



Revectina[®]

ivermectina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 6 mg - caixas com 2 e 4 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de REVECTINA[®] contém:

Ivermectina 6 mg
Excipientes: celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, fosfato bicálcico diidratado, sílica gel micronizada, butilhidroxianisol, ácido cítrico monoidratado, q.s.p.1 comprimido

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: REVECTINA[®] contém ivermectina, um antiparasitário eficaz e potente que atua contra várias espécies de parasitas.

Cuidados de armazenamento: mantenha os comprimidos de REVECTINA[®] em sua embalagem original, à temperatura ambiente (15°C a 30°C), em local seco e protegido da luz.

Prazo de validade: não utilize medicamento com a validade vencida. O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação.

Gravidez e lactação: REVECTINA[®] não deve ser usada durante a gravidez e a lactação. Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Os comprimidos de REVECTINA[®] devem ser ingeridos com água. Durante o tratamento, visite regularmente seu médico e realize os exames complementares solicitados.

Estrongiloidíase: você deve submeter-se a exames de fezes repetidos para documentar a ausência de infecção por *Strongyloides stercoralis*.

Oncocercose: você deve saber que o tratamento com REVECTINA[®] não elimina os parasitas *Onchocerca* adultos e, portanto, normalmente é necessário o acompanhamento repetido e novo tratamento.

Ascariíase: você deve submeter-se a exames de fezes para acompanhamento e certificação de cura.

Filariose: você deve continuar com acompanhamento médico, pois a REVECTINA[®] não elimina as formas adultas da *Wuchereria bancrofti*.

Escabiose: você deve retornar ao médico após 1 ou 2 semanas para certificar-se da cura.

Pediculose: as lêndeas que estiverem mais aderidas deverão ser removidas manualmente.

Interrupção do tratamento: não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Durante o tratamento com REVECTINA[®] podem ocorrer as seguintes reações: diarreia, náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos, além de tontura, sonolência, vertigem e tremor. As reações epidérmicas incluem prurido, erupções e urticária.

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”.

Ingestão concomitante com outras substâncias: os comprimidos devem ser ingeridos conforme a prescrição médica.

Contra-indicações e precauções: informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

“NÃO TOMO REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE”.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS CARACTERÍSTICAS

REVECTINA[®] contém ivermectina, um antiparasitário de amplo espectro, derivado das avermectinas, uma classe isolada de produtos de fermentação do *Streptomyces avermitilis*.

A ivermectina é uma mistura que contém no mínimo 90% de 5-O-dimetil-22,23-dihidroavermectina A1a e menos de 10% de 5-O-dimetil-25-di(1-metilpropil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil)avermectina A1a, geralmente conhecidos como 22,23 dihidroavermectina B1a e B1b ou H2B1a e H2B1b, respectivamente.

A ivermectina imobiliza os vermes induzindo uma paralisia tônica da musculatura.

A paralisia é mediada pela potencialização e/ou ativação direta dos canais de Cl⁻ sensíveis às avermectinas, controlados pelo glutamato. Esses canais estão presentes somente nos nervos e células musculares dos invertebrados e uma vez potencializados, acarretam um aumento da permeabilidade da membrana celular aos ions cloreto, com hiperpolarização dos nervos ou células musculares, resultando em paralisia e morte do parasita. Os compostos desta classe podem também interagir com canais de Cl⁻ mediados por outros neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA).

Os canais de Cl⁻ controlados pelo glutamato provavelmente servem como um dos locais de ação da ivermectina também nos insetos e crustáceos. A falta de receptores com alta afinidade para as avermectinas em cestodos e trematodos pode explicar porque estes helmintos não são sensíveis à ivermectina. Nos casos de infestações por *Onchocerca*, a ivermectina afeta as larvas em desenvolvimento e bloqueia a saída das microfilárias do útero dos vermes fêmeas adultos. Sua atividade contra *Strongyloides stercoralis* é limitada aos estágios intestinais. A atividade seletiva dos compostos desta classe pode ser atribuída ao fato de que nos mamíferos, os canais iônicos mediados pelo GABA só estão presentes no cérebro e a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica em situações normais; além disso, os nervos e as células musculares dos mamíferos não apresentam canais de Cl⁻ controlados por glutamato.

FARMACOCINÉTICA

Após a administração oral da ivermectina, as concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose. A concentração plasmática máxima é atingida em aproximadamente quatro horas após a ingestão. A meia-vida plasmática é de 22 a 28 horas nos adultos, e o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 47 litros. A metabolização é hepática e a maior concentração tissular é encontrada no fígado e no tecido adiposo. Níveis extremamente baixos são encontrados no cérebro, apesar da lipossolubilidade da droga. Isto se deve ao fato da ivermectina não atravessar a barreira hematoencefálica dos mamíferos em situações normais. A ivermectina e/ou os seus metabólitos são excretados quase exclusivamente nas fezes em um período estimado de 12 dias, sendo que menos de 1% da dose administrada é excretada na urina na forma conjugada ou inalterada. Os efeitos da alimentação na disponibilidade sistêmica da ivermectina não foram estudados.

EFICÁCIA TERAPÊUTICA

Estrongiloidíase

A estrongiloidíase é uma infecção parasitária que pode desenvolver quadros clínicos graves e que, além do comprometimento intestinal, pode apresentar lesões cutâneas, broncopulmonares, hepáticas, biliares, miocárdicas e mesentéricas.

Estudos clínicos controlados que usaram o albendazol ou o tiabendazol como padrão, efetuados

em diversos países, comprovaram que a eficácia foi significativamente maior para a ivermectina (dose única de 170 a 200 mcg/Kg) que para o albendazol (200 mg duas vezes ao dia durante três dias), e equivalente ao tiabendazol administrado a 25 mg/Kg duas vezes ao dia durante três dias.

Oncocercose

A oncocercose é uma filariose que compromete a pele e o aparelho visual, causada por *Onchocerca volvulus*. É transmitida através de um vetor, o díptero simulídeo, conhecido popularmente como “pium” ou “borrachudo”. Nos estudos clínicos internacionais, a ivermectina revelou ser melhor tolerada e mais segura e eficaz do que a dietilcarbamazina. No Brasil, vem sendo utilizada desde 1995 pela Fundação Nacional de Saúde, através do Programa Brasileiro de Oncocercose, no território endêmico dos índios Yanomami.

A avaliação de ivermectina no tratamento da oncocercose é baseada nos resultados de estudos clínicos que envolveram 1278 pacientes. Em um estudo duplo-cego controlado com placebo que envolveu pacientes adultos com oncocercose de moderada a grave, pacientes que receberam uma dose única de 150 mcg/Kg de ivermectina apresentaram 83,2 a 99,5% de redução no número de microfilárias da pele (média geométrica) 3 dias e 3 meses após a aplicação, respectivamente. Uma redução marcante de mais de 90% foi mantida por até doze meses após essa dose única. Como acontece com outras drogas microfilaricidas, houve aumento no número de microfilárias na câmara anterior do olho no terceiro dia após o tratamento em alguns pacientes. Contudo, após 3 e 6 meses da dose, uma parcela significativamente maior de pacientes tratados com ivermectina teve redução na contagem de microfilárias na câmara anterior, em relação aos pacientes tratados com placebo.

Em um estudo aberto que envolveu pacientes pediátricos de 6 a 13 anos (n=103, faixa de peso de 17 a 41 Kg), houve decréscimos semelhantes no número de microfilárias da pele até 12 meses após administração da droga.

Filariose

A filariose linfática humana, conhecida também como elefantíase no Brasil, é causada pelo helminto *Wuchereria bancrofti* e transmitida por mosquitos do gênero *Culex*, nos quais as microfilárias se desenvolvem e atingem o estágio infectante. Os vermes adultos vivem nos linfonodos e vasos linfáticos, e as microfilárias são encontradas no sangue periférico. No tratamento e controle da disseminação da filariose, a dietilcarbamazina apresenta resultados relativamente fracos, associados ao elevado índice de reações adversas em relação à ivermectina.

Ascariídiase

A ascariídiase é causada por um parasita helmântico denominado *Ascaris lumbricoides*. A prevalência desta doença dá-se em regiões de ambiente quente com condições sanitárias precárias em que os parasitas encontrem-se presentes e, em casos de contaminação de alimentos e fontes de água.

A avaliação de ivermectina no tratamento da ascariídiase é baseada nos resultados de diversos estudos clínicos que, no total, envolveram cerca de 1.242 pacientes.

Em um estudo que envolveu tratamento em massa de uma população poli-parasitada no nordeste do Brasil cujos pacientes receberam duas doses de 200 mcg/Kg de ivermectina num intervalo de 10 dias a taxa de cura foi de 99%. Em outro estudo aberto que envolveu uma população de 605 pessoas, com taxa de prevalência para ascariídiase de 17,1%, após tratamento com 200 mcg/Kg de ivermectina e uma segunda dose num intervalo de 10 dias verificou-se após um mês da administração da droga uma redução na taxa de prevalência da doença para 0,4%.

Escabiose

A escabiose ou sarna humana é uma dermatose de alta incidência no Brasil, produzida pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*. A sarna crostosa ou norueguesa tem tido um aumento de incidência, principalmente em pacientes imunodeprimidos. A ivermectina apresenta bons índices de cura da doença em relação às demais drogas utilizadas até hoje.

Pediculose

A pediculose é uma dermatose de alta incidência no Brasil, produzida pelo *Pediculus humanus*

capitis, que pode ser tratada com dose única de ivermectina, cuja administração por via oral apresenta vantagens em relação aos tratamentos tópicos alternativos. A ivermectina tem sido citada como a melhor escolha no tratamento dos casos resistentes.

INDICAÇÕES

REVECTINA[®] é indicada para o tratamento das seguintes infecções:

Estrongiloidíase intestinal: infecção causada por parasita nematóide *Strongyloides stercoralis*.

Oncocercose: infecção causada por parasita nematóide *Onchocerca volvulus*.

NOTA: a ivermectina não possui atividade contra parasitas *Onchocerca volvulus* adultos. Os parasitas adultos residem em nódulos subcutâneos, freqüentemente não palpáveis. A retirada cirúrgica desses nódulos (nodulotomia) pode ser considerada no tratamento de pacientes com oncocercose, já que esse procedimento elimina os parasitas adultos que produzem microfíliaras.

Filariose: infecção causada por parasita *Wuchereria bancrofti*.

Ascariídiase: infecção causada por parasita *Ascaris lumbricoides*.

Escabiose: infestação da pele causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*.

Pediculose: dermatose causada pelo *Pediculus humanus capitis*.

CONTRA-INDICAÇÕES

DEVIDA aos seus efeitos nos receptores GABAérgicos do cérebro, REVECTINA[®] está contra-indicada para pacientes com meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central que possam afetar a barreira hematoencefálica.

Como não existem estudos em mulheres grávidas, REVECTINA[®] não deve ser usada durante a gravidez, já que a segurança não está bem estabelecida.

REVECTINA[®] deve ser evitada durante a amamentação e em crianças com menos de 15 Kg ou menores de 5 anos.

REVECTINA[®] é contra-indicada para pacientes com hipersensibilidade à ivermectina ou a algum dos componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES

Após o tratamento com drogas microfilaricidas, os pacientes com oncodermatite hiper-reativa (*sowda*) podem apresentar maior probabilidade que outros de sofrer reações adversas severas, especialmente edemas e agravamento da oncodermatite.

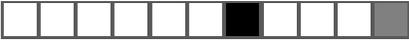
Estrongiloidíase: o paciente deve ser lembrado da necessidade de submeter-se a exames de fezes repetidos para comprovar a ausência do parasita *Strongyloides stercoralis*.

Oncocercose: o paciente deve ser lembrado de que o tratamento com REVECTINA[®] não elimina os parasitas *Onchocerca* adultos e, portanto, normalmente é necessário repetir o acompanhamento, podendo ser requisitado um novo tratamento.

Filariose: o paciente deve ser advertido de que a medicação elimina apenas as microfilárias e, portanto, não haverá reversão das alterações clínicas já existentes decorrentes dos parasitas adultos.

Ascariídiase: o paciente deve ser lembrado da necessidade de submeter-se a exames de fezes para acompanhamento e certificação de cura.

Pediculose e Escabiose: o paciente deverá ser reavaliado no intervalo de 1 a 2 semanas para certificar-se da cura. Nesses casos também devem ser tratados os contactantes infestados.





Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

A ivermectina não deve ser usada durante a gravidez, já que a segurança nestes casos não foi estabelecida.

Amamentação

A ivermectina é excretada no leite materno em baixas concentrações.

O tratamento de mães que planejam amamentar somente deve ser feito quando o risco de retardar o tratamento da mãe superar o possível risco para o recém-nascido.

Pediatria

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças com menos de 15 Kg ou menores de 5 anos.

Estrongiloidíase em hospedeiros imunocomprometidos

Em pacientes imunocomprometidos (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de estrongiloidíase intestinal, pode ser necessário repetir a terapia. Estudos clínicos adequados e bem controlados não foram conduzidos nesses pacientes para a determinação da dosagem ótima. Vários tratamentos, com intervalos de duas semanas, podem ser necessários e a cura pode não ser conseguida. O controle de estrongiloidíase não intestinal nesses pacientes é difícil e pode ser útil a terapia supressiva, isto é, uma vez por mês.

Sarna crostosa em hospedeiros imunocomprometidos

Em pacientes imunocomprometidos (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de sarna crostosa, pode ser necessário repetir a terapia.

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Teratogenicidade

Não foram realizados estudos a longo prazo com animais para avaliar o potencial carcinogênico da ivermectina. A ivermectina não evidenciou sinais de genotoxicidade no ensaio de Ames para verificação de mutagenicidade microbiana *in vitro* com *Salmonella typhimurium*, variedades TA1535, TA1537, TA98 e TA100, com e sem ativação de sistema enzimático de fígado de rato, bem como em ensaios de citotoxicidade e mutagenicidade empregando linfoma de camundongo linhagem L5178Y e em ensaio de síntese de DNA com fibroblastos humanos.

A ivermectina demonstrou ser teratogênica em camundongos, ratos e coelhos quando administrada em doses repetidas de 0,2; 8,1 e 4,5 vezes a dose máxima recomendada para humanos, respectivamente (baseada em mg/m²/dia). A teratogenicidade foi caracterizada nas três espécies testadas por fissuras palatinas. Observou-se também deformação das patas dianteiras em coelhos. Esses efeitos foram obtidos somente com doses iguais ou próximas aos níveis tóxicos para as fêmeas prenhes. Portanto, a ivermectina não parece ser seletivamente tóxica para o feto em desenvolvimento. A ivermectina não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos em estudos com doses repetidas de até três vezes a dose máxima recomendada para humanos, de 200 mcg/Kg (baseada em mg/m²/dia).

ADVERTÊNCIAS

Dados históricos demonstram que as drogas microfilaricidas, como o citrato de dietilcarbamazina (DEC), podem causar reações cutâneas e/ou sistêmicas de variada gravidade (reações de Mazzotti) e reações oftálmicas em pacientes com

oncocercose. Essas reações provavelmente se devem a respostas alérgicas e inflamatórias à morte das microfilárias. Pacientes com oncocercose tratados com a ivermectina podem sofrer essas reações, além de possíveis reações adversas relacionadas com a própria droga (veja Reações Adversas, Oncocercose). O tratamento de severas reações de Mazzotti não foi submetido a estudos clínicos controlados. Hidratação oral, repouso, soluções salinas intravenosas e/ou corticosteróides parenterais foram usados no tratamento da hipotensão postural. Anti-histaminicos e/ou aspirina foram usados na maioria dos casos leves a moderados.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relatos sobre interações medicamentosas com a ivermectina; no entanto, deve ser administrada com cautela a pacientes em uso de drogas que deprimem o Sistema Nervoso Central.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

As reações adversas são, em geral, de natureza leve e transitória. Durante o tratamento com REVECTINA® podem ocorrer raramente as seguintes reações: diarreia e náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos. Relacionadas ao Sistema Nervoso Central podem ocorrer: tontura, sonolência, vertigem e tremor.

As reações epidérmicas incluem prurido, erupções e urticária. As reações do tipo Mazzotti e oftálmicas, associadas ao tratamento da oncocercose ou à própria doença, não devem ser esperadas em pacientes com estrongiloidíase tratados com REVECTINA® (veja Reações Adversas, Oncocercose).

Oncocercose

As reações de hipersensibilidade resultantes da morte das microfilárias após o tratamento com ivermectina provocam sintomas de reação do tipo Mazzotti: artralgia/sinovite, dor abdominal, aumento e sensibilidade dos nódulos linfáticos, principalmente os nódulos axilares, cervical e inguinal; prurido, edema, erupções, urticária e febre.

Reações oftálmicas durante o tratamento da oncocercose são raras e podem estar ligadas à doença. Estes efeitos secundários, após o tratamento com ivermectina, podem ser: sensação de anormalidades nos olhos, edema de pálpebra, uveíte anterior, conjuntivite, limbite, queratite e coriorretinite ou coroidite. Raramente elas podem tornar-se graves ou são associadas com perda de visão e, de forma geral, são resolvidas sem a necessidade de tratamento com corticosteróides.

Gerai

As seguintes reações adversas foram relatadas com o uso da droga: edema facial e periférico, hipotensão ortostática e taquicardia. Cefaléia e mialgia relacionadas à droga ocorreram em menos de 1% dos pacientes.

A hipotensão (principalmente a hipotensão ortostática) e a exacerbação da asma brônquica foram relatadas desde a comercialização da droga em vários países.

Alterações em testes de laboratório

Foram relatadas as seguintes anormalidades em testes de laboratório durante as experiências com o medicamento: eosinofilia transitória, ele-

vação das transaminases e aumento da hemoglobina (1%). Leucopenia e anemia foram verificadas em um paciente.

POSOLOGIA

Os comprimidos de REVECTINA® devem ser ingeridos com água.

Estrongiloidíase - Filariose - Ascariíase - Escabiose - Pediculose

A dosagem recomendada de REVECTINA® para o tratamento destas afecções numa única dose oral visa fornecer aproximadamente 200 mcg de ivermectina por Kg de peso corporal. Consulte a tabela 1 para orientar-se em relação à dosagem. Os pacientes devem tomar os comprimidos com água. Em geral, não são necessárias outras doses. Contudo, devem ser feitos exames de fezes para acompanhamento (estrongiloidíase) e avaliações clínicas (demais afecções) para verificar a eliminação da infecção (veja Precauções).

Tabela 1

Orientação de dosagem de REVECTINA® para estrongiloidíase, filariose, ascariíase, escabiose e pediculose.

PESO CORPORAL (Kg)	DOSE ORAL ÚNICA
15 a 24	1/2 comprimido
25 a 35	1 comprimido
36 a 50	1 1/2 comprimidos
51 a 65	2 comprimidos
66 a 79	2 1/2 comprimidos
≥ 80	200 mcg/Kg

Oncocercose

A dosagem recomendada de REVECTINA® para o tratamento da oncocercose é uma dose oral única que visa fornecer aproximadamente 150 mcg de ivermectina por quilo de peso corporal. Consulte a tabela 2 para orientar-se em relação à dosagem. Os pacientes devem tomar os comprimidos com água. Em campanhas de distribuição em massa inseridas em programas de tratamento internacional, o intervalo entre doses usado de forma mais comum foi de doze meses. No tratamento individual de pacientes, pode-se reconsiderar uma nova dosagem em intervalos de três meses.

Tabela 2

Orientação de dosagem de REVECTINA® para a oncocercose

PESO CORPORAL (Kg)	DOSE ORAL ÚNICA
15 a 25	1/2 comprimido
26 a 44	1 comprimido
45 a 64	1 1/2 comprimidos
65 a 84	2 comprimidos
≥ 85	150 mcg/Kg

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

Foi observada letalidade significativa em camundongos e ratos após doses orais únicas de 25 a 50 mg/Kg e de 40 a 50 mg/Kg de ivermectina, respectivamente. Não foi observada letalidade significativa em cães após doses orais únicas de até 10 mg/Kg. Nessas dosagens, observaram-se os seguintes sinais relacionados ao tratamento: ataxia, bradipnéia, tremores, ptose, redução de atividade, vômitos e midríase.



Na intoxicação acidental ou na exposição significativa a quantidades desconhecidas de formulações veterinárias de ivermectina em humanos, seja por ingestão, inalação, injeção ou exposição de áreas do corpo, os seguintes efeitos adversos foram relatados com maior frequência: erupção cutânea, edema, dor de cabeça, tontura, astenia, náusea, vômito e diarreia. Entre outros efeitos adversos relatados estão convulsões, ataxia, dispnéia, dor abdominal, parestesia e urticária. Em casos de intoxicação acidental, a terapia de apoio, quando indicada, deve incluir a administração parenteral de fluidos e eletrólitos, assistência respiratória (oxigênio e ventilação mecânica quando necessário) e agentes hipertensores nos casos de hipotensão clinicamente significativa. Pode ser indicada a indução de vômitos e/ou lavagem gástrica o mais rápido possível, seguida de laxantes e outras medidas anti-envenenamento rotineiras, quando necessário, para evitar a absorção do produto ingerido.

PACIENTES IDOSOS

As recomendações para pacientes idosos são semelhantes às destinadas aos pacientes adultos.

Reg. MS-1.0082.0141

Farm. Resp.: Dr. Rogério M. Massonetto - CRF-SP nº 22.965

"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA".

Nº de lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho e/ou rótulo.



Solvay
Farma

SOLVAY FARMA LTDA.
Rua Salvador Branco de Andrade, 93
Taboão da Serra - SP - Indústria Brasileira
CNPJ: 60.499.639/0001-95

SAC
0800-0141500
www.solvayfarma.com.br