

1. Nome do medicamento

Mebendazole Tablets USP 100 mg

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido contém Mebendazol 100 mg.

Excipientes: Ver secção 6.1

3. Forma farmacêutica

Comprimidos mastigáveis

Comprimidos mastigáveis não revestidos de cor amarelo claro, circulares, biconvexos, lisos em ambos os lados.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Para o tratamento de infestações gastrointestinais de *Enterobius vermicularis* (threadworm).

Não há evidências de que Mebendazol seja eficaz no tratamento da cisticercose.

As diretrizes oficiais devem ser levadas em consideração.

4.2 Posologia e modo de administração

População pediátrica

Os comprimidos podem ser mastigados ou engolidos inteiros. Esmague o comprimido antes de dar a uma criança pequena. Sempre supervise uma criança enquanto ela estiver tomando este medicamento.

Mebendazol Suspensão deve ser considerado para pacientes como crianças pequenas que não conseguem engolir o comprimido.

Para a indicação Teníase:

População pediátrica / Crianças e adolescentes (≥ 2 a 16 anos)

Os dados sobre eficácia e segurança em crianças e adolescentes ≥ 2 anos a 16 anos são limitados.

O mebendazol deve ser usado apenas se não houver alternativa terapêutica.

Posologia

Adultos e crianças acima de 2 anos:

Tome um comprimido.

Os comprimidos podem ser mastigados ou engolidos inteiros. Esmague o comprimido antes de dar a uma criança pequena. Sempre supervisione uma criança enquanto ela estiver tomando este medicamento. Deve-se ter cuidado para evitar a reinfecção e é fortemente recomendado que todos os membros da família sejam tratados ao mesmo tempo.

É altamente recomendável que um segundo comprimido seja tomado após duas semanas, se houver suspeita de reinfecção.

Crianças menores de 2 anos:

Este medicamento não foi extensivamente estudado em crianças com idade inferior a 2 anos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.4, 4.8 e 5.2, mas não podem ser feitas recomendações sobre a posologia. Devido à falta de dados de segurança suficientes, este medicamento não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 1 ano (ver secção 4.4, 4.8 e 5.2).

Modo de administração

Oral

4.3 Contra-indicações

Mebendazol está contra-indicado na gravidez e em doentes que tenham demonstrado hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

Mebendazol não é recomendado no tratamento de crianças com idade inferior a 2 anos. Se os sintomas não desaparecerem dentro de alguns dias, consulte o seu médico.

Um estudo caso-controle de um único surto de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET) sugeriu uma possível associação com o uso concomitante de metronidazol com mebendazol. Embora não existam dados adicionais sobre essa interação potencial, o uso concomitante de mebendazol e metronidazol deve ser evitado.

Convulsões em crianças, incluindo bebês com menos de um ano de idade, foram relatadas muito raramente durante a experiência pós-comercialização com Mebendazol (ver secção 4.8). Os comprimidos de Mebendazol não foram extensivamente estudados em crianças com idade inferior a 2 anos. Os comprimidos de Mebendazol só devem ser administrados a crianças muito pequenas se a infestação por vermes interferir significativamente no seu estado nutricional e desenvolvimento físico. Portanto, os comprimidos de Mebendazol devem ser usados em crianças de 1 a 2 anos apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial. Devido à falta de dados de segurança suficientes, Mebendazol comprimidos não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 1 ano.

Glomerulonefrite e agranulocitose foram relatadas muito raramente com dosagens substancialmente acima das recomendadas e com tratamento por períodos prolongados. Como doses mais altas e tratamento mais prolongado são recomendados em pacientes com equinococose, deve-se considerar cuidadosamente o tratamento de pacientes com doenças hepáticas crônicas graves e/ou depressão da medula óssea. Esses pacientes devem ser monitorados de perto com testes hematológicos, de função hepática e renal. Considere a descontinuação de Mebendazol comprimidos se forem encontradas anormalidades laboratoriais clinicamente significativas. As diretrizes oficiais devem ser levadas em consideração.

Mebendazol Suspensão deve ser considerado para pacientes como crianças pequenas que não conseguem engolir o comprimido.

Orange Yellow S (E110) pode causar reacções alérgicas.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tratamento concomitante com cimetidina pode inibir o metabolismo do mebendazol no fígado, resultando em aumento das concentrações plasmáticas da droga.

A utilização concomitante de mebendazol e metronidazol deve ser evitada (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Uma vez que Mebendazol é contra-indicado em grávidas, doentes que pensem estar ou possam estar grávidas não devem tomar esta preparação.

Lactação

Dados limitados de relatos de casos demonstram que uma pequena quantidade de mebendazol está presente no leite humano após administração oral. Portanto, deve-se ter cautela quando Mebendazol for administrado a mulheres que amamentam.

Fertilidade

O efeito na fertilidade humana não foi avaliado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Mebendazol não afecta o estado de alerta mental ou a capacidade de dirigir.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ao longo desta secção, as reacções adversas são relatadas. As reacções adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de mebendazol com base na avaliação abrangente das informações disponíveis sobre

eventos adversos. Uma relação causal com o mebendazol não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reacções adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas directamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Na dose recomendada, Mebendazol é geralmente bem tolerado. No entanto, pacientes com altas cargas parasitárias quando tratados com Mebendazol manifestaram diarreia e dor abdominal.

A segurança do mebendazol foi avaliada em 6.276 indivíduos que participaram de 39 ensaios clínicos para o tratamento de infestações parasitárias únicas ou mistas do trato gastrointestinal. Nestes 39 ensaios clínicos, não ocorreram reacções adversas medicamentosas (RAMs) em $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com mebendazol.

As RAMs identificadas em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização com mebendazol estão incluídas na Tabela 1. As categorias de frequência exibidas usam a seguinte convenção:

Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reacções Adversas a Medicamentos Relatadas em Ensaio Clínicos e Experiência Pós-Comercialização para Mebendazol				
Classe de Sistema de Órgãos	Reacções Adversas a Medicamentos			
	Categoria de frequência			
	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muito raro ($< 1/10.000$)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Neutropenia ^b	Agranulocitose ^{a, c}
Distúrbios do sistema imunológico			Hipersensibilidade incluindo reacção anafilática e reacção anafilactóide ^b	
Distúrbios do sistema nervoso			Convulsões ^b Tontura ^a	

Problemas gastrointestinais	Dor abdominal A	Desconforto abdominal ^a ; Diarréia ^a ; Flatulência ^a ;		Náusea ^b ; Vômito ^b
Distúrbios hepatobiliares			hepatite ^b ; Testes de função hepática anormais ^b	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			Erupção ^{cutânea} , Necrólise epidérmica tóxica ^b ; síndrome de Stevens-Johnson ^b ; Exantema ^b ; Angioedema ^b ; Urticária ^b ; Alopecia ^b	
Distúrbios renais e urinários				Glomerulonefrite ^{a, c}

^a Dados de frequência de RAM derivados de Ensaio Clínicos ou Estudos Epidemiológicos

^b Reações adversas notificadas durante a vigilância pós-comercialização

^c Observado em doses mais altas e prolongadas

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do Yellow Card Scheme em: www.mhra.gov.uk/yellowcard ou procurem MHRA Yellow Card no Google Play ou Apple App Store.

4.9 Sobredosagem

Em pacientes tratados com doses substancialmente mais altas do que as recomendadas ou por períodos prolongados, as seguintes reacções adversas foram raramente relatadas: alopecia, distúrbios reversíveis da função hepática, hepatite, agranulocitose, neutropenia e glomerulonefrite. Com excepção de agranulocitose e glomerulonefrite, estas também foram relatadas em pacientes que foram tratados com mebendazol em dosagens padrão (ver secção 4.8).

Sintomas

Em caso de sobredosagem acidental, podem ocorrer cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia.

Tratamento

Não há antídoto específico. Carvão activado pode ser administrado se considerado apropriado.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação farmacoterapêutica: Anti-helmíntico para administração oral, derivados de benzimidazol

Código ATC: P02CA01

Trabalhos *in vitro* e *in vivo* sugerem que o mebendazol bloqueia a captação de glicose pelas formas adulta e larval de helmintos, de forma selectiva e irreversível. A inibição da captação de glicose parece levar à depleção endógena dos estoques de glicogênio dentro do helminto. A falta de glicogênio leva à diminuição da formação de ATP e alterações ultraestruturais nas células.

Não há evidências de que Mebendazol seja eficaz no tratamento da cisticercose.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

População pediátrica:

Dados limitados das concentrações plasmáticas de mebendazol estão disponíveis em crianças e adolescentes de 1 a 16 anos de idade. Esses dados não indicam exposição sistêmica substancialmente maior ao mebendazol em indivíduos de 3 a 16 anos de idade em comparação com adultos.

Em indivíduos de 1 a <3 anos de idade, a exposição sistêmica é maior do que em adultos devido à maior dose de mg/kg em relação aos adultos.

Absorção

Após administração oral, aproximadamente <10% da dose atinge a circulação sistêmica, devido à absorção incompleta e ao extenso metabolismo pré-sistêmico (efeito de primeira passagem). As concentrações plasmáticas máximas são geralmente observadas 2 a 4 horas após a administração. A dosagem com uma refeição rica em gordura leva a um aumento modesto na biodisponibilidade do mebendazol.

Distribuição

A ligação do mebendazol às proteínas plasmáticas é de 90 a 95%. O volume de distribuição é de 1 a 2 L/kg, indicando que o mebendazol penetra em áreas fora do espaço vascular. Isso é apoiado por dados em pacientes em terapia crônica com mebendazol (por exemplo, 40 mg/kg/dia por 3-21 meses) que mostram níveis de droga nos tecidos.

Biotransformação

O mebendazol administrado por via oral é extensivamente metabolizado principalmente pelo fígado. As concentrações plasmáticas de seus principais metabólitos (formas amino e amino hidroxiladas do mebendazol) são substancialmente mais altas do que as do mebendazol. A função hepática prejudicada, o metabolismo prejudicado ou a eliminação biliar prejudicada podem levar a níveis plasmáticos mais elevados de mebendazol.

Eliminação

O mebendazol, as formas conjugadas do mebendazol, e seus metabólitos provavelmente sofrem algum grau de recirculação entero-hepática e são excretados na urina e na bile. A meia-vida de eliminação aparente após uma dose oral varia de 3 a 6 horas na maioria dos pacientes.

Farmacocinética de estado estacionário

Durante a administração crônica (por exemplo, 40 mg/kg/dia por 3-21 meses), as concentrações plasmáticas de mebendazol e seus principais metabólitos aumentam, resultando em uma exposição aproximadamente 3 vezes maior no estado de equilíbrio em comparação com a dose única.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade oral aguda do mebendazol em várias espécies é baixa, com grande margem de segurança. Estudos de toxicidade oral crônica em ratos com doses de 40 mg/kg/dia e acima mostraram pesos hepáticos alterados com algum leve inchaço centrolobular e vacuolização hepatocelular, e pesos testiculares alterados com alguma degeneração tubular, descamação e inibição marcada da actividade espermatozoiária.

Em estudos de genotoxicidade, o mebendazol foi aneugênico em células somáticas de mamíferos acima de uma concentração plasmática limite de 115 ng/mL, mas não apresentou actividade mutagênica ou clastogênica. Em estudos limitados de longo prazo em camundongos e ratos não foram observados efeitos carcinogênicos.

O mebendazol demonstrou actividade embriotóxica e teratogênica em ratas e camundongos prenhes em doses orais de 10 mg/kg/dia e acima e em ratos com uma dose única de 10 mg/kg, aproximadamente equivalente à dose humana de 100 mg em uma superfície corporal base de área (mg/m^2).

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

Amido de Milho BP

Amido de Milho BP (Para compensar LOD)

Gelatina BP

Amido de milho BP (preparação da pasta)

Metil Hidroxibenzoato BP

Propil Hidroxibenzoato BP

Cor tartrazina supra IH
Sacarose BP
Sacarina Sódica BP
Talco Purificado BP
Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP
Sílica Coloidal Anidra BP
Estearato de Magnésio BP
Sabor Baunilha IH

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

36 meses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C
Proteger da luz directa e da umidade. Mantenha fora do alcance das crianças

6.5. Natureza e conteúdo de recipiente

Os comprimidos de Mebendazol 100 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 comprimidos e em blisters de 10 comprimidos, embalados numa caixa contendo 10 blisters.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

4325

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

05 de Janeiro de 2016

10. Data da revisão do texto