

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**VERMOX***

Comprimés de mébendazole, norme interne

Anthelminthique

Cette monographie est la propriété exclusive de Janssen-Ortho Inc.
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie
sans l'autorisation écrite de Janssen-Ortho Inc.

Janssen-Ortho Inc.
Toronto, Ontario
M3C 1L9

DATE DE PRÉPARATION :
8 juillet 1975

DATE DE RÉVISION :
23 juillet 2004

N° de contrôle 060982-2

© 2004 JANSSEN-ORTHO Inc.

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr VERMOX*

Comprimés de mébendazole, norme interne
Anthelminthique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

VERMOX (mébendazole) entraîne l'inhibition *in vitro* et *in vivo* du captage du glucose par les helminthes parasites. Cet effet est associé à un épuisement du glycogène et à une diminution de la formation de l'ATP, ce qui entraîne l'inhibition du développement larvaire.

Il n'y a aucune preuve que VERMOX soit efficace dans le traitement de la cysticercose.

Absorption

Après l'administration orale, environ 20 % de la dose atteint la circulation systémique, en raison d'une absorption incomplète et d'un métabolisme présystémique important (effet de premier passage). En général, on observe les concentrations plasmatiques maximales deux à quatre heures après l'administration. Lors de l'administration avec un repas à forte teneur en graisses, la biodisponibilité du mébendazole se trouve légèrement augmentée.

Distribution

Le mébendazole se lie aux protéines plasmatiques à un taux de 90 à 95 %. Le volume de distribution est de 1 à 2 litres/kg, ce qui indique que le mébendazole pénètre les régions extérieures à l'espace intravasculaire. Cette conclusion est appuyée par des données obtenues auprès de patients recevant une thérapie chronique par mébendazole (c.-à-d. 40 mg/kg/jour pendant 3 à 21 mois) montrant des concentrations du médicament dans les tissus.

Métabolisme

Lorsqu'administré par voie orale, le mébendazole est métabolisé surtout dans le foie. Les concentrations plasmatiques de ses principaux métabolites (formes aminées et hydroxylaminées du mébendazole) sont largement plus élevées que celles du mébendazole. L'altération de la fonction hépatique, de la fonction

métabolique ou de la clairance biliaire peut entraîner des concentrations plasmatiques plus élevées de mébendazole.

Élimination

Le mébendazole, les formes conjuguées du mébendazole ainsi que ses métabolites subissent vraisemblablement un certain degré de recirculation entérohépatique et sont éliminés dans l'urine et la bile. La demi-vie d'élimination apparente après une dose orale se situe entre trois et six heures chez la plupart des patients.

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre

Lors d'un dosage chronique (c.-à-d. 40 mg/kg/jour pendant 3 à 21 mois), les concentrations plasmatiques du mébendazole et de ses principaux métabolites augmentent, entraînant une exposition environ trois fois supérieure à l'état d'équilibre par comparaison à la dose unique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VERMOX (mébendazole) a un spectre étendu d'activité anthelminthique et est efficace dans le traitement des infestations helminthiques simples ou mixtes. Des études cliniques ont démontré l'efficacité du mébendazole contre *Enterobius vermicularis* (oxyure), *Ascaris lumbricoides* (ver rond), *Trichuris trichiura* (trichocéphale), *Ankylostoma duodenale* et *Necator americanus* (ankylostome). Il a également été utilisé dans le traitement des infestations dues à *Strongyloides stercoralis* et à *Taenia solium* (ver solitaire).

CONTRE-INDICATIONS

VERMOX (mébendazole) est contre-indiqué chez les personnes présentant des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses composants.

MISES EN GARDE

Les résultats d'une étude cas-témoin portant sur une flambée du syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique (SSJ-NET) suggèrent une relation possible entre le SSJ-NET et l'utilisation concomitante du mébendazole et du métronidazole. Il n'y a pas d'autres données suggérant une telle interaction médicamenteuse. L'utilisation concomitante du mébendazole et du métronidazole doit par conséquent être évitée.

Grossesse

Des essais sur des animaux réalisés auprès d'une gamme étendue d'espèces ont révélé un effet embryotoxique et tératogène chez le rat. De plus, on n'a pas établi l'innocuité de ce produit chez la femme enceinte. Par conséquent, VERMOX (mébendazole) ne doit pas être administré pendant la grossesse, particulièrement au cours du premier trimestre, à moins que les avantages prévus pour la patiente ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

On doit examiner attentivement les patients après un traitement avec VERMOX (mébendazole), afin de déceler toute altération sanguine ou tout changement dans les résultats des tests de la fonction hépatique ou rénale. On surveillera tout spécialement les patients présentant des maladies intestinales (par ex. iléite de Crohn, colite ulcéreuse).

Allaitement

Le mébendazole n'est absorbé qu'à un faible degré. On ignore si le mébendazole est excrété dans le lait maternel humain. On agira donc avec prudence quand on administre VERMOX à des femmes allaitantes.

Enfant de moins de 2 ans

Comme VERMOX n'a pas été étudié de façon détaillée chez les enfants de moins de deux ans, son utilisation chez ces sujets ne doit être envisagée que si les effets thérapeutiques potentiels l'emportent sur les risques pour le patient. On a signalé des cas tout à fait exceptionnels de convulsions chez des nourrissons de moins d'un an. VERMOX ne doit être administré à de très jeunes enfants que si leur infestation par des vers interfère de façon marquée avec leur état nutritionnel et leur développement physique.

Interactions médicamenteuses

Un traitement concomitant avec la cimétidine risque d'inhiber le métabolisme du mébendazole dans le foie, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament, spécialement en cas de traitement prolongé. Dans ce dernier cas, on recommande de déterminer la concentration plasmatique afin de pouvoir ajuster la posologie en fonction des résultats.

L'utilisation concomitante du mébendazole et du métronidazole doit être évitée.

EFFETS INDÉSIRABLES

VERMOX (mébendazole) est en général bien toléré à la dose recommandée. Cependant, des patients présentant des infestations massives et traités avec VERMOX ont développé de la diarrhée, des vomissements et/ou des douleurs abdominales. Les autres réactions indésirables signalées ont été la somnolence, les démangeaisons, les céphalées et les étourdissements. Les comptes rendus d'études cliniques ont également mentionné des augmentations de la SGOT, de la SGPT, de la phosphatase alcaline et de l'azote uréique dans le sang. On a signalé de l'éosinophilie et une baisse de l'hémoglobine et/ou du nombre de leucocytes, une hématurie et une cylindrurie.

Expérience en période de postcommercialisation

Les événements indésirables associés au médicament sont classés par système organique et énumérés selon la fréquence de notification, selon les conventions suivantes :

Très fréquents (> 1/10)

Fréquents (> 1/100, < 1/10)

Peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100)

Rares (> 1/10 000, < 1/1 000)

Très rares (< 1/10 000), y compris les rapports de cas isolés.

Sang et système lymphatique

Très rares : neutropénie (avec emploi prolongé à des doses largement supérieures aux doses recommandées).

Système immunitaire

Très rares : réactions d'hypersensibilité telles que des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes.

Systeme nerveux

Très rares : convulsions chez les enfants.

Gastro-intestinal

Très rares : douleur abdominale, diarrhée (ces symptômes peuvent aussi être causés par l'infestation même).

Hépatobiliaire

Très rares : hépatite et résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique (avec emploi prolongé à des doses largement supérieures aux doses recommandées).

Peau et tissus sous-cutanés

Très rares : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, exanthème, œdème de Quincke, urticaire et éruptions cutanées.

Systeme rénal et urinaire

Très rares : glomérulonéphrite (avec emploi prolongé à des doses largement supérieures aux doses recommandées).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage accidentel, des crampes abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée peuvent survenir. La durée maximale recommandée du traitement avec VERMOX (mébendazole) est de trois jours, mais on dispose de quelques rapports de troubles réversibles de la fonction hépatique, d'hépatite et de neutropénie chez des sujets ayant reçu des doses dépassant largement la dose recommandée de mébendazole pendant une longue période de temps pour le traitement d'une hydatidose.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. On peut procéder à un lavage gastrique avec une solution aqueuse de permanganate de potassium à 20 mg/100 ml au cours de la première heure suivant l'ingestion. On peut administrer du charbon activé si on le juge approprié.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Adultes et enfants de deux ans et plus

Entérobiase : Un comprimé (100 mg) en dose unique. Comme les réinfections avec *Enterobius* sont très fréquentes, il est recommandé de répéter le traitement après deux ou quatre semaines, en particulier dans le cadre de programmes d'éradication.

Trichocéphalose, ascariadiase, ankylostomiase, strongyloïdose, téniaise et infestations mixtes :

Un comprimé (100 mg) le matin et le soir pendant trois jours consécutifs.

Si le patient n'est pas guéri trois semaines après le traitement, on recommande de procéder à une seconde cure.

D'autres mesures telles que jeûner ou prendre un purgatif ne sont pas nécessaires.

Enfants de moins de deux ans

Pour l'utilisation chez les enfants de moins de deux ans, voir **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**.

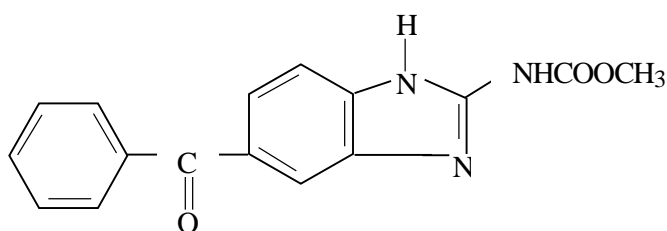
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom commun : mébendazole, USP

Nom chimique : Méthyl 5-benzoyl-2-benzimidazolecarbamate

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{16}H_{13}N_3O_3$

Poids moléculaire : 295,30

Description : Le mébendazole est une poudre blanc cassé à légèrement jaune, insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques habituels, mais franchement soluble dans l'acide formique. Le point de fusion du mébendazole est 288,5 °C.

Composition

Les comprimés VERMOX (mébendazole) à 100 mg renferment 100 mg de mébendazole comme ingrédient médicamenteux actif. Les ingrédients non médicamenteux sont : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, talc, amidon de maïs, saccharine sodique, stéarate de magnésium, huile végétale, arôme d'orange, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, FD&C jaune n° 6 (jaune orangé S).

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

VERMOX (mébendazole) se présente sous forme de comprimés ronds à faces plates, sécables, de couleur légèrement orangée, portant l'inscription « JANSSEN » sur un côté et « $\frac{Me}{100}$ » (sécable) sur l'autre, chaque comprimé renfermant 100 mg de mébendazole. Ils sont présentés dans un emballage renfermant une plaquette thermoformée de six comprimés.

PARASITOLOGIE

Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que VERMOX (mébendazole) inhibe le développement larvaire des œufs de *Trichuris trichiura* et des ankylostomes. Son efficacité *in vivo* contre *Trichuris*, *Ascaris*, les ankylostomes, *Enterobius*, *Strongyloides*, *Taenia* et *Lymenolipos* a été démontrée. Le mébendazole interfère avec la formation de tubuline cellulaire des vers en se liant de façon spécifique à la tubuline, causant ainsi des modifications dégénératives ultrastructurales dans l'intestin des vers. Il en résulte que l'absorption du glucose et les fonctions digestives du ver sont perturbées à un tel degré qu'un processus autolytique s'enclenche.

PHARMACOLOGIE

L'administration de VERMOX (mébendazole) à raison de 40 mg/kg à des souris et de 160 mg/kg à des rats n'a entraîné aucun effet parasympholytique ou parasymphomimétique, aucun effet stimulant ou déprimant sur le SNC, aucun effet hypnotique, de type morphinique ou AAS, anticonvulsivant ou toxique.

On a également vérifié chez le rat les effets anti-inflammatoires de VERMOX à l'aide du test de l'arthrose avec *Mycobacterium butyricum* et on n'a observé aucun effet.

Le métabolisme de VERMOX semble être similaire chez l'être humain et chez les animaux. Chez le rat et le chien, le médicament est éliminé principalement dans les matières fécales (environ 90 %) sous forme inchangée. Seulement 1 %, chez le chien, et 5 à 10 %, chez le rat, de la dose administrée se retrouve dans l'urine dans les quatre jours suivant l'administration du médicament. Les urines des animaux traités renfermaient essentiellement des produits de dégradation métabolique. Les concentrations dans les tissus étaient faibles et correspondaient surtout aux métabolites.

Chez le porc, entre 30 et 50 % de la dose a été éliminée dans les urines dans les trois jours suivant son administration. Il s'agissait essentiellement de métabolites. L'excrétion dans les matières fécales était également élevée et correspondait à 45 à 65 % de la dose administrée.

Dans une étude, trois hommes ont reçu 0,1 mg/kg de VERMOX marqué au ¹⁴C. Les concentrations plasmatiques étaient faibles et atteignaient leur niveau de pointe entre deux et quatre heures après le traitement. Environ 10 % de la dose administrée a été excrétée dans les urines en moins de huit heures. Le principal métabolite détecté dans les urines était la 2-amino-5(6)-benzimidazolyl phénylcétone.

Les études réalisées chez l'animal et chez l'être humain indiquent que VERMOX est légèrement à modérément absorbé. Il est excrété essentiellement dans les matières fécales et en partie dans les urines. Les métabolites identifiés dans les urines sont les mêmes pour toutes les espèces testées, ce qui indique que les voies métaboliques sont similaires dans les diverses espèces.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité orale aiguë de VERMOX (mébendazole) a été étudiée chez douze espèces animales. Les évaluations de la toxicité d'une dose unique chez de multiples espèces ont révélé que le mébendazole était bien toléré et offrait une grande marge d'innocuité. Les seuls effets secondaires observés ont été un ramollissement passager des matières fécales et, parfois, de la diarrhée. Dans des études sur la DL₅₀, aucune mortalité n'a été signalée après l'administration de doses orales uniques allant jusqu'à 1 280 mg/kg chez les souris, les rats, les cobayes et les faisans; 1 000 mg/kg chez les poulets et les chats; 640 mg/kg chez les lapins et les chiens; 400 mg/kg chez les chevaux; 320 mg/kg chez les moutons; 80 mg/kg chez les bovins et 20 mg/kg chez les porcs.

Toxicité chronique

La toxicité orale chronique de VERMOX a été étudiée chez les chevaux, les moutons, les poulets, les pintades, les rats, les chiens, les porcs et les faisans. Dans ces études, l'examen clinique, la pathologie clinique, la pathologie macroscopique ou l'histopathologie n'ont pas révélé d'effet secondaire significatif lié à l'administration orale de VERMOX à des doses s'élevant jusqu'à 40 mg/kg une fois par jour pendant 13 semaines chez les chiens, jusqu'à 6 g/250 lb une fois par jour pendant 15 jours chez les chevaux, de 60 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours chez les moutons, de 125 ppm pendant 63 jours chez les

faisans et jusqu'à 120 ppm pendant 10 jours chez les pintades. Chez les chiens toutefois, le poids du foie a augmenté chez tous les animaux traités, avec dégénérescence hyaline dans certains cas.

Chez le cheval, des doses variant de 23 mg/kg une fois par jour pendant 74 jours à 51 mg/kg une fois par jour pendant 66 jours n'ont pas entraîné d'effets cliniques évidents ni de changements significatifs dans les paramètres hématologiques et biochimiques étudiés. Chez le porc, des doses de 63 ppm administrées une fois par jour dans la nourriture pendant 92 jours ont entraîné de la diarrhée, mais aucun autre changement lié au médicament. Chez le poulet, des doses de 125 ppm administrées pendant un mois ont été considérées comme la limite maximale de la sécurité; des doses plus élevées ont réduit de façon marquée les taux de ponte et d'éclosion. Chez le rat, des études histologiques ont révélé une stimulation chronique des hépatocytes avec la dose de 160 mg/kg administrée une fois par jour pendant 13 semaines. Avec cette dose, les testicules des rats présentaient des anomalies des tubules et une altération de la spermatogenèse. Les limites maximales d'un traitement inoffensif chez le rat semblaient être 40 mg/kg pendant au moins 9 mois et 160 mg/kg pendant 6 semaines.

Dans des études contrôlées sur l'innocuité, des sujets humains ont reçu entre 100 et 1 200 mg de VERMOX par jour pendant des périodes durant jusqu'à 14 jours sans signaler d'effets secondaires.

Aucun effet carcinogène n'a été observé chez la souris ou le rat. Les résultats d'études *in vitro* ayant pour objet de déterminer la présence de mutations génétiques n'ont montré aucune activité mutagène. Les tests *in vivo* n'ont révélé aucune activité pouvant porter atteinte à la structure des chromosomes. Les résultats du test du micronoyau ont révélé un effet aneugène sur des cellules somatiques de mammifères lorsque la concentration plasmatique dépassait le seuil de 115 ng/ml.

Tératogénicité et reproduction

L'effet de VERMOX sur la reproduction a été déterminé chez diverses espèces animales. Les études réalisées incluaient des déterminations de l'embryotoxicité et de la tératogénicité potentielles chez les rats, les lapins, les chiens, les moutons et les chevaux, ainsi que des déterminations d'effets sur la fertilité chez les rats et les rates.

Ces études ont montré que VERMOX est embryotoxique et tératogène chez les rats à une dose de 40 mg/kg administrée tous les jours du jour 6 au jour 15 de la gestation, ou à une dose de 10 mg/kg administrée le jour 10 de la gestation. Les résultats des études réalisées avec les autres espèces restent peu concluants pour ce qui est de la tératogénicité et de l'embryotoxicité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Soil-transmitted helminths. Report of a WHO Committee on Helminthiases. World Health Organization technical report series No. 277, Genève, 1964.
2. The therapeutic efficacy of thiabendazole for helminthic infections in man. A literature review. *Arzneimittel-Forsch*, 1966; 16:411-428.
3. Marsen PD, Hoskins DW. Intestinal parasites. A progress report. *Gastroenterology*, 1966; 51.
4. Brown HW. Anthelmintics, new and old. *Clin Pharmacol Ther*, 1969; 10:5-21.
5. Today's Drugs. *Brit Med J*, 21 mars 1970; 738.
6. Faust EC, Russell PF, Jung RC. Craig and Faust's Clinical Parasitology. Philadelphie, 1970, 273.
7. Fierlafijn E. Old and new drugs against oxyuriasis. *Bruxelles-Med*, 1971; 51:605.
8. Chaia G, Sales da Cunha A. Therapeutic action of mebendazole (R17635) against human helminthiasis. *A-Folha Med*, 1971; 63:67.
9. Brugmans J *et al.* Mebendazole in Enterobiasis. Radiochemical and pilot clinical study in 1278 subjects. *J Am Med Assoc*, 1971; 217:313.
10. Banerjee D, Prakash O, Kaliyugaperumal V. A clinical trial of mebendazole in cases of hookworm infection. *Indian J Med Res*, 1972; 60:562.
11. Chaia G *et al.* Mebendazole, a new anthelmintic with polyvalent therapeutic action. *A-Folha Med*, 1972; 64:139.
12. Van den Bossche H. Biochemical effects of the anthelmintic drug mebendazole. *Dans : Comparative Biochemistry of Parasites*, Van den Bossche (éd.). *Academic Press, Inc.*, N.Y. et Londres, 1972; p. 39.
13. Chen K-T. *et al.* Outbreak of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Mebendazole and Metronidazole Use Among Filipino Laborers in Taiwan. *Am J Public Health* 2003; 93:489-492.