèces animales (souris, rats, lapins). A partir de ces études, il est difficile d'évaluer le risque lié à l'administration d'une dose unique faible. Les études menées *in vitro* n'ont pas mis en évidence de génotoxicité. Néanmoins, il n'a pas été réalisé d'étude de génotoxicité ni de carcinogénicité *in vivo*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, butylhydroxyanisole, acide citrique anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés sous plaquette formée à froid (Aluminium/Aluminium). Boîtes de 1, 4, 10 ou 20.

Comprimés en flacon (Polyéthylène haute densité) muni d'un bouchon plastique sans sécurité enfant et d'un opercule en aluminium. Boîte de 500.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MSD FRANCE

34, AVENUE LEONARD DE VINCI

92400 COURBEVOIE

FRANCE

Information médicale : 01 80 46 40 40

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

AMM 34009 352 388 5 6 : 4 comprimés sous plaquette formée à froid

Prix : 18,44 €

Remb. Séc. Soc. 65 % - Agréé collect.

AMM 34009 352 389 1 7 : 20 comprimés sous plaquette formée à froid

Conditionnement exclusivement hospitalier – Agréé collect.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19.11.99

Date de renouvellement : 03.05.10

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

18 février 2016

STR_MOC_II-019_ANSM_18022016

Bon usage STROMECTOL - version longue

Indication

Traitement de la gale sarcoptique humaine. Le traitement est justifié lorsque le **diagnostic** de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du traitement dit « d'épreuve » devant un prurit n'est pas justifiée.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, veuillez consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est de **200 µg/kg** (1 comprimé pour 15 kg de poids corporel) en **prise unique par voie orale** à distance de toute prise alimentaire. Possibilité d'une 2^e dose dans certains cas : se reporter au RCP.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants.

Sécurité d'emploi

Non établie chez les enfants pesant **moins de 15 kg**.

Grossesse

Stromectol ne doit être utilisée que **si nécessaire**.

Allaitement

Attendre **1 semaine après la naissance** de l'enfant et n'utiliser Stromectol que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel encouru par le nourrisson.

Effets indésirables notés dans les cas de gale

- Exacerbation transitoire du prurit pouvant être observée en début de traitement.
- Hyperéosinophilie transitoire, dysfonctionnement hépatique dont hépatite aigüe, élévation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie et hématurie ont été rapportées.
- Très rarement, ont également été rapportés : nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, en particulier pour toutes les mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables, veuillez consulter le RCP disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

AVIS DE LA COMMISSION

5 février 2003

STROMEKTOL 3 mg, comprimé
B/1, B/4, B/20

Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET

Ivermectine

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 19 novembre 2001, 28 septembre 2001 (extension d'indication)

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription Sécurité Sociale (B/1, B/4) et Collectivités (B/1, B/4, B/20)

Extension d'indication :

Traitement de la gale sarcoptique humaine.

Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du "traitement d'épreuve" devant un prurit n'est pas justifiée.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ivermectine

1.2. Originalité

L'ivermectine est le premier médicament administré par voie orale indiqué dans la gale sarcoptique humaine.

1.3. Indications

- Traitement de la strongyloïdose (anguillulose) gastro-intestinale.
- Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti*.
- Traitement de la gale sarcoptique humaine.
Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du "traitement d'épreuve" devant un prurit n'est pas justifiée.

1.4. Posologie

Traitement de l'anguillulose gastro-intestinale

La posologie recommandée est de 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale.

A titre indicatif, la dose en fonction du poids est :

| Poids corporel (kg) | Dose (nombre de cps) |
|---------------------|----------------------|
| 15 à 24 | un |
| 25 à 35 | deux |
| 36 à 50 | trois |
| 51 à 65 | quatre |
| 66 à 79 | cinq |
| ≥ 80 | six |

Traitement de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti*

La posologie recommandée pour les campagnes de traitement de masse dans le traitement de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* est d'environ 150 à 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale tous les 6 mois.

Dans les zones d'endémie où le traitement ne peut être administré qu'une fois tous les 12 mois, la posologie recommandée est de 300 à 400 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel pour maintenir une suppression suffisante de la microfilarémie chez les sujets traités.

A titre indicatif, la dose en fonction du poids est :

| Poids corporel (kg) | Dose administrée/6 mois (nombre de cps) | Dose administrée/12 mois (nombre de cps) |
|---------------------|--|---|
| 15 à 25 | un | deux |
| 26 à 44 | deux | quatre |
| 45 à 64 | trois | six |
| 65 à 84 | quatre | huit |

Alternativement et en l'absence de pèse-personne, la posologie pour une administration dans les campagnes de traitement de masse peut être déterminée par la taille des patients comme suit :

| Taille (cm) | Dose administrée/6 mois (nombre de cps) | Dose administrée/12 mois (nombre de cps) |
|-------------|--|---|
| 90 à 119 | un | deux |
| 120 à 140 | deux | quatre |
| 141 à 158 | trois | six |
| > 158 | quatre | huit |

Traitement de la gale sarcoptique humaine

La posologie recommandée est de 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale.

Gale commune :

La guérison ne sera estimée comme définitive que 4 semaines après le traitement. La persistance d'un prurit ou de lésions de grattage ne justifie pas un deuxième traitement avant cette date.

L'administration d'une deuxième dose 2 semaines après la dose initiale ne doit être envisagée que :

- a) s'il apparaît de nouvelles lésions spécifiques
- b) si l'examen parasitologique est positif à cette date

Gale profuse et gale croûteuse :

Dans ces formes avec de très nombreux parasites, une deuxième dose d'ivermectine et/ou l'association à un traitement topique peuvent être nécessaires pour obtenir la guérison.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002-1)

P Parasitologie
02 Anthelminthiques
C Antinématodes
F Avermectines
01 Ivermectine

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Scabicides à usage local

Aucune de ces spécialités n'est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Seul l'ASCABIOL est agréé aux collectivités.

Benzoate de benzyle, sulfiram - ASCABIOL lotion (flacon 125 ml)

Lindane - ELENOL crème (tube 90 g) et SCABECID crème (flacon 150 ml)

Esdépalléthrine, butoxyde de pipéronyle - SPREGAL aérosol (flacon pressurisé 160 g)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'analyse de l'efficacité et de la tolérance du Stromectol dans l'indication porte sur des données bibliographiques.

3.1. Efficacité

a. Etudes comparatives dans la gale commune

Cinq études contrôlées versus traitements scabicides topiques sont publiées.

Les critères d'inclusion et les critères d'évaluation sont cliniques et/ou parasitologiques.

La posologie d'ivermectine administrée est de 100 à 200 µg/kg, en prise unique. Dans deux études, l'administration d'ivermectine est renouvelée à 2 semaines d'intervalle en cas d'aggravation clinique ou en l'absence d'amélioration. L'entourage a été traité simultanément.

Résultats :

| Réf. | Etude | Age années (moy.) | Traitement | Nombre de patients | Critère d'évaluation | 2 sem. | 4 sem. | p |
|----------------|-------|-------------------|----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------|--------|----|
| Glaziou (1993) | R, SA | 5-56 (17,5) | ivermectine 100 µg/kg | 23 | Scores 0 à 2* (12 sites) + prurit | 8 | 16 | ns |
| Polynésie | | | benzoate de benzyle 10%, 2 appl. | 21 | | 3 | 10 | |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------|----------------|--|-----|--------------------------------------|-------|------------------|----|
| Chouela (1999) Argentine | R, DA | > 18 (41) | ivermectine 150-200 µg/kg + PL (J1 ± J14) | 26 | Score 0 à 4** | 14/19 | 4/5 2 doses | |
| | | | lindane 1% + PL (J1 ± J14) | 27 | | 13/24 | 10/11 2 doses | |
| Usha (2000) Inde | R, ouvert | > 5 (22) | ivermectine 200 µg/kg (J1 ± J14) | 40 | Clinique et parasitologie*** | 28 | 38 2 doses | ns |
| | | | perrméthrine 5% (J1 ± J14) | 45 | | 44 | 45 2 doses | |
| Nnokura (2001) Nigeria | R, ouvert | 5-63 (27,9) | ivermectine 200 µg/kg | 29 | Scores 0 à 2* (16 sites) + prurit | 19 | 27 | |
| | | | benzoate de benzyle 25%, 1 appl. | 29 | | 10 | 14 | |
| Madan (2001) Inde | R, ouvert | > 5 | ivermectine 150-200 µg/kg | 100 | Absence de prurit et de lésions | 30/83 | 58/69 | |
| | | | lindane 1%, 1 appl. | 100 | | 19/85 | 36/81 | |

R : randomisée, SA : investigateur aveugle, DA : double aveugle

* Réponse : Score clinique 0 (absence de lésions) et absence de prurit

** Guérison : Score clinique 0 (absence de prurit et de lésions cliniques) ou 1 (prurit léger, moins de 10 lésions) sur des échelles de 0 à 4.

*** Réponse : amélioration du prurit (échelle visuelle analogique), absence de nouvelles lésions cliniques et examen parasitologique négatif

Ces études, réalisées avec des critères d'évaluation, des posologies et des modes d'administration différents ne montrent pas de différence entre l'ivermectine et les scabicides locaux (benzoate de benzyle, lindane et perméthrine) à 4 semaines de suivi.

b. Etudes non comparatives

Des données ont été recueillies chez des patients en collectivités, chez des patients immunodéprimés, dans le traitement de gales profuses et de gales croûteuses.

Epidémies de gale

Sujets âgés en institution

Chez des patients âgés institutionnalisés, deux doses d'ivermectine ont été administrées à 2 semaines d'intervalle :

Dans l'étude Sullivan réalisée en Australie (1997), 33 sujets âgés, traités par scabicides locaux itératifs depuis 3 ans dans un contexte de gale endémique (3 gales hyperkératosiques et 5 sujets hébergeant plus de 100 parasites) ont été inclus. L'éradication de la gale a été obtenue en 6 semaines sous ivermectine 200 µg/kg par prise.

Dans l'étude Dannaoui réalisée en France (1999), l'éradication de la gale chez 128 pensionnaires d'âge moyen 86 ans (33% de prurit et/ou de lésions cutanées, 17% gales généralisées) a été obtenue à 7 semaines sous ivermectine 12 mg par prise après échec à 4 semaines d'un traitement initial par scabicides locaux.

Milieu carcéral

Dans une étude réalisée dans une prison en Tanzanie (2000), Leppard rapporte le suivi de 1153 prisonniers traités par une prise de 150 µg/kg d'ivermectine. Sur 802 gales communes (196 associées à une pyodermie) et 16 gales croûteuses, 88% des patients

sont guéris à 4 semaines, 95.5% à 6 semaines. 52 prisonniers ont encore des signes de gale (7 gales croûteuses) et seront traités par application de lindane à 1%.

Communauté rurale

L'étude Macotella-Ruiz (1996) décrit 273 cas de gale dans une communauté rurale au Mexique traités par ivermectine 250 µg/kg, 1 dose (n=152) versus 3 doses à J1, J3, J10 (n=121). Le pourcentage de guérison est de 100% dans les deux groupes à 6 semaines.

Gale profuse et gale croûteuse

L'étude de Meinking (1995) inclut en Floride 11 patients ayant une sérologie HIV positive dont 7 patients sidéens (examen clinique et parasitologique positifs) (4 gales sévères : > 50 lésions, 2 gales croûteuses) : 6 patients ont été guéris à 2 semaines, 8 patients à 4 semaines dont 2 patients traités par 2 doses à 2 semaines d'intervalle. Le traitement d'un patient a nécessité une troisième dose d'ivermectine associée à de la crème perméthrine 5%.

Dans l'étude bulgare de Dourmishev (1998) 19 patients dont 9 patients hospitalisés pour une autre pathologie cutanée associée (avec 3 gales sévères, 3 gales croûteuses) ont été traités par 2 doses de 200 µg/kg à J1 et J8. 7 cas d'augmentation du prurit et 3 réactions cutanées ont été notifiés.

L'étude égyptienne d'Elmogy (1999) inclut 120 patients en consultation externe de dermatologie (diagnostic clinique et parasitologique) dont 49 gales sévères (≥ 50 lésions cutanées). Le pourcentage de guérison est de 100% à 4 semaines chez les 101 patients ayant terminé l'étude. 9 patients ont reçu 2 doses à 2 semaines d'intervalle.

L'étude australienne de Huffam (1998) inclut 20 patients ayant une gale ancienne (> 1 an), croûteuse résistante aux traitements topiques. Une réponse complète est obtenue à 4 semaines chez 18 patients après l'administration de 1 à 3 doses d'ivermectine.

3.2. Effets indésirables

Dans les études comparatives, peu d'effets indésirables ont été notifiés sous ivermectine : céphalées (2 cas), hypotension (1 cas), douleurs abdominales (1 cas), vomissements (1 cas), prurit (3 cas).

Dans des études non comparatives publiées portant sur plus de mille patients traités pour la gale, l'ivermectine est administrée à la dose de 200 µg/kg en prise unique, parfois renouvelée 2 semaines après l'administration initiale ; les effets indésirables notifiés sont peu fréquents et mineurs (quelques cas d'exacerbations du prurit et de réactions cutanées).

3.3. Conclusion

Dans la gale commune, cinq études contrôlées montrent une efficacité au moins équivalente à celle des traitements scabicides locaux : benzoate de benzyle (associé au sulfiram dans l'ASCABIOL) et lindane. Il paraît justifié dans certains cas d'administrer une deuxième dose d'ivermectine à 2 semaines d'intervalle.

Dans des études non comparatives, les cas de gale profuse et de gale croûteuse rapportés suggèrent que l'association d'ivermectine aux traitements scabicides locaux et/ou le renouvellement de la dose pourraient augmenter le pourcentage de guérison.

Les effets indésirables observés sous ivermectine au cours des études réalisées sont peu fréquents et sans gravité chez l'adulte.

Depuis 1987, plus de trente millions de personnes reçoivent chaque année un traitement par ivermectine à la posologie de 200 µg/kg, dans le cadre du programme de lutte contre l'onchocercose de l'OMS. Il semble que la plupart des effets indésirables observés résultent de réactions inflammatoires ou immuno-allergiques faisant suite à la lyse des parasites dans l'organisme, ou de phénomènes oculaires liés à la maladie.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise habituellement par une dégradation de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

STROMEKTOL apporte une amélioration du service médical rendu de niveau II par rapport aux scabicides locaux dans le traitement de la gale sarcoptique humaine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le benzoate de benzyle (associé au sulfiram dans ASCABIOL); le lindane et l'esdépalléthrine sont les scabicides locaux actuellement utilisés en France dans la gale sarcoptique humaine. La perméthrine crème 5%, citée dans divers documents de référence, n'existe pas sous forme de spécialité pharmaceutique en France.

Ces traitements nécessitent une application sur toute la surface du corps, en évitant le contact avec les muqueuses et les yeux, suivie d'un savonnage et d'un rinçage après 12 à 24 heures. Le renouvellement du traitement peut être nécessaire.

Si des résistances sont parfois décrites, elles semblent plutôt provenir de la mauvaise application des protocoles thérapeutiques.

Ces traitements locaux sont contraignants, notamment dans les collectivités, les situations de précarité, chez les patients handicapés, polymédicamentés. Les scabicides sont des produits irritants (en particulier en cas d'applications itératives) et posent des problèmes de tolérance sur des peaux "eczémateuses" et irritées par les lésions de grattage secondaires aux démangeaisons induites par le parasite.

Des manifestations générales peuvent survenir en cas d'ingestion accidentelle ou de passage transcutané important de benzoate de benzyle ou de lindane (en particulier en cas de peau lésée et chez l'enfant de moins de 2 ans).

L'ivermectine par voie orale est efficace dans la gale sarcoptique humaine et constitue une alternative aux traitements locaux. Il facilite le traitement de la gale en particulier dans les situations d'épidémies.

La désinfection du linge et de la literie et le traitement simultané des sujets contacts sont indispensables.

Lors d'épidémies, l'éradication de la gale pose des problèmes thérapeutiques de logistique et de mise en œuvre. Les traitements classiques par application cutanée de scabicides y sont de réalisation difficile et souvent insuffisants, notamment dans les gales profuses.

Par son administration orale en prise unique, l'ivermectine devrait améliorer la prise en charge et le contrôle de la gale dans les collectivités et les situations de précarité.

L'ivermectine semble améliorer la prise en charge de la gale profuse et de la gale croûteuse généralisée, pour lesquels des échecs thérapeutiques aux traitements locaux sont décrits. Dans ces formes, des mesures d'isolement sont nécessaires ; l'hospitalisation dans un service de dermatologie ou de maladies infectieuses peut être justifiée. La prise d'ivermectine peut être renouvelée à 1 à 2 semaines d'intervalle en fonction de la clinique et de la parasitologie. L'association à un topique scabicide peut être nécessaire.

4.4. Population cible

La gale est essentiellement transmise par contact humain direct et peut être considérée comme une infection sexuellement transmissible. Elle ne figure pas dans la liste des maladies à déclaration obligatoire et il est difficile de disposer de données épidémiologiques précises.

Des épidémies de gale sont observées dans des établissements pour personnes âgées, des établissements de soins et dans des prisons. La contagiosité y est grande, notamment pour le personnel médical et paramédical. La gale est inscrite en France depuis 1999 sur la liste des maladies professionnelles contractées en milieu d'hospitalisation.

Dans les établissements pour personnes âgées, la gale n'est pas un phénomène marginal. Une enquête transversale descriptive (BEH N°7, 11 février 1997), a permis d'estimer la fréquence des épisodes de gale en France métropolitaine en 1996, dans les centres de long séjour (LS, n=242) et les maisons de retraite (MR, n=647) : 6,6% des MR et 14% des LS ont déclaré au moins un cas au cours de la période d'étude ; le nombre de cas a été de 4,9 pour 1000 parmi les pensionnaires et de 4,8 pour 1000 parmi le personnel dans les MR et respectivement de 8,6 et 7,6 dans les LS. Cependant, la forte proportion de non-réponses pose un problème pour l'extrapolation des résultats à l'ensemble des établissements du territoire (1458 MR, 605 LS).

La gale est fréquente dans toutes les situations de précarité (personnes sans domicile fixe, foyers d'accueil pour chômeurs sans droit, camps de réfugiés).

La gale croûteuse, hyperkératosique, forme très contagieuse, survient essentiellement chez des sujets présentant une immunodépression thérapeutique (corticoïde local et/ou général, immunosuppresseur) ou acquise par infection virale (HIV, HTLV-1 etc...) et chez des patients présentant un handicap mental.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B1, B/4) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/1, B/4, B/20) dans l'extension d'indication.

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 février 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 13 octobre 2011 (JO du 22 avril 2008)

STROMEKTOL 3 mg, comprimé

Boîte de 1 (CIP : 357 506-6)

Boîte de 4 (CIP : 352 388-5)

Laboratoire MSD - CHIBRET

ivermectine

Liste II

Code ATC : P02CF01 (Anthelminthiques)

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 19/11/1999

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques

« Traitement de la strongyloïdose (anguillulose) gastro-intestinale.

Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti*.

Traitement de la gale sarcoptique humaine. Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du traitement dit « d'épreuve » devant un prurit n'est pas justifiée ».

Posologie (cf. RCP)

Données de prescription

Selon les données EPPM-IMS Health (cumul mobile annuel novembre 2011), cette spécialité a fait l'objet de 166 000 prescriptions. La gale a été le principal motif de prescription (96%).

Actualisation des données cliniques

Le laboratoire a fourni une revue Cochrane évaluant les traitements topiques et systémiques utilisés dans la gale¹. Ces données confirment l'efficacité de l'ivermectine dans le traitement de la gale mais ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité par rapport aux autres traitements utilisables dans cette indication.

¹ Strong M, Johnstone PW. Interventions for treating scabies. Cochrane Database Syst Rev 2010.

Les données de tolérance (PSUR) fournies par le laboratoire couvrent la période du 15 avril 2007 au 15 avril 2011. Elles n'ont pas donné lieu à des modifications majeures du RCP.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3,4}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 18 avril 2007.

Réévaluation du service médical rendu

L'anguillulose est une parasitose le plus souvent asymptomatique ou bénigne mais qui peut devenir gravissime (anguillulose maligne) notamment en cas d'immunosuppression médicamenteuse (corticoïdes, chimiothérapies...).

La filariose lymphatique est une parasitose qui conduit à une dégradation marquée de la qualité de vie, voire une invalidité temporaire ou définitive en raison des déformations des membres et de l'appareil génital qu'elle induit.

La gale est une parasitose contagieuse responsable d'un prurit. Une surinfection des lésions de grattage peut parfois s'observer.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est :

- important dans le traitement de l'anguillulose et de la gale
- moyen dans le traitement de la filariose lymphatique

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'évaluation médicale, économique et des produits de santé.

² PILLY E . Maladies infectieuses et tropicales – Par le Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales. 23e édition, 2012 .

³ Ministère de la Santé, de la Famille et des personnes handicapées, direction générale de la santé. Recommandations - Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles, relatif à la conduite à tenir devant un cas de gale (séance du 27 juin 2003). Ann Dermatol Venereol 2004;131:1119-21.

⁴ WHO. Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique : *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2010;85 (38):365-372.