

BELMIRAX
mebendazol

Belfar Ltda.

Suspensão Oral
20 mg/mL

BELMIRAX

mebendazol

APRESENTAÇÃO

Suspensão oral

30 mL de mebendazol em frasco âmbar

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão contém:

Mebendazol..... 20 mg
Excipientes: carboximetilcelulose sódica (carmelose sódica), citrato de sódio dihidratado, essência de framboesa, ácido cítrico, metilparabeno, polissorbato 80, propilparabeno, sacarose, dióxido de silício, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Como anti-helmíntico polivalente, indicado no tratamento das infestações isoladas ou mistas, causadas por *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Taenia solium* e *Taenia saginata*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Avaliou-se a atividade terapêutica do mebendazol em 79 estudantes entre 5 e 11 anos de idade infectados por *Enterobius vermicularis*. Um grupo foi tratado com dose única de 100 mg (grupo A) e outro foi tratado com doses de 100 mg, duas vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos (grupo B). O percentual de cura foi de 92,8% (grupo A) e de 98,3% (grupo B) quando o controle foi realizado 10 dias após o tratamento.¹

Cento e onze pacientes com idade entre 2 e 72 anos parasitados por um ou mais geohelmintos foram divididos em dois grupos de tratamento. O grupo A recebeu 500 mg de mebendazol em dose única e o grupo B recebeu 100 mg (idade=3 anos) ou 50 mg (idade < 3 anos) 2 vezes ao dia, durante 3 dias. Amostras de fezes foram coletadas antes do tratamento e 21 dias após o tratamento. No grupo A obteve-se uma taxa de cura de 88,24% e a redução na contagem de ovos de 85,49% para *Trichuris trichiura* e uma taxa de cura de 86,96% e redução na contagem de ovos de 89,60% para *Necator americanus*. No grupo B obteve-se uma taxa de cura de 95,83% e a redução na contagem de ovos de 84,28% para *Trichuris trichiura* e uma taxa de cura de 90% e redução na contagem de ovos de 94,8% para *Necator americanus*. A diferença entre o grupo A e o grupo B no que se refere às taxas de cura não foi significativa ($p>0,05$).²

Foi realizado um estudo sobre a incidência de helmintíase em 375 pacientes, sendo selecionados 50 pacientes poliparasitados por *A.lumbricoides*, *T. trichiura*, ancilostomídeos e *E. vermicularis*. O mebendazol foi administrado na posologia de 100 mg duas vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos com porcentagens de cura de 100% para ascaridíase, 100% para enterobíase, 94% para tricocefalíase e 92% para ancilostomíase.³

Referências Bibliográficas

1. Chaia, G. et al. Reavaliação Terapêutica do Mebendazol na Enterobíase. Folha Médica; 92(1/2): 71-3, jan. – fev. 1986.
2. Fernandez F.A.N. et al. Estudio de Dosis Única de Mebendazol para el Tratamiento de Trichuris trichiura y Necator americanos em Campañas de Control Quimioterapeutico en las Comunidades. Revista Cubana, Medicicna tropical 1989; 41 (3): 371 – 378.
3. Fernandez, P. A importância do Mebendazol no Combate às Helminthíases das Populações Rurais. A Folha Médica, 69 (3): 301-302, 1974.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O mebendazol atua localmente no lúmen do intestino humano, interferindo na formação da tubulina celular do intestino dos vermes através de ligação específica à tubulina provocando alterações degenerativas ultraestruturais no intestino. Como resultado, a captação de glicose e as funções digestivas do verme são interrompidas de tal forma que ocorre um processo autolítico.

A ação terapêutica de mebendazol se inicia no primeiro dia de tratamento.

Não há evidências de que mebendazol seja efetivo no tratamento da cisticercose.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, < 10% da dose atinge a circulação sistêmica, devido à absorção incompleta e ao extensivo metabolismo pré-sistêmico (efeito de primeira passagem). As concentrações plasmáticas máximas são geralmente observadas em 2 a 4 horas após a administração. A administração com uma refeição rica em gorduras aumenta a biodisponibilidade do mebendazol, embora não seja esperado efeito substancial do alimento sobre a quantidade do fármaco restante no trato gastrointestinal.

Distribuição

A ligação do mebendazol às proteínas plasmáticas é de 90 a 95%. De acordo com dados obtidos em pacientes em tratamento crônico com mebendazol (40mg/kg/dia durante 3-21 meses), que demonstram o nível do fármaco no tecido, o volume de distribuição é 1 a 2 L/kg, indicando que o mebendazol penetra em espaços extravasculares.

Metabolismo

O mebendazol administrado por via oral é extensivamente metabolizado primariamente pelo fígado. As concentrações plasmáticas dos seus principais metabólitos (formas hidrolisadas e reduzidas de mebendazol) são maiores que a concentração plasmática do mebendazol. Função hepática, metabolismo ou eliminação biliar prejudicados podem resultar em um aumento do nível plasmático de mebendazol.

Eliminação

O mebendazol, as suas formas conjugadas e os 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 administração oral varia de 3 a 6 horas na maioria dos pacientes.

Farmacocinética no Estado Estacionário

Durante administração crônica (40mg/kg/dia durante 3-21 meses), a concentração plasmática do mebendazol e seus principais metabólitos aumentam, resultando em uma exposição aproximadamente 3 vezes maior no estado de equilíbrio quando comparado a uma administração única.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BELMIRAX é contraindicado em crianças com menos de 1 ano de idade para o tratamento em massa de infestações gastrintestinais isoladas ou mistas. Além disso, BELMIRAX é contraindicado em pessoas com hipersensibilidade ao fármaco ou aos excipientes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Convulsões em crianças, incluindo aquelas com idade inferior a 1ano, foram relatadas muito raramente durante a experiência de pós-comercialização com mebendazol suspensão.

BELMIRAX não foi extensivamente estudado em crianças com menos de 2 anos de idade, portanto, BELMIRAX pode ser usado em crianças entre 1-2 anos de idade apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial (por exemplo, se suas infestações por vermes interferirem significativamente em seu estado nutricional e desenvolvimento físico).

Ocorreram relatos raros de distúrbios reversíveis da função hepática, hepatite e neutropenia, descritos em pacientes que foram tratados com mebendazol empregando as doses usualmente recomendadas para determinadas condições. Esses eventos, e ainda glomerulonefrites, e agranulocitose também foram relatados com doses substancialmente superiores às recomendadas e com o tratamento por períodos prolongados.

Ocorreram relatos raros de distúrbios reversíveis da função hepática, hepatite e neutropenia, descritos em pacientes que foram tratados com mebendazol empregando as doses usualmente recomendadas para determinadas condições (**vide “Reações Adversas – Experiência Pós-Comercialização”**). Esses eventos, e ainda glomerulonefrite e agranulocitose, também foram relatados com doses substancialmente superiores às recomendadas e com o tratamento por períodos prolongados.

Resultados obtidos em um estudo de caso controle, investigando uma ocorrência de Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, sugerem uma possível relação entre síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e o uso concomitante de mebendazol e metronidazol. Dados adicionais sugerindo tal interação medicamentosa não estão disponíveis. Portanto, o uso concomitante de mebendazol e metronidazol deve ser evitado.

Efeito Sobre a Capacidade de Dirigir Veículos ou Operar Máquinas

BELMIRAX não afeta o estado de alerta mental ou habilidade de dirigir.

Gravidez (Categoria C)

O mebendazol demonstrou atividade embriotóxica e teratogênica em ratos e camundongos. Não foram observados efeitos prejudiciais sobre a reprodução em outras espécies de animais testadas. Os possíveis riscos associados à prescrição de BELMIRAX durante a gravidez devem ser pesados contra os benefícios terapêuticos esperados.

Lactação

Dados limitados de relatos de casos demonstram que uma pequena quantidade de mebendazol está presente no leite humano após a administração oral. Por esta razão, precauções devem ser tomadas quando mebendazol for administrado a lactantes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Fertilidade

Resultados dos estudos referentes aos efeitos de mebendazol sobre a reprodução não demonstraram efeitos sobre a fertilidade com doses de até 10mg/kg/dia (60 mg/m²).

Informação Não-Clínica

As avaliações de toxicidade de dose única em várias espécies revelaram que o mebendazol foi bem tolerado e apresenta uma ampla margem de segurança. Os resultados de toxicidade crônica de dose repetida oral em ratos, em doses tóxicas de 40 mg/kg (240 mg/m²) e maiores, mostraram alteração no peso do fígado com discreto edema centrolobular e vacuolização hepatocelular, e peso alterado dos testículos com alguma degeneração tubular, descamação e inibição acentuada de atividade espermatogênica.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Não foram observados efeitos carcinogênicos em ratos ou camundongos. Nenhuma atividade mutagênica foi observada em estudos *in vitro* sobre gene-mutagenicidade. Testes *in vivo* não revelaram atividade prejudicial à estrutura cromossômica. Resultados de teste do micronúcleo demonstraram efeitos aneugênicos em células somáticas de mamíferos acima da concentração plasmática limite de 115 ng/mL.

Toxicidade Reprodutiva

Em doses tóxicas para as mães, atividades embriotóxica e teratogênica foram demonstradas em ratas prenhes com dose única de 10 mg/kg (60 mg/m²) ou com doses superiores. Efeitos teratogênicos e fetotóxicos também foram observados em camundongos com doses maternas tóxicas de 10/mg/kg (60 mg/m²) ou com doses superiores. Não foram observados efeitos prejudiciais sobre a reprodução em outras espécies animais testadas.

Fertilidade

A fertilidade de ratos machos não foi afetada com doses de até 40 mg/kg (240 mg/m²) por 60 dias. Quando as fêmeas receberam até 10 mg/kg do peso corporal durante 14 dias antes da gestação e durante a gravidez, não foram observados efeitos significativos nos

fetos e na ninhada. No entanto, quando as fêmeas receberam 40 mg/kg (240mg/m²), foi observada uma redução na taxa de gravidez.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de cimetidina pode inibir o metabolismo do mebendazol no fígado, resultando em aumento da concentração plasmática do medicamento, especialmente em uso crônico. O uso concomitante de mebendazol e metronidazol deve ser evitado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do Medicamento: suspensão homogênea, de fácil redispersão, de cor bege e odor de framboesa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

-Infestações por nematódeos: use 5 mL do copo-medida 2 vezes ao dia durante 3 dias consecutivos, independente do peso corpóreo e idade.

-Infestação por cestódeos: use 10 mL do copo-medida 2 vezes ao dia durante 3 dias consecutivos. A posologia para crianças é de 5 mL do copo-medida 2 vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos.

Populações Especiais

Pacientes Pediátricos Menores de 2 Anos de Idade

Devido ao risco de convulsões, BELMIRAX é contraindicado em crianças com menos de 1 ano de idade para o tratamento em massa de infestações gastrintestinais isoladas ou mistas.

BELMIRAX não foi extensivamente estudado em crianças com menos de 2 anos de idade. Portanto, BELMIRAX deve ser usado em crianças entre 1 – 2 anos de idade apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Administração

Não é necessário seguir uma dieta especial ou utilizar produtos que estimulem a evacuação.

Agite bem a suspensão antes de usar.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, são apresentadas as reações adversas relatadas. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de mebendazol, tendo como base a compreensão das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com mebendazol não pode ser estabelecida com segurança para casos individuais. Além disso, pelo fato dos estudos clínicos serem conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento, não podem ser diretamente comparadas às taxas obtidas em estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas durante a prática clínica.

Reações Adversas Ocorridas Durante Estudos Clínicos

A segurança de mebendazol suspensão foi avaliada em 6.276 pacientes que participaram de 39 estudos clínicos para o tratamento de infestações parasitárias simples ou mistas do trato gastrointestinal. Nesses 39 estudos clínicos não ocorreram reações adversas em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com mebendazol suspensão. As reações adversas ocorridas em $<1\%$ dos pacientes tratados com mebendazol suspensão são apresentadas na tabela a seguir:

Reações adversas relatadas em $<1\%$ dos pacientes tratados com mebendazol suspensão em 39 estudos clínicos.	
Classe de sistema/órgão	Reação adversa
Distúrbios gastrointestinais	Desconforto abdominal, diarreia e flatulência
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea

Experiência Pós-Comercialização

As primeiras reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização baseados nos relatos espontâneos com mebendazol estão apresentadas a seguir. Os eventos adversos estão classificados, dentro de cada sistema, pela frequência.

Reação Muito Rara ($<1/10.000$, incluindo relatos isolados):

- Distúrbios do sangue e sistema linfático: agranulocitose*, neutropenia.
 - Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas e anafilactóides.
 - Distúrbios do sistema nervoso: convulsão, tontura.
 - Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, náusea, vômito.
 - Distúrbios hepato-biliares: hepatite e testes de função hepática alterados.
 - Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, exantema, angioedema, urticária e alopecia.
 - Distúrbios renais e urinários: glomerulonefrite*.
- * Observado em doses mais altas e prolongadas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em pacientes tratados com doses substancialmente maiores que a recomendada ou por um longo período de tempo, as seguintes reações adversas foram raramente relatadas: alopecia, distúrbios reversíveis da função hepática, hepatite, agranulocitose, neutropenia e glomerulonefrite. Com exceção da agranulocitose e glomerulonefrite, essas reações também foram relatadas em pacientes tratados com mebendazol em doses usualmente recomendadas.

Sinais e Sintomas

No caso de superdose acidental, cólicas abdominais, náusea, vômito e diarreia podem ocorrer.

Tratamento

Não existe antídoto específico.

Carvão ativado pode ser administrado se for considerado apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 08007226001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0571.0032

Farm. Resp.: Rander Maia

CRF-MG nº 2546

BELFAR LTDA.

Rua Alair Marques Rodrigues, 516 - Belo Horizonte/MG - CEP: 31.560-220

CNPJ: 18.324.343/0001-77 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 031 0055

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 11/03/2019.



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/11/2014	Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12						VPS	Suspensão 20mg/mL
11/03/2019	Gerado no momento do peticionamento	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12					APRESENTAÇÃO 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 30 ML