

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VERMOX[®] forte, comprimés de 500 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé contient 500 mg de mébendazole.

Autres composants ayant des effets connus :

1 comprimé contient 32,3 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour une liste complète des autres excipients, voir la section 6.1.

3. FORME POSOLOGIQUE

Comprimé

Les comprimés Vermox forte sont blancs à légèrement crème, ronds et plats avec bords biseautés, gravés « me » et « 50 » d'un côté et « Janssen » de l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

À utiliser chez les adultes et les enfants de plus de 14 ans

- Infestation inopérable ou non radicalement opérable par le ténide du chien (infection *Echinococcus granulosus* ou échinococcose kystique)
- Infestation inopérable ou non radicalement opérable par le ténide du renard (infection *Echinococcus multilocularis* ou échinococcose alvéolaire)

Les directives officielles doivent être prises en compte. Les directives officielles comprennent normalement les directives de l'OMS et des associations professionnelles.

4.2 Posologie et mode d'administrationPosologieAdultes

Jours 1 – 3 : 1 comprimé 2 fois par jour

Jours 4 – 6 : 1 comprimé 3 fois par jour

puis : 2 ou 3 comprimés 3 fois par jour

Durée de l'application

- Durée moyenne de traitement pour l'échinococcose kystique :
4 à 6 semaines, si nécessaire répéter.

- Durée moyenne de traitement pour l'échinococcose alvéolaire :

En cas d'*Echinococcus multilocularis* inopérable ou non radicalement opéré eMP, le traitement d'une durée allant jusqu'à 2 ans est généralement recommandé. Vermox forte n'ayant qu'un effet parasitostatique sur *Echinococcus multilocularis*, des échecs thérapeutiques peuvent survenir.

Enfants et adolescents

- Plus de 14 ans : posologie adulte
- Moins de 14 ans : Vermox forte est contre-indiqué chez les enfants de moins de 14 ans (voir rubrique 4.3).

Les comprimés peuvent être mâchés, écrasés ou avalés entiers. L'enfant doit toujours être surveillé lorsqu'il prend ce médicament.

Type d'applicationType d'application

VERMOX forte doit être pris après les repas.

Remarque

Pour une meilleure résorption des principes actifs, il est recommandé d'adopter une alimentation plus riche en graisses pendant le traitement.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Lésions hépatiques
- Grossesse et allaitement
- Enfants de moins de 14 ans

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploiParamètres hématologiques / dysfonction hépatique et rénale

Des troubles réversibles de la fonction hépatique, hépatite, neutropénie, agranulocytose et glomérulonéphrite ont été rarement rapportés (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les paramètres hématologiques et la fonction rénale et hépatique doivent être surveillés régulièrement pendant une période prolongée pendant l'administration de VERMOX forte. Il convient de conseiller aux patients d'arrêter le traitement et de consulter un médecin en cas de signes et symptômes d'altération de la fonction rénale, de changements hématologiques ou d'une maladie hépatique tels qu'inappétence, ictère, urines foncées, démanagements, sensibilité abdominale, réduction du nombre de cellules sanguines, léthargie, faiblesse, malaise ou des signes d'infection (voir rubrique 4.3).

Étant donné que des doses élevées de mébendazole sont recommandées pour le traitement à long terme de l'échinococcose, le traitement des patients atteints d'une maladie hépatique chronique sévère et/ou d'une dépression médullaire doit être soigneusement envisagé. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en ce qui concerne les paramètres hématologiques et la fonction hépatique et rénale. Si des anomalies cliniquement significatives des valeurs de laboratoire sont constatées, l'arrêt du traitement par VERMOX forte doit être envisagé. Les directives officielles doivent être prises en compte.

Interactions

Les résultats d'une étude cas-contrôlée examinant l'occurrence du syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (SJS/TEN) ont indiqué une relation possible entre SJS/TEN et l'administration concomitante de mébendazole et de métronidazole. D'autres données, qui indiquent également une telle interaction, ne sont pas disponibles. L'utilisation conjointe de mébendazole et de métronidazole doit donc être évitée.

Contraception

Dans la mesure où une mutation du génome ne peut pas être exclue avec certitude, pendant le traitement par VERMOX forte, tant les patients masculins que féminins

doivent utiliser une contraception efficace.

doivent utiliser une contraception efficace.

Autres ingrédients

Les patients souffrant d'une intolérance héréditaire rare au galactose, d'un déficit total en lactase, ou d'une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament..

VERMOX contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de mébendazole et de métronidazole doit être évitée (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de cimétidine peut retarder la dégradation du mébendazole dans le foie, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques, en particulier lorsqu'elle est prolongée. Un traitement concomitant par des inducteurs enzymatiques, tels que la phénytoïne et la carbamazépine, peut réduire les concentrations plasmatiques du médicament. Le traitement à long terme par le ritonavir a entraîné une diminution significative de la consommation de mébendazole.

VERMOX forte peut réduire le besoin d'insuline chez les diabétiques. Par conséquent, le taux de glycémie chez les diabétiques doit être étroitement contrôlé.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitementGrossesse

VERMOX forte est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Le mébendazole a provoqué des effets embryotoxiques et tératogènes chez le rat et la souris. Aucun effet indésirable sur la reproduction n'a été observé au cours des essais portant sur d'autres espèces animales (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Des données limitées issues de cas individuels montrent qu'une petite quantité de mébendazole est transférée dans le lait maternel après administration. Par conséquent, l'allaitement ne doit pas être pratiqué pendant le traitement par VERMOX forte.

Fertilité

Les résultats des études de reproduction avec le mébendazole n'ont montré aucun effet sur la fertilité à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (60 mg/m²), voir rubrique 5.3.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le mébendazole n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité du mébendazole a été étudiée chez 6276 participants à l'étude dans 39 essais cliniques pour le traitement de maladies gastro-intestinales associées à une ou plusieurs formes de parasites. Les

posologies étaient de 20 à 600 mg/jour pour une durée de traitement de 1 à 14 jours. Au cours de ces 39 études cliniques, les ≥ 1 % des participants à l'étude traités au mébendazole n'ont présenté aucun effet secondaire.. Le tableau 1 répertorie les événements indésirables rapportés chez < 1 % des sujets traités par mébendazole et les événements indésirables rapportés après commercialisation.

En cas de traitement par VERMOX forte, les effets indésirables mentionnés ci-dessus peuvent être plus fréquents et/ou plus prononcés en raison de la posologie plus élevée (750 – 4500 mg/ jour contre 100 – 600 mg/ jour) et de la longue période de traitement (2 semaines à 2 ans).

Signalement des effets indésirables suspectés la déclaration des effets secondaires suspectés après approbation est d'une grande importance. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont encouragés à contacter le Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux) Département Pharmacovigilance, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, site Internet : <http://www.bfarm.de> .

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage accidentel, des crampes abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées peuvent survenir.

Traitement

Aucun antidote spécifique n'est connu. Le cas échéant, du charbon actif peut être administré. En cas de surdosage, une augmentation des effets indésirables doit être envisagée. Il est particulièrement recommandé d'effectuer

une numération sanguine et un contrôle des valeurs rénales et hépatiques.

une numération sanguine et un contrôle des valeurs rénales et hépatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anthelminthiques, dérivés de benzimidazole, Code ATC: P02CA01

Le mébendazole affecte l'activité du système de système de microtubules parasitaires des cellules intestinales en se liant spécifiquement à la tubuline et provoque des modifications dégénératives du tractus intestinal parasitaire. Le transport des substances sécrétoires ainsi que l'absorption des substances nutritives sont perturbés ; par exemple l'absorption du glucose exogène est inhibée. Cela entraîne une consommation des réserves de glycogène propres. La conséquence de ces effets est une dégénérescence irréversible du canal intestinal des vers, ce qui entraîne la mort des parasites. Le mébendazole n'affecte pas le système de microtubules des cellules humaines.

L'influence sur les kystes manifestes de l'*Echinocoque* est principalement inhibée par la croissance et les métastases, tandis que les protozoaires non encapsulés sont tués (prophylaxie des métastases). Des kystes d'*Echinococcus granulosus* peuvent également entraîner leur mort.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le mébendazole est difficilement résorbé dans le tractus gastro-intestinal. De fortes doses de mébendazole sont donc nécessaires pour le traitement des infestations parasitaires systémiques. Les taux plasmatiques n'indiquent pas de corrélation immédiate avec la dose. Elles varient individuellement

de manière significative en fonction de divers taux d'absorption et d'activités enzymatiques microsomaux dans le foie.

de manière significative en fonction de divers taux d'absorption et d'activités enzymatiques microsomaux dans le foie.

Néanmoins, les résultats d'études portant sur différentes doses peuvent suggérer qu'au moins 50 mg/KG par jour sont nécessaires pour atteindre des taux plasmatiques thérapeutiquement efficaces.

Chez les patients atteints d'échinococcose alvéolaire traités par le mébendazole pendant 5 à 36 mois à raison de 16 à 63 mg/kg p.c. par jour, environ 75 ng/ml ont été rapportés comme concentration plasmatique efficace la plus faible et environ 600 ng/ml comme concentration toxique.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 2 et 8 heures. En raison du métabolisme hépatique donné, l'élimination en cas d'insuffisance hépatique peut être réduite et des ajustements individuels de la dose peuvent être nécessaires. Environ la moitié de la dose systémique disponible est éliminée par voie rénale sur une période mesurée de 24 heures.

Résorption

Après l'ingestion, < 10 % de la dose est résorbée par voie systémique en raison d'une résorption incomplète et d'un effet de premier passage élevé. La majorité d'une dose orale reste dans le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes 2 à 4 heures après l'ingestion.

L'administration avec un repas riche en graisses augmente la biodisponibilité du mébendazole. Néanmoins, l'effet global des aliments sur la quantité de principes actifs dans le tractus gastro-intestinal ne devrait pas être significatif.

Distribution

La liaison du mébendazole aux protéines plasmatiques est de 90 à 95 %. Le volume de distribution de 1 à 2 l/kg indique que

Tableau 1 : effets indésirables de VERMOX issus des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation

| Classe de système d'organe | Effet secondaire | | | | |
|--|------------------------|-----------------------------------|---|---|-----------------------|
| | Fréquence | | | | |
| | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥1/100 à < 1/10) | Peu fréquent (≥1/1 000 à < 1/100) | Rare (≥1/1 0 000 à < 1/1000) | Très rare (<1/10 000) |
| Maladies du sang et du système lymphatique | | | | Neutropénie ^b agranulocytose ^b | |
| Troubles du système immunitaire | | | | Hypersensibilité, y compris réaction anaphylactique et anaphylactoïde ^b | |
| Maladies du système nerveux | | | | Convulsions ^b , étourdissements ^b | |
| Maladies du tractus gastro-intestinal | | Douleurs abdominales ^a | Symptômes abdominaux ^a , diarrhée ^a , flatulences ^a , nausées ^a , vomissements ^a | | |
| Maladies hépatiques et biliaires | | | | Hépatite ^b , anomalies des tests de la fonction hépatique ^b | |
| Maladies de la peau et du tissu sous-cutané | | | | Éruption cutanée ^a , nécrolyse épidermique toxique ^b , syndrome de Stevens-Johnson ^b , exanthème ^b , angioedème ^b , urticaire ^b , perte de cheveux ^b | |
| Maladies des reins et des voies urinaires | | | | Glomérulonéphrite ^b | |

^a Effets indésirables issus d'études cliniques ou épidémiologiques après commercialisation

^b expérience après commercialisation

mébendazole pénètre dans les zones situées à l'extérieur de la lumière vasculaire. Ces données sont étayées par les données de patients qui ont été traités par le mébendazole pendant une période prolongée (p. ex. 40 mg/kg/jour pendant 3 à 21 mois) et qui présentaient des concentrations de substance active dans les tissus.

Biotransformation

Le mébendazole, administré par voie orale, est largement métabolisé, principalement par voie hépatique. Les concentrations plasmatiques des principaux métabolites (formes hydrolysées et réduites du mébendazole) sont significativement plus élevées que les concentrations de mébendazole. Une altération de la fonction hépatique, une altération du métabolisme et une altération de l'excrétion de la bile peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du mébendazole.

Élimination

Le mébendazole, les formes conjuguées du mébendazole et les métabolites sont susceptibles d'être soumis à une certaine recirculation entéro-hépatique et excrétés dans les urines et la bile. La demi-vie d'élimination après ingestion est de 3 à 6 heures chez la plupart des patients.

État stable

En cas d'administration prolongée (par exemple 40 mg/kg/jour pendant 3 à 21 mois), les concentrations plasmatiques de mébendazole et de son métabolite principal augmentent environ trois fois à l'état d'équilibre par rapport à l'administration d'une dose unique.

Enfants et adolescents

Il n'existe que des données limitées sur les concentrations plasmatiques de mébendazole chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 16 ans. Ces données n'indiquent pas une exposition systémique beaucoup plus élevée au mébendazole chez les participants à l'étude âgés de 3 à 16 ans par rapport aux adultes. Chez les participants à l'étude âgés de 1 à < 3 ans l'exposition systémique est plus élevée que chez les adultes en raison d'une dose plus élevée en mg/kg par rapport aux adultes. VERMOX forte est contre-indiqué chez les enfants de moins de 14 ans.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du mébendazole est faible en raison de sa faible disponibilité systémique : les valeurs de LD 50 par voie orale chez les souris, les rats et les cobayes étaient supérieures à 1280 mg/kg de poids corporel, et chez les lapins, les chiens et les chats supérieures à 640 mg/kg de poids corporel.

Toxicité subaiguë et chronique

Des rats ont reçu des doses allant jusqu'à un maximum de 130 mg/kg/jour par voie orale pendant 13 semaines. Le « no effect level » était de 8 mg/kg de poids corporel. À partir de 33 mg/kg de poids corporel, des stimulations histologiques des hépatocytes, une dégénérescence et une desquamation des tubules des testicules et une inhibition de la spermiogenèse ont été observées. La numération sanguine a montré une diminution des neutrophiles segmentés ; une augmentation du taux de mortalité (cause du décès : entérite) a été observée. Les chiens recevant des doses allant jusqu'à 40 mg/kg de poids corporel/jour pendant 13 semaines ont répondu par une augmentation des taux alcalins

phosphatase et du poids relatif du foie (à partir de 10 mg/kg). Peu d'animaux dans les groupes 2,5 et 10 mg/kg ont présenté une dégénérescence hyaline des hépatocytes.

phosphatase et du poids relatif du foie (à partir de 10 mg/kg). Peu d'animaux dans les groupes 2,5 et 10 mg/kg ont présenté une dégénérescence hyaline des hépatocytes.

Potentiel mutagène et tumoral

En tant qu'inhibiteur de la polymérisation de la tubuline, le mébendazole interfère avec la structure et la fonction du fuseau mitotique. On soupçonne donc que, comme pour la colchicine, une mauvaise distribution des chromosomes peut être provoquée pendant la mitose, déclenchant ainsi une mutation chromosomique numérique (aneuploïdie). Aucune étude pertinente n'est disponible.

Des rapports sur les effets correspondants du mébendazole sont disponibles, en particulier à partir d'études *in vitro* sur des cultures cellulaires. Des études à long terme sur le potentiel tumoral ont été menées chez des rats et des souris à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/poids corporel/jour dans les années 70. Aucune augmentation de l'incidence tumorale n'a été observée dans l'étude chez le rat. Des souris femelles traitées par mébendazole ont montré une incidence accrue d'adénocarcinome mammaire dans tous les groupes recevant la dose par rapport au groupe témoin. Aucune dépendance à la dose n'a été observée.

Toxicité pour la reproduction

Des anomalies fœtales ont été observées chez des rats et des souris recevant du mébendazole à des doses de 10 mg/kg de poids corporel et plus pendant la phase de formation des organes. Il s'agissait principalement d'anomalies squelettiques des côtes et de la queue. L'administration dans le dernier tiers de la gestation n'a pas affecté la descendance. Aucun effet embryotoxique ou tératogène n'a été observé chez d'autres espèces (p. ex. hamster, lapin).

La mutation du génome ne peut pas être exclue avec grande certitude.

Fertilité

La fertilité des rats mâles n'a pas été affectée à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg (240 mg/m²) pendant une période de 60 jours. Aucun effet significatif sur les fœtus et les jeunes animaux n'a été observé chez les rats femelles ayant reçu des doses allant jusqu'à 10 mg/kg de poids corporel pendant 14 jours avant et pendant la gestation. Cependant, une réduction du taux de gestation a été observée chez les rats femelles ayant reçu des doses de 40 mg/kg (240 mg/m²).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté méthylcellulose
Poly(O-carboxyméthyl)amidon, sel de sodium
cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium (Ph. EUR)
Dioxyde de silicium hautement dispersé.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 15 °C ou n'excédant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blister en PVC/aluminium de 100 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

JANSSEN-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss02137/955- 955
www.janssen.com/germany

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3387.00.00

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18/05/1983
Date du dernier renouvellement de l'approbation : 22/12/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Janvier 2021

11. LIMITATION DES VENTES

Sur ordonnance uniquement

Demande centrale à : ROTE

LISTE SERVICE GmbH

Service Info professionnelle

Mainzer Landstraße 55

60329 Francfort