

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zulima 3 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 3 mg de ivermectina.

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos blancos y redondos sin marcar de aproximadamente 5 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de estriñgiloidisisis gastrointestinal (anguiluliasis).
- Tratamiento de presunta microfilaremia o microfilaremia diagnosticada en pacientes con filariosis linfática debido a *Wuchereria bancrofti*.
- Tratamiento de sarna sarcóptica humana. El tratamiento está justificado en casos en los que la sarna se haya diagnosticado clínicamente y/o mediante exploración parasitológica. Sin un diagnóstico oficial, el tratamiento no está justificado en casos de prurito.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antiparasitarios. Normalmente, las recomendaciones oficiales serán aquellas elaboradas por las autoridades sanitarias y por la OMS.

4.2. Posología y forma de administración

Tratamiento de estriñgiloidisisis gastrointestinal (anguiluliasis)

La posología recomendada es una única dosis oral de 200 microgramos de ivermectina por cada kilogramo de peso corporal.

Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

PESO CORPORAL (kg)	DOSIS (número de comprimidos de 3 mg)
de 15 a 24	una
de 25 a 35	dos
de 36 a 50	tres
de 51 a 65	cuatro
de 66 a 79	cinco
≥ 80	seis

Tratamiento de microfilaremia causada por *Wuchereria bancrofti*

La posología recomendada para la distribución masiva del tratamiento de microfilaremia causada por *Wuchereria bancrofti* es una única dosis oral cada 6 meses, diseñada para suministrar aproximadamente entre 150 y 200 µg/kg de peso corporal.

En zonas endémicas en las que el tratamiento solo puede administrarse una vez cada 12 meses, la posología recomendada es de entre 300 y 400 µg/kg del peso corporal, con el fin de mantener una supresión adecuada de la microfilaremia en los pacientes que reciben el tratamiento.

Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

PESO CORPORAL (kg)	DOSIS administrada una vez cada 6 meses (número de comprimidos de 3 mg)	DOSIS administrada una vez cada 12 meses (número de comprimidos de 3 mg)
de 15 a 25	una	dos
de 26 a 44	dos	cuatro
de 45 a 64	tres	seis
de 65 a 84	cuatro	ocho

De manera alternativa, si no es posible determinar el peso, puede determinarse la dosis de ivermectina para su uso en campañas de tratamiento masivo según la altura del paciente como se muestra a continuación:

ESTATURA (cm)	DOSIS administrada una vez cada 6 meses (número de comprimidos de 3 mg)	DOSIS administrada una vez cada 12 meses (número de comprimidos de 3 mg)
de 90 a 119	una	dos
de 120 a 140	dos	cuatro
de 141 a 158	tres	seis
> 158	cuatro	ocho

Tratamiento de sarna sarcóptica humana

La posología recomendada es una única dosis oral de 200 microgramos de ivermectina por cada kilogramo del peso corporal.

Sarna común:

El restablecimiento solo se considerará definitivo después de 4 semanas de tratamiento. La persistencia de prurito o de lesiones de raspado no son motivo para la administración de un segundo tratamiento con anterioridad a esta fecha.

La administración de una segunda dosis dentro de un plazo de las 2 semanas siguientes a la dosis inicial tan solo debería considerarse en los siguientes casos:

- Cuando aparecen nuevas lesiones específicas
- Cuando la exploración parasitológica revela resultados positivos en esa fecha

Sarna abundante y costrosa:

En estos casos de infección grave, es posible que sea necesario administrar una segunda dosis, una vez transcurridos entre 8 y 15 días del tratamiento con ivermectina, y/o administrar un tratamiento tópico concomitante, con el fin de lograr el restablecimiento.

La seguridad del medicamento en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 15 kg no se ha determinado en ninguna de las indicaciones.

Forma de administración

Vía oral.

En niños menores de 6 años, los comprimidos deberían triturarse antes de ser ingeridos.

El tratamiento consiste en una única dosis oral, administrada con agua y en ayunas.

Se puede tomar la dosis a cualquier hora del día, pero no debería comerse nada durante un periodo de tiempo de dos horas anterior y posterior a su administración, puesto que se desconoce la influencia de los alimentos en la absorción.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

La eficacia y la posología de la ivermectina en pacientes inmunodeprimidos que reciben un tratamiento para la estriñgiloidosis intestinal no han sido determinadas mediante estudios clínicos adecuados. Se han registrado casos que muestran la persistencia de infestaciones después de la administración de una única dosis de ivermectina, concretamente en este tipo de pacientes.

La ivermectina no es un tratamiento profiláctico de infecciones por filarias o por anguiluliasis. No se dispone de información que demuestre la eficacia de la ivermectina para eliminar o prevenir la maduración de las larvas infecciosas en humanos.

No se ha demostrado que la ivermectina tenga actividad contra el gusano adulto de ninguna de las especies de las filarias.

No se ha demostrado que la ivermectina tenga ningún efecto beneficioso para el síndrome de eosinofilia pulmonar tropical, la linfadenitis ni la linfageítis observados en los casos de infección con filarias.

Después de la administración de la ivermectina, es probable que la intensidad y la gravedad de los efectos adversos estén relacionadas con la densidad microfilarial previa al tratamiento, concretamente en sangre. En los pacientes coinfecados por *Loa loa*, la densidad microfilarial suele ser mayor, concretamente en sangre, lo que hace que los pacientes tratados sean más propensos a padecer efectos adversos graves.

Raramente se han notificado reacciones adversas del sistema nervioso central (encefalopatías) en pacientes tratados con ivermectina y coinfecados con un alto número de microfilarias de *Loa loa*. Por lo tanto, en zonas endémicas de *Loa loa*, deben tomarse medidas especiales antes de iniciar cualquier tratamiento con ivermectina (ver sección 4.8).

También se ha reportado toxicidad neurológica, incluyendo disminución del nivel de conciencia y coma, en pacientes que usaron ivermectina en ausencia de infección por *Loa loa*. Estos acontecimientos, en general, se han resuelto con cuidados de apoyo y la suspensión del tratamiento con ivermectina (ver secciones 4.8 y 4.9).

No se recomienda el tratamiento concomitante con citrato de dietilcarbamazina (DEC) e ivermectina en campañas de tratamiento masivo para la filariasis causada por *Wuchereria bancrofti* en África. Es posible que la coinfeción de otras microfilarias, como la *Loa loa*, tengan como resultado un aumento de las microfilaremias en los pacientes infectados. Posiblemente la exposición sistémica de estos pacientes a la DEC cause la aparición de efectos secundarios graves relacionados con los rápidos y efectivos efectos microfilaricidas de este medicamento.

Después de la administración de medicamentos con acciones microfilaricidas rápidas, tales como la DEC, en pacientes que padecían oncocercosis, se registraron reacciones cutáneas y/o sistémicas de diversa gravedad (reacción de Mazzotti), así como reacciones oftalmológicas.

Estas reacciones posiblemente se deban a respuestas inflamatorias a la degradación de los medicamentos liberados después de la muerte de las microfilarias.

Los pacientes tratados de oncocercosis con ivermectina también pueden experimentar estas reacciones la primera vez que reciban el tratamiento. Después del tratamiento con un medicamento microfilaricida, los

pacientes que padecan oncocercosis hiperreactiva o «Sowda» (especialmente observada en Yemen) pueden tener más probabilidades de tener reacciones adversas cutáneas graves (edema y agravamiento de la oncodermatitis).

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de ivermectina (ver sección 4.8).

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si se producen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente la ivermectina y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción adversa cutánea grave, como SSJ o NET, con el uso de ivermectina, no deberá reanudarse el tratamiento con ivermectina en ningún momento.

Precauciones de empleo

La seguridad del medicamento en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 15 kg no se ha determinado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio sobre la interacción.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Durante el tratamiento masivo de la oncocercosis, los datos de un número limitado (aproximadamente 300) de mujeres embarazadas no mostraron efectos adversos, tales como anomalías congénitas, abortos espontáneos, mortinatos y mortalidad infantil, que pudieran atribuirse a un tratamiento con ivermectina durante el primer trimestre del embarazo. A día de hoy, no se dispone de otros datos epidemiológicos.

Estudios con animales han mostrado la toxicidad para la función reproductora (véase la sección 5.3). Sin embargo, se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

La ivermectina tan solo debería usarse en casos estrictamente necesarios.

Lactancia

La leche materna contiene menos del 2 % de la dosis de ivermectina administrada.

La seguridad de uso no se ha determinado en recién nacidos. La ivermectina tan solo debe administrarse a las madres lactantes en aquellos casos en los que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el lactante, y el tratamiento de las madres que tienen intención de amamantar a sus hijos debe retrasarse hasta 1 semana después del nacimiento del niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la ivermectina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no se ha estudiado. No puede descartarse la posibilidad de que en algunos pacientes tenga efectos secundarios, tales como mareos, somnolencia, vértigo y temblores, los cuales pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (véase la sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Los efectos secundarios están relacionados con la carga microfilarial y son leves y transitorios en la mayoría de los casos, pero su incidencia y gravedad puede aumentar en los pacientes infectados con más de un parásito, como en el caso de infestación con *Loa loa*.

Rara vez pacientes muy infectados con *Loa loa* pueden desarrollar una encefalopatía grave o incluso mortal tras la administración de ivermectina, en particular en.

En el tratamiento de la filariasis causada por *Wuchereria bancrofti*, la intensidad de los efectos adversos no parece estar relacionada con la dosis, sino con la densidad microfilarial en sangre.

Tras el tratamiento con ivermectina de pacientes infectados por *Onchocerca volvulus*, pueden producirse las siguientes reacciones de hipersensibilidad debidas a la muerte de las microfilarias: son síntomas de reacciones tipo Mazzotti: prurito, erupción urticarial franca, conjuntivitis, artralgia, mialgia (incluida mialgia abdominal), fiebre, edema, linfadenitis, linfadenopatías, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión ortostática, vértigo, taquicardia, astenia, cefalea. Estas reacciones rara vez han sido graves. Se han notificado algunos casos de empeoramiento del asma bronquial.

En estos pacientes también se han descrito sensación anormal en los ojos, edema palpebral, uveítis anterior, conjuntivitis, limbitis, queratitis y corioretinitis o coroiditis. Estas reacciones pueden deberse a la propia enfermedad, pero ocasionalmente se han notificado tras la terapia. Rara vez han sido graves y, por lo general, se han resuelto sin tratamiento con corticosteroides.

Se han descrito casos de expulsión de *Ascaris* en forma adulta tras la ingestión de ivermectina. En pacientes con sarna: puede observarse exacerbación transitoria de prurito al comienzo del tratamiento.

Tabla 1. Reacciones adversas con ivermectina

<i>Clasificación por órganos y sistemas-MedDRA</i>	Frecuencia	Reacción(es) adversa(s)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Eosinofilia transitoria, leucopenia/anemia ¹
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuencia no conocida	Anorexia ^{1, 2}
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Cambios del estado mental ³
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Encefalopatía ³ , nivel de conciencia deprimido, somnolencia ¹ , vértigo ^{1, 2} , temblor ¹ , mareo ¹ , hipotensión postural ² , coma, confusión ³ , estupor ³ , cefalea ² , letargo ³ , dificultad para mantenerse en pie ³
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Hiperemia ocular ³ , hemorragia conjuntival ^{3, 4}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Tos ² , dolor de garganta ² , disnea ^{2,3}
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	Dolor abdominal ^{1, 2} , estreñimiento ¹ , diarrea ¹ , vómitos ¹ , náuseas ^{1, 2} , dolor epigástrico ² , incontinencia fecal ³
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis aguda, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson

Clasificación por órganos y sistemas-MedDRA	Frecuencia	Reacción(es) adversa(s)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Mialgia ² , artralgia ² , dolor de espalda ³ , dolor de cuello ³
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida	Incontinencia urinaria ³ , hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	Dolor testicular ² , molestias testiculares ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Fiebre ² , escalofríos ² , diaforesis ² , astenia ^{1,2} , dolor corporal ² , dificultad para caminar ³
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Enzimas hepáticas elevadas, alanina aminotransferasa aumentada ¹ , fosfatasa alcalina aumentada ¹

¹En el tratamiento de la estriñgiloidiasis

²En el tratamiento de la filariasis causada por *Wuchereria bancrofti*

³En el tratamiento de pacientes gravemente infectados por *Loa Loa*

⁴En el tratamiento de pacientes con oncocercosis

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobre dosis

Es importante respetar las dosis recomendadas. Se han notificado casos de disminución del nivel de conciencia y coma tras la sobredosis de ivermectina.

En los casos de intoxicación accidental por dosis desconocidas de medicamentos de uso veterinario, ya sea por ingestión, inyección o exposición a superficies corporales, se describieron los siguientes síntomas: erupciones, dermatitis por contacto, edemas, dolores de cabeza, vértigos, astenias, náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales. También se han observado otros efectos que incluyen convulsiones, ataxias, disnea, parestesias y urticaria.

Manejo en caso de intoxicación accidental:

- Tratamiento sintomático y supervisión en un centro de atención sanitaria con reemplazo de líquidos y tratamiento hipertensivo, si fuera necesario. Pese a que no se dispone de estudios específicos, es aconsejable evitar la combinación de agonistas GABA durante el tratamiento para la intoxicación accidental por ivermectina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihelmínticos. Código ATC: P02CF01.

Mecanismo de acción

La ivermectina deriva de las avermectinas, extraídas de caldos de fermentación de *Streptomyces avermitilis*. Tiene una gran afinidad con los canales iónicos de cloruro dependientes de glutamato, presentes en las células nerviosas y musculares de los invertebrados. Esto provoca el aumento la permeabilidad de la membrana a los iones cloruro, lo que conduce a la hiperpolarización de la célula nerviosa o muscular. Esto tiene como resultado la parálisis y muerte del parásito.

La ivermectina también interactúa con otros canales de cloruro activados por ligando, tales como los activados por el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico).

Los mamíferos no tienen canales de cloruro activados por glutamato. Las avermectinas solo tienen una pequeña afinidad por los canales de cloruro activados por ligando. No cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos realizados en África, Asia, Sudamérica, el Caribe y Polinesia han revelado una disminución (por debajo del 1 %) de la microfilaremia *Wuchereria bancrofti* al cabo de una semana de la administración de una dosis oral de ivermectina de por lo menos 100 µg/kg. Estos estudios mostraron un efecto que dependía de la dosis con el paso del tiempo, durante el cual la disminución de la microfilaremia y de la tasa de infestación en las poblaciones tratadas se mantenía.

Al tratar la microfilaremia en hombres (único reservorio de parásitos *Wuchereria bancrofti*), parece que la administración de un tratamiento masivo es útil para disminuir la transmisión de los *Wuchereria bancrofti* por insectos vectores, interrumpiendo así el ciclo infeccioso de la enfermedad.

Se ha demostrado que el tratamiento con una única dosis de ivermectina de 200 microgramos por kilogramo del peso corporal es efectivo y bien tolerado por los pacientes que tienen una inmunidad normal y cuya infestación por *Strongyloides stercoralis* se restringe al tracto digestivo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La concentración plasmática máxima media del componente principal (H2B1a) observado aproximadamente 4 horas después de la administración de una única dosis de 12 mg de ivermectina en comprimidos es de 46,6 (\pm 21,9) ng/mL.

La concentración plasmática aumenta con el incremento de la dosis de manera generalmente proporcional.

Biotransformación y eliminación

La ivermectina es absorbida y metabolizada por el cuerpo humano. La ivermectina y/o sus metabolitos se secretan casi exclusivamente mediante las heces, mientras que menos de un 1 % de la dosis administrada se secreta mediante la orina. Un estudio *in vitro* realizado sobre microsomas hepáticos humanos sugiere que el citocromo P450 3A4 es la isoforma principal involucrada en la metabolización hepática de la ivermectina. En humanos, la semivida plasmática de la ivermectina es de aproximadamente 12 horas y la de los metabolitos es de 3 días.

Estudios preclínicos sugieren que el uso de dosis terapéuticas orales de ivermectina no inhibe significativamente la enzima CYP3A4 (IC50 = 50 µM) ni otras enzimas CYP (D6, 2C9, IA2 y 2E1).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios sobre la toxicidad de una única dosis realizados en animales mostraron toxicidad en el sistema nervioso central, lo cual se manifestó mediante la aparición de midriasis, temblores y ataxia con la

administración de dosis altas en distintas especies (ratones, ratas y perros), así como de vómitos y midriasis (monos). Después de la administración de dosis repetidas de ivermectina parecidas o iguales a las dosis maternotóxicas, se observaron anomalías fetales (labio leporino) en varias especies animales (ratones, ratas y conejos). A partir de estos estudios, es difícil evaluar el riesgo asociado a la administración de una única dosis baja. Estudios estándar realizados *in vitro* no mostraron ninguna genotoxicidad, sin embargo, no se realizó ningún estudio *in vivo* sobre la genotoxicidad ni sobre la carcinogenicidad.

Evaluación del riesgo medioambiental

Los estudios de evaluación de riesgos medioambientales han demostrado que la ivermectina puede suponer un riesgo para el medio ambiente acuático (ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460)

Almidón pregelatinizado

Ácido cítrico (E330)

Butilhidroxianisol (E320)

Estearato de magnesio (E470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster: 36 meses.

Frasco: 36 meses. Periodo de validez una vez abierto el frasco: 83 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 4 comprimidos en blísteres aluminio/aluminio.

Los blísteres vienen embalados en una caja de cartón plegable.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Exeltis Healthcare, S.L
Avda. de Miralcampo, 7.
Polígono Industrial Miralcampo.
19200 Azuqueca de Henares.
Guadalajara, España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).