



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3765-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-011413-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011413-17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: NEMASOLE AD / MEBENDAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, MEBENDAZOL 500 mg, autorizado por el Certificado N° 37.315.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-07716622-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: NEMASOLE AD / MEBENDAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, MEBENDAZOL 500 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.,

anulando los anteriores.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.315, cuando el mismo se presente de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011413-17-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.19 09:22:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.04.19 09:22:34 -03'00'

Nro de registro: 37.315

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



PROYECTO DE PROSPECTO

NEMASOLE® AD MEBENDAZOL 500 mg Comprimidos

Industria Brasileña

Venta bajo receta

FÓRMULA CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de mebendazol.

Lista de excipientes

Los excipientes de los comprimidos son: lactosa monohidrato 34 mg, metilcelulosa 3 mg, almidón glicolato sódico 35,5 mg, celulosa microcristalina 30 mg, almidón de maíz 30 mg, estearato de magnesio 4 mg, sílica anhídrica coloidal 2 mg, sacarina sódica 6,466 mg y sabor frutilla 5 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antihelmíntico para administración oral, derivados del benzimidazol.
Grupo ATC: P02CA01.

INDICACIONES

Nemasole® AD 500 mg está indicado para el tratamiento generalizado de infestaciones gastrointestinales únicas o mixtas producidas por *Enterobius vermicularis* (oxiuriasis), *Trichuris trichiura* (trichuriasis), *Ascaris lumbricoides* (ascaridiasis), *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* (anquilostomiasis).

Para pacientes que vivan en zonas altamente endémicas, el tratamiento regular con NEMASOLE® AD 500 mg (1-2 veces por año) reducirá en forma sustancial la sobrecarga parasitaria, manteniéndola por debajo del nivel de significancia clínica.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: KY

AR_MEBE_TAB_Phl_CGDS May-17_V.3_S_es

IF-2018-07716622-APN-DERM#ANMAT

pagina-1 de 9

FARM. HUEI FING KIANG
CO. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAT. N.º 13.108

Mecanismo de acción

En indicaciones terapéuticas mebendazol actúa localmente en el lumen intestinal interfiriendo con la formación de tubulina celular en los intestinos de los gusanos. Mebendazol se une específicamente a la tubulina y causa cambios degenerativos ultraestructurales en el intestino. Como resultado, la captación de glucosa y las funciones digestivas del gusano se interrumpen a tal punto que ocurre un proceso autolítico.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, <10% de la dosis alcanza la circulación sistémica, debido a la absorción incompleta y al metabolismo pre-sistémico extensivo (efecto de primer paso). La mayor parte de una dosis administrada oralmente permanece en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas por lo general se observan 2 a 4 horas después de la administración.

La dosificación con una comida de alto contenido graso aumenta la biodisponibilidad de mebendazol, aunque no se espera que sea sustancial el efecto general de la comida en la cantidad de droga que permanece en el tracto gastrointestinal.

Distribución

La unión a la proteína plasmática de mebendazol es del 90 al 95%. El volumen de distribución es 1 a 2 L/kg, indicando que mebendazol penetra en áreas fuera del espacio vascular. Esto es respaldado por datos en pacientes tratados con terapia crónica de mebendazol (por ejemplo, 40 mg/kg/día durante 3-21 meses) que muestran los niveles de droga en el tejido.

Metabolismo

Mebendazol administrado por vía oral es metabolizado de manera extensiva principalmente por el hígado. Las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos principales (formas hidrolizadas y reducidas de mebendazol) son mayores que las de mebendazol. El deterioro de la función hepática, el deterioro del metabolismo, o deterioro de la eliminación biliar pueden conducir a mayores niveles plasmáticos de mebendazol.

Eliminación

Mebendazol, las formas conjugadas de mebendazol, y sus metabolitos probablemente experimenten algún grado de recirculación enterohepática y son excretados en la orina y bilis. La vida media de eliminación aparente después de una dosis oral varía de 3 a 6 horas en la mayoría de los pacientes.

Specialist: SF

HA approval date:

IF-2018-0771662-09-APN-DRM#ANMAT
MAF revision: BB
QC: KY
AR_MEBE_TAB_Phl CGDS May-17_V.3_S_es
FARM. HUELLING TSANG
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.160

Nro de registro: 37.315



Farmacocinética en estado estacionario

Durante la administración crónica (por ejemplo, 40 mg/kg/día durante 3-21 meses), las concentraciones plasmáticas de mebendazol y sus metabolitos principales aumentan, produciendo una exposición en estado estacionario aproximadamente 3 veces mayor en comparación con la dosis única.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

En base a un número limitado de muestras de sangre, los resultados farmacocinéticos después de la administración de una dosis única de 500 mg de comprimidos masticables de mebendazol a pacientes pediátricos (edades de 1 a 16 años) con infecciones únicas o mixtas de *T. trichiura* y/o *A. lumbricoides* indicó que los niños de 1 a 3 años tienen una exposición sistémica mayor que los adultos.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Las evaluaciones de toxicidad con dosis única en múltiples especies revelaron que mebendazol fue bien tolerado y tiene un amplio margen de seguridad. Los resultados de toxicidad crónica con dosis repetidas, orales, en ratas, a niveles de dosis tóxica de 40 mg/kg (240 mg/m²) y superiores, mostraron alteración de los pesos hepáticos con ligera hinchazón centrilobular y vacuolación hepatocelular y alteración de los pesos testiculares con alguna degeneración tubular, descamación e inhibición marcada de la actividad espermatogénica.

Carcinogénesis y Mutagénesis

No se observaron efectos carcinogénicos en ratones o ratas. No se observó actividad mutagénica en estudios *in vitro* de mutagenicidad génica.

No se observó actividad cromosómica estructural perjudicial en ensayos *in vivo*. Los resultados de ensayos de micronúcleos mostraron efectos anegénicos en células somáticas de mamífero por encima del umbral de concentración plasmática de 115 ng/ml.

Toxicidad Reproductiva

A dosis maternas tóxicas, se ha observado toxicidad embriotóxica y teratogénica en ratas embarazadas a dosis únicas de 10 mg/kg (60 mg/m²) y superiores. Los efectos teratogénicos y fetotóxicos se han observado también en ratones con dosis maternas tóxicas de 10 mg/kg (60 mg/m²) y superiores. No se observaron efectos nocivos en la reproducción en otras especies animales evaluadas.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: KY

AR_MEBE_TAB_Phl_CGDS May-17_V.3_S_es

IF-2018-07716622-APN-~~DERM#ANMAT~~
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR
MAT. NAC. N° 13.166

Nro de registro: 37.315



Fertilidad

La fertilidad en ratas macho no se vio afectada con dosis de hasta 40 mg/kg (240 mg/m²) durante 60 días. Cuando las ratas hembra fueron dosificadas con dosis de hasta 10 mg/kg de peso corporal durante 14 días antes de la gestación y durante el embarazo, no se observaron efectos significativos en los fetos y descendencia. Sin embargo, cuando las ratas hembra fueron dosificadas con dosis de 40 mg/kg (240 mg/m²) se observó una reducción en la tasa de embarazo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

Oxiuriasis, Ascariasis, Trichuriasis, anquilostomiasis e infestaciones mixtas

Un sólo comprimido de NEMASOLE[®] AD de 500 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Oxiuriasis, Ascariasis, Trichuriasis, anquilostomiasis e infestaciones mixtas

NEMASOLE[®] AD de 500 mg administrado como una dosis única.

Pacientes pediátricos menores de 2 años de edad

Debido al riesgo de convulsiones, NEMASOLE[®] AD está contraindicado en niños menores de 1 año de edad para el tratamiento generalizado de infestaciones gastrointestinales únicas o mixtas (ver “Contraindicaciones”, “Advertencias y Precauciones”).

NEMASOLE[®] AD no se ha estudiado ampliamente en niños menores de 2 años de edad. Por lo tanto, NEMASOLE[®] AD se debe utilizar en niños de 1 a 2 años de edad solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial (ver “Advertencias y Precauciones”).

Administración

No se requieren procedimientos especiales, como dieta o uso de laxantes.

CONTRAINDICACIONES

NEMASOLE[®] AD está contraindicado en niños menores de 1 año de edad para el tratamiento generalizado de infestaciones gastrointestinales únicas o mixtas. Además, NEMASOLE[®] AD está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a la droga o a sus excipientes.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: KY

AR_MEBE_TAB_PhI_CGDS May-17_V.3_S_es

IF-2018-07716622-ABN-~~DERM~~ANMAT
FARM. HUELING ESAN
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha reportado muy raramente convulsiones en niños, incluidos lactantes menores a un año de edad, durante la experiencia posterior a la comercialización con NEMASOLE® AD (ver “Reacciones Adversas”).

NEMASOLE® AD no se ha estudiado ampliamente en niños menores de 2 años de edad. Por lo tanto, NEMASOLE® AD se debe utilizar en niños de 1 a 2 años de edad solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial (por ejemplo, si la parasitosis interfiere significativamente con su estado nutricional y desarrollo físico).

ha habido reportes raros de trastornos reversibles de la función hepática, hepatitis y neutropenia descrita en pacientes que fueron tratados con mebendazol en dosis estándar para las condiciones indicadas (ver “Reacciones Adversas – Datos posteriores a la comercialización”). Estos eventos junto con glomerulonefritis y agranulocitosis, también han sido reportados con dosis sustancialmente superiores a las recomendadas y con tratamiento durante periodos prolongados de tiempo.

Los resultados obtenidos a partir de un estudio de caso-control en el que se investigaba un brote de síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) sugieren una posible relación entre SSJ/NET y el uso concomitante de mebendazol y metronidazol. No hay disponibles más datos que sugieran tal interacción entre fármacos. Por lo tanto, el uso concomitante de mebendazol y metronidazol debe ser evitado.

Interacciones

El tratamiento concomitante con cimetidina puede inhibir el metabolismo de mebendazol en el hígado, dando por resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas de la droga, especialmente durante tratamientos prolongados.

El uso concomitante de mebendazol y metronidazol debe ser evitado (ver “Advertencias y Precauciones”).

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

NEMASOLE® AD ha mostrado actividad embriotóxica y teratogénica en ratas y ratones. No se han encontrado efectos nocivos sobre la reproducción en otras especies de animales estudiadas (ver “Información No Clínica”).

Deberán evaluarse los posibles riesgos asociados con la prescripción de NEMASOLE® AD 500 mg durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre, frente a los beneficios terapéuticos.

Specialist: SF

HA approval date:

IF-2018-07716622-APN-~~DERMATOLOGIA~~
MAF revision: BB
QC: KY
AR_MEBE_TAB_Phl_CGDS May-17_V.3_S_es
FARM. HUI PING TSANG
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



Lactancia

Datos limitados de reportes de caso mostraron que una pequeña cantidad de mebendazol está presente en la leche humana luego de la administración oral. Por lo tanto, se deberá tener precaución cuando se administre NEMASOLE® AD 500 mg a madres en período de lactancia.

Fertilidad

Los resultados de los estudios de mebendazol en la reproducción no mostraron efectos en la fertilidad con dosis de hasta 10 mg/kg/día (60 mg/m²), inclusive (ver “Información No Clínica”).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

NEMASOLE® AD 500 mg no afecta la alerta mental o la capacidad de conducir.

REACCIONES ADVERSAS

Durante esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos considerados razonablemente asociados con el uso de mebendazol basados en una extensa evaluación de la información disponible sobre eventos adversos. La relación causal con mebendazol no pudo ser establecida en forma fehaciente en los casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo una amplia variedad de condiciones, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de una droga no pueden ser comparados directamente con los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Datos de ensayos clínicos

La seguridad de NEMASOLE® AD fue evaluada en 6276 sujetos que participaron en 39 ensayos clínicos para el tratamiento de infecciones parasitarias simples o mixtas del tracto gastrointestinal. En estos 39 ensayos clínicos no ocurrieron reacciones adversas en ≥1% de los sujetos tratados con NEMASOLE® AD. Las reacciones adversas que ocurrieron en <1% de los sujetos tratados con NEMASOLE® AD se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones Adversas Reportadas en <1% de los sujetos tratados con NEMASOLE® AD en 39 Ensayos Clínicos

Clasificación por Órganos y Sistemas

Reacción Adversa

Trastorno Gastrointestinal

Malestar Abdominal

Diarrea

Flatulencia

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: KY

AR_MEBE_TAB_Ph1_CGDS May-17_V.3_S_es

IF-2018-07716622-APN-**DERM**#ANMAT

PARM. (UE) PING TOANG
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. N° 13.304

Trastorno de piel y tejido subcutáneo
Erupción

Datos posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas que se identificaron por primera vez durante la experiencia posterior a la comercialización con NEMASOLE® AD se incluyen en la Tabla 2. Las categorías de frecuencias son provistas según la siguiente convención:

Muy frecuente	≥1/10
Frecuente	≥1/100 y < 1/10
Poco frecuente	≥1/1000 y < 1/100
Raro	≥1/10000 y < 1/1000
Muy raro	< 1/10.000, incluyendo informes aislados.

En Tabla 2, las reacciones adversas son presentadas por categorías de frecuencias basados en datos de reportes espontáneos.

Tabla 2: Reacciones Adversas a la Droga identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con NEMASOLE® AD por Categoría de Frecuencia Estimada de Tasas de Reportes Espontáneos

Clasificación por Órganos y Sistemas

Categoría de Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos en el Sistema Sanguíneo y Linfático	
Muy raro	Agranulocitosis*, Neutropenia
Trastornos del Sistema Inmune	
Muy raro	Hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas y reacciones anafilactoides
Trastornos del Sistema Nervioso	
Muy raro	Convulsiones, Mareos
Trastornos Gastrointestinales	
Muy raro	Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos

Trastornos Hepatobiliares

Specialist: SF

HA approval date:

IF-2018-07716622-APN-**DERM#ANMAT**
 MAF revision: BB
 QC: KY
 AR_MEBE_TAB_PhI_CGDS May-17_V.3_S_es
 FARM. HUEI-PING-TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 13.100

Nro de registro: 37.315



Muy raro

Hepatitis, Ensayos anormales de la función hepática

Trastornos de Piel y Tejidos Subcutáneos

Muy raro

Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Exantema, Angioedema, Urticaria, Alopecia

Trastornos Renales y Urinarios

Muy raro

Glomerulonefritis*

*Observado en dosis altas y prolongadas

SOBREDOSIFICACIÓN

En pacientes tratados con dosis sustancialmente más elevadas que las recomendadas o por periodos prolongados de tiempo, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas raramente: alopecia, alteraciones reversibles de la función hepática, hepatitis, agranulocitosis, neutropenia y glomerulonefritis. Con la excepción de agranulocitosis y glomerulonefritis, estas reacciones también han sido reportadas en pacientes tratados con mebendazol en dosis normales (ver “Reacciones Adversas – Experiencia Posterior a la Comercialización”).

Signos y Síntomas

En caso de sobredosis accidental, pueden presentarse calambres abdominales, náuseas, vómitos y diarrea.

Tratamiento

No existe un antídoto específico. Se puede administrar carbón activado, si se considerara necesario.

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfono (011) 4962-6666 ó 962-2247 o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

PRESENTACIONES

Estuches conteniendo 6 comprimidos.

Specialist: SF

HA approval date:

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-07716622-APN-DERM#ANMAT

MAF revision: BB

QC: KY

AR_MEBE_TAB_Ph1_CGDS May-17_V.3_S_es

pagina 8 de 9

Nro de registro: 37.315



CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado No. 37.315.

Elaborado bajo licencia de JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V., Beerse, Bélgica, por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA LTDA. Rod. Presidente Dutra, km 154, Sao José dos Campos, SP, Brasil CNPJ 51.780.468/0002-68

Importado y distribuido por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.,
Mendoza 1259, C1428DJG, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y bioquímica.

Fecha de última revisión:

Specialist: SF

HA approval date:

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168
IF-2018-07716622-APN-DERM#ANMAT
MAF revision: BB
QC: KY
AR_MEBE_TAB_PhI_CGDS May-17_V.3_S_es
pagina 9 de 9



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-07716622-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Febrero de 2018

Referencia: 11413-17-0 PROSPECTO NEMASOLE AD

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.20 16:09:23 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.20 16:09:23 -03'00'