



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

RESOLUCIÓN N° 3814

BUENOS AIRES, 30 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001054-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NEMASOLE AD / MEBENDAZOLE forma farmacéutica y concentración: comprimidos 500mg 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 a fojas 153 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Por ello:

DISPOSICIÓN N° **3814**

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA
DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 16 a 23, 25 a 32 y 34 a 41 para la Especialidad Medicinal denominada NEMASOLE AD / MEBENDAZOLE forma farmacéutica y concentración: comprimidos 500mg propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.315 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

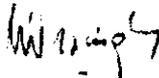
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al Interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-001054-11-8

DISPOSICION N°

99

3814


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



DUPLICADO



3814

PROSPECTO
NEMASOLE® AD
MEBENDAZOLÉ

Industria Brasileña

Venta bajo receta

FORMULA 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 anhidra coloidal 2 mg, sacarina sódica 6,466 mg y sabor frutilla 5 mg.

Forma Farmacéutica:

Comprimidos.

Acción Terapéutica:

Antiparasitario

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

Indicaciones Terapéuticas

Equinococosis hidatídica, causada por *Echinococcus granulosus* (tenia canina).
Equinococosis alveolar, causada por *Echinococcus multilocularis* (tenia del zorro).

Triquinosis, causada por *Trichinella spiralis*.

NEMASOLE AD puede generar la estabilización de los quistes de *Echinococcus granulosus* (equinococosis hidatídica). En caso de equinococosis alveolar (*E. multilocularis*), puede detener la progresión de la enfermedad sin tener un efecto antiparasitario cierto. Por lo tanto, NEMASOLE AD ejerce una acción profiláctica

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. Nec. N° 11414

DUPLICADO

3814



sobre la diseminación perioperatoria de los escólex (sobre todo en caso de infestación por *E. granulosus*); está indicado, además, en los casos en que la intervención quirúrgica no permitió eliminar completamente el parásito, así como en los cuadros clínicos inoperables (más particularmente en caso de infestación por *E. multilocularis*).

Para pacientes que vivan en zonas endémicas, el tratamiento regular con NEMASOLE AD (3-4 veces por año) reducirá en forma sustancial la sobrecarga parasitaria, manteniéndola en niveles bajos sin significancia clínica

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mebendazol puede inhibir de manera selectiva e irreversible la absorción de la glucosa y otros componentes de bajo peso molecular en los gusanos sensibles. Por el contrario, no influye en la absorción celular de la glucosa en los mamíferos ni en la concentración sanguínea de glucosa en el hombre.

En indicaciones terapéuticas Mebendazole actúa localmente en el lumen intestinal interfiriendo en el sistema microtubular de las células del parásito. Los microtúbulos desaparecen del citoplasma, el transporte de los gránulos secretores es inhibido y éstos se acumulan en la célula. La desaparición de los microtúbulos y la acumulación de los organitos secretores perturban las funciones metabólicas y provocan la necrosis de la célula.

En la triquinosis, se puede admitir que mebendazol tiene un efecto antiparasitario. Su influencia sobre los quistes equinocócicos se debe en gran parte a una acción sobre la capa germinal, y a una inhibición del crecimiento y la diseminación. Mebendazol mata los escólex no enquistados (profilaxis de la diseminación) y también puede provocar la reabsorción de los quistes de *Echinococcus granulosus*.

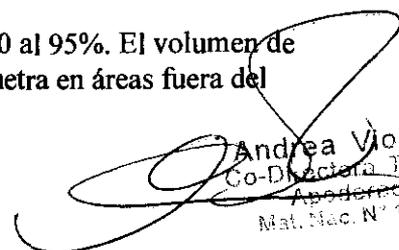
Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, aproximadamente el 20% de la dosis alcanza la circulación sistémica, debido a la absorción incompleta y al metabolismo pre-sistémico extensivo (efecto de primer paso). Las concentraciones plasmáticas máximas por lo general se observan 2 a 4 horas después de la administración. Administrar la dosis con una comida rica en grasas conduce a un modesto aumento en la biodisponibilidad de mebendazol.

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


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



3814

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 amino hidroxiladas y amino de mebendazol) son sustancialmente 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 se excretan 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.

Farmacocinética estable

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 estable aproximadamente 3 veces mayor en comparación con la dosis única.

Posología y Modo de Administración

Equinococosis

Dosis de referencia para la fase inicial del tratamiento:

1era. semana: 1 comprimido 3 veces por día.

2da. semana: 2 comprimidos 3 veces por día

desde la 3er. semana: 3 comprimidos 3 veces por día

La dosis de mantenimiento debe ser determinada en cada caso en función de los niveles plasmáticos. La experiencia demuestra que raramente es necesario administrar dosis diarias de más de 12 comprimidos (6 g de mebendazol).

NEMASOLE AD debe ser tomado con las comidas, porque los alimentos, sobretodo aquellos ricos en grasa facilitan la absorción digestiva de la sustancia activa.

Los parámetros sanguíneos y la función hepática debe ser controlada en la fase inicial de tratamiento así como en semanas posteriores en caso de tratamiento a largo plazo.

El tratamiento profiláctico perioperatorio comienza normalmente poco antes de la intervención quirúrgica y debe continuarse hasta 3 meses después de la operación.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

DUPLICADO

3814



Triquinosis

1er. día: ½ comprimido 3 veces por día

2do. día: ½ comprimido 4 veces por día

3er. día al 14: ½ comprimido 3 veces por día

Nota: NEMASOLE AD Suspensión oral, 20 mg/ml. Debe ser considerada para pacientes como niños pequeños, quienes no pueden tragar comprimidos de 500 mg.

Contraindicaciones

NEMASOLE AD se contraíndica en aquellas personas que presenten hipersensibilidad a la droga o a alguno de sus componentes.

Se encuentra contraíndicado su uso en el embarazo.

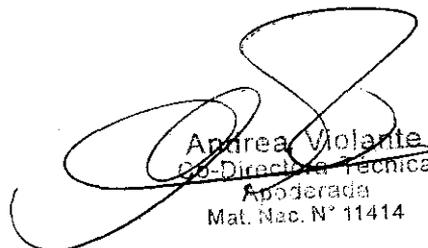
Advertencias y precauciones especiales de uso

Convulsiones en chicos, incluidos lactantes menores a un año de edad, han sido reportados muy raramente durante la experiencia post-marketing con NEMASOLE AD.

NEMASOLE AD no debe ser usado, y NEMASOLE 100 mg, o NEMASOLE suspensión oral solo debe ser administrada a niños muy pequeños solo si la parositosis interfiere significativamente con su estado nutricional y desarrollo físico

Hubo escasos reportes de trastornos reversibles de la función hepática, hepatitis y neutropenia descrita en pacientes tratados con Mebendazol en dosis standard para las condiciones indicadas. Estos eventos junto con Glomerulonefritis, también se han reportado con dosis masivas y con tratamiento durante largos períodos de tiempo.

Se observó un aumento en el número de casos de síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica en un estudio de caso-control lo sugeriría una posible relación entre el uso concomitante de mebendazol y metronidazole. No hay disponibles más datos sobre esta asociación. Por lo tanto, el uso concomitante de mebendazol y metronidazol debe ser evitado.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



3814

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. En el último caso, se recomienda realizar determinaciones plasmáticas de modo de permitir ajustar la dosis en caso de ser necesario

Los inductores enzimáticos tales como la carbamacepina y la fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de mebendazol.

NEMASOLE AD puede reducir la necesidad de insulina en pacientes diabéticos, por esto es necesario vigilar cuidadosamente su glucemia.

Embarazo y lactancia

NEMASOLE AD ha demostrado tener actividad embriotóxica y teratogénica en ratas y ratones con la administración de dosis orales únicas. No se sabe si NEMASOLE AD se excreta por leche materna. Por lo tanto, se deberá tener precaución cuando se administre a madres en período de lactancia.

Se encuentra contraindicado su uso en el embarazo.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

NEMASOLE AD no afecta el alerta mental o la capacidad de conducir.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas son eventos adversos considerados razonablemente asociados con el uso de NEMASOLE basados en una extensa evaluación de la información disponible sobre eventos adversos. La relación causal con NEMASOLE 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 puede 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 fue evaluada en 6276 sujetos quienes participaron en 39 ensayos clínicos para el tratamiento de infecciones parasitarias simples o mixtas del tracto gastrointestinal. En esos 39 ensayos clínicos no hubo Reacciones Adversas a la Droga (ADRs) en un porcentaje $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con NEMASOLE.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apodada
Mat. N.º. N° 11414



Reacciones Adversas a la Droga (ADRs) ocurrieron en un porcentaje < 1% de los sujetos tratados con NEMASOLE. Esto se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Reacciones Adversas a la Droga Reportadas en <1% de los sujetos tratados con NEMASOLE en 39 ensayos clínicos.

- Sistema/Clase de Organo**
- Reacción Adversa
- Trastorno Gastrointestinal**
- Malestar Abdominal
- Diarrea
- Flatulencia
- Trastorno de piel y tejido subcutáneo**
- Rash

Experiencia Post-marketing

Las Reacciones Adversas a la Droga que se identificaron por primera vez durante la experiencia post-Marketing con NEMASOLE (mebendazole) están incluidas en la Tabla 2 y 3. En cada tabla las categorías de frecuencias son provistas según la siguiente convención:

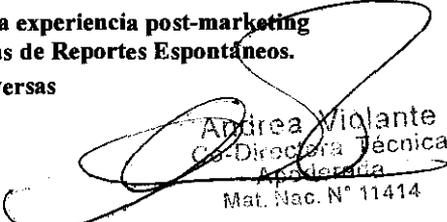
- Muy común ($\geq 1/10$)
- Común ($\geq 1/100, < 1/10$)
- No común ($\geq 1/1000, < 1/100$)
- Poco frecuente ($\geq 1/10000, < 1/1000$)
- Muy poco frecuente ($< 1/10.000$) incluyendo informes aislados.

En Tabla 2, ADRs son presentados por categorías de frecuencias basados en datos de reportes espontaneos, mientras en la Tabla 3 las mismas ADRs son presentadas por categorías de frecuencias basadas sobre incidencias en los ensayos clínicos o estudios epidemiológicos cuando se sepa.

[Nota: Los eventos individuales enumerados en cada una de las siguientes 2 tablas son idénticas. La diferencia entre las 2 tablas es la fuente de información usada para estimar la categoría de frecuencia de cada evento, que es la tasa de reportes espontáneos en tabla 2 y la incidencia precisa en cualquier estudio epidemiológico o ensayo clínico en tabla 3. Cuando se derivan a nivel local los CCDS, solo una de estas 2 tablas deben ser seleccionadas para su inclusión en la experiencia post-marketing basados en requerimientos regulatorios locales.]

Tabla 2: Reacciones Adversas a la Droga identificadas Durante la experiencia post-marketing con NEMASOLE por categoría de frecuencia estimada de Tasas de Reportes Espontáneos.

Sistema	Organo	Clase Reacciones Adversas
---------	--------	---------------------------


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 ANSA
 Mat. Nac. N° 11414

DUPLICADO

38141



Categoría de Frecuencia	
Trastornos en el sistema sanguíneo y Linfático	
Muy raro	Neutropenia
Trastornos del sistema inmune	
Muy raro	Hipersensibilidad incluidas reacciones anafilácticas y reacciones anafilactoides
Trastornos del Sistema Nervioso	
Muy raro	Convulsiones. Mareos
Trastornos Gastrointestinales	
Muy raro	Dolor Abdominal
Trastornos Hepatobiliares	
Muy raro	Hepatitis Tests de funciones anormales Hepáticas
Trastornos de Piel y Tejidos Subcutáneos	
Muy raro	Necrosis Epidérmica Tóxica Síndrome de Stevens-Johnson. Exantema. Angioedema. Urticaria. Alopecia

Tabla 3: Reacciones Adversas a la Droga, identificadas durante la Experiencia Post-marketing con NEMASOLE por Categoría de Frecuencia Estimada en Ensayos Clínicos o Epidemiológicos.

Sistema	Organo	Clase	Reacciones Adversas
Categoría de Frecuencia			
Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático			
No se conocen			Neutropenia
Trastornos del Sistema Inmune			
No se conocen			Hipersensibilidad incluidas reacciones anafilácticas y reacciones anafilactoides.
Trastornos del Sistema Nervioso			
No se conocen			Convulsiones
Raro			Mareos
Trastornos Gastrointestinales			
Común			Dolor Abdominal
Trastornos Hepatobiliares			
No se conocen			Hepatitis: Tests de funciones Anormales Hepáticas
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo			
No se conocen			Necrosis Epidérmica Tóxica. Síndrome de Stevens-Johnson. Exantema. Angioedema. Urticaria. Alopecia

Sobredosificación:

En pacientes tratados con dosis sustancialmente mas elevadas que las recomendadas o por periodos prolongados de tiempo, las siguientes reacciones adversas son reportadas

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apostada
Mat. Nec. N° 11414

DUPLICADO

3814



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 reportados en pacientes tratados con mebendazole en dosis normales.

Síntomas: En caso de sobredosis accidental, pueden presentarse dolores abdominales tipo cólico, náuseas, vómitos y diarrea.

Tratamiento: No existe un antídoto específico. Durante la primer hora después de la ingestión, se puede realizar lavado gástrico. 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.

Conservar entre 15 y 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado No. 37.315.

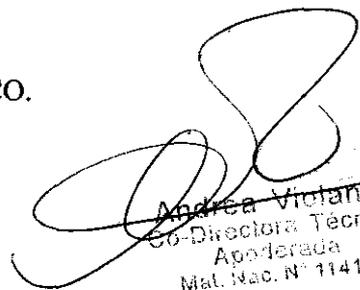
Elaborado bajo licencia de JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V., Beerse, Bélgica, por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA LTDA. Rod. Presidente Dutra, km 154, Sao José dos Campos, SP, Brasil
CNPJ 51.780.468/0002-68

Importado y distribuido por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.,

Mendoza 1259, C1428DJG, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE AL MÉDICO.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414