

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VERZOL® comprimido
VERZOL® suspensão 4%

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Comprimido
Cada comprimido contém 400 mg de albendazol.

Suspensão
10 ml de suspensão contém 400 mg de albendazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.
Comprimido biconvexo, separável de forma oval e cor alaranjada.
Suspensão
Suspensão oral de cor alaranjada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Infecções intestinais e cutâneas

- Oxiurose (*Enterobius vermicularis*),
- Ascariíase (*Ascaris lumbricoïdes*),
- Ancilostomíase (*Ankylostoma duodenale*, *Necator americanus*),
- Tricuríase (*Trichuris trichiura*),
- Estrongiloidíase (*Strongyloïdes stercoralis*),
- Teníase (*Taenia saginata*, *Taenia solium*), o tratamento com albendazol deve ser considerado apenas no caso de infecções parasitárias sensíveis ao albendazol,
- Giardíase (*Giardia intestinalis* ou *duodenalis*) infantil,

Infecções sistêmicas

- Triquinelose (*Trichinella spiralis*).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

| Indicações | Dose diária | Duração do tratamento |
|--|-------------|-----------------------|
| Infecções intestinais e cutâneas (tratamento de curta duração com baixa dosagem) | | |

| | | |
|---|--|--|
| Enterobíase | Crianças de 1 a 2 anos: 200 mg ou 5 ml de suspensão Adultos ou crianças com mais de 2 anos: 400 mg ou 1 comprimido de 400 mg ou 10 ml de suspensão Devem ser impostas medidas rigorosas de higiene e as pessoas em contacto também devem ser tratadas. | Uma dose única que deve ser repetida 7 dias depois. |
| Ascaridíase Ancilostomíase Tricuríase | Crianças de 1 a 2 anos: 200 mg ou 5 ml de suspensão . Adultos e crianças com mais de 2 anos*: 400 mg ou 1 comprimido de 400 mg ou 10 ml de suspensão. | Uma única dose. ** |
| Estrongiloidíase Teníase (associada com outras parasitoses) | Adultos e crianças com mais de 2 anos*: 400 mg ou 1 comprimido de 400 mg ou 10 ml de suspensão | Tomar uma vez ao dia e repetir durante 3 dias seguidos. ** |
| Giardíase | Crianças com mais de 2 anos*: 400 mg ou 1 comprimido de 400 mg ou 10 ml de suspensão. | Tomar uma vez ao dia e repetir durante 5 dias seguidos |
| Infecções sistémicas (tratamento de longa duração com dosagem elevada) | | |
| Triquinelose | Criança*: 15 mg/kg/dia divididos em 2 doses por dia, sem exceder as 800 mg/dia Adulto: 800 mg ou 1 comprimido de 400 mg, 2 vezes ao dia | Uma toma de manhã e outra à noite durante 10-15 dias dependendo da gravidade da sintomatologia e da precocidade do tratamento. |

*Em crianças com menos de 6 anos de idade: a forma em comprimido é desadequada devido à dificuldade de deglutição, devendo neste caso ser usado Verazol suspensão oral.

** Especialmente no caso de estromboloidíase, tricuriase e teníase, se o exame parasitológico das fezes, realizado 3 semanas após o tratamento, for positivo, deve ser realizado um segundo tratamento.

Populações Específicas

Idosos:

Os dados a respeito de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos são limitados. Os estudos indicam que não há necessidade de qualquer ajuste posológico para pacientes idosos. No entanto, o albendazol deve ser utilizado com precaução em pacientes idosos que apresentem uma disfunção hepática.

Insuficientes hepáticos:

O albendazol é rapidamente metabolizado pelo fígado no seu principal metabólito farmacologicamente ativo, o sulfóxido de albendazol. Consequentemente, uma insuficiência hepática pode ter efeitos significativos na farmacocinética do sulfóxido de albendazol. Os pacientes que apresentem anomalias nos testes de função hepática (transaminases) antes do início do tratamento com albendazol devem ser cuidadosamente monitorizados. O tratamento deve ser interrompido se houver um aumento significativo das enzimas hepáticas ou se houver uma redução clinicamente significativa na contagem sanguínea (ver secção 4.4).

Insuficientes renais:

Como a eliminação renal do albendazol e do seu principal metabolito ativo, o sulfóxido de albendazol é negligenciável, é pouco provável que a depuração destes compostos seja alterada em doentes com insuficiência renal. Não há necessidade de ajuste posológico, no entanto, os pacientes com insuficiência renal devem ser cuidadosamente monitorizados.

Modo de administração

Via oral.

Não são requeridos procedimentos especiais, tais como jejum ou purga, antes do tratamento. Algumas pessoas, especialmente crianças pequenas e idosos, podem ter dificuldade em engolir os comprimidos inteiros. Neste caso, utilizar VERZOL suspensão oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez e mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.6)
- Amamentação (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sintomas neurológicos

O tratamento com albendazol pode revelar uma neurocisticercose preexistente, principalmente em zonas de alta infestação de ténia. Os pacientes podem apresentar sintomas neurológicos, tais como convulsões, aumento da pressão intracraniana e sinais focais como resultado da reação inflamatória desencadeada pela morte do parasita instalado no cérebro. Estes sintomas podem surgir logo após o tratamento, pelo que se deverá iniciar imediatamente uma terapêutica adequada com corticoides e anticonvulsivantes .

Precauções com a utilização de albendazol em infecções sistémicas (tratamento de longa duração com dosagem elevada):

- Distúrbios hepáticos

O albendazol pode causar um aumento leve a moderado das transaminases hepáticas, que normalmente se normalizam após a descontinuação do tratamento. Também foram relatados casos graves de hepatite durante o tratamento de infecções helmínticas sistémicas (tratamento de longa duração com dosagem elevada) (ver secção 4.8). Devem ser realizados testes de função hepática antes do início do tratamento e, pelo menos, a cada duas semanas durante o tratamento. O albendazol deve ser descontinuado se houver um aumento das enzimas hepáticas (mais de duas vezes o normal). Se a reintrodução deste tratamento for indispensável, tal só deverá ser feito após a normalização das enzimas hepáticas. Além disso, aconselha-se uma estreita monitorização devido à possibilidade de recorrência, pois não pode ser descartado um mecanismo alérgico.

- Depressão da medula óssea

Foram relatados casos de depressão medular durante o tratamento de infecções helmínticas sistémicas (tratamento de longa duração com dosagem elevada) (ver secção 4.8). As contagens sanguíneas devem ser efetuadas no início do tratamento e após duas semanas de tratamento com albendazol.

Os pacientes com patologia hepática, incluindo equinococose hepática, parecem ser mais suscetíveis de desenvolver depressão da medula óssea, conduzindo a situações de

pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose e leucopenia. Por conseguinte, recomenda-se a vigilância reforçada da contagem sanguínea em doentes com doença hepática.

A toma de albendazol deverá ser interrompida se houver uma diminuição significativa no número de células sanguíneas (ver secção 4.2 e 4.8).

No tratamento da triquinelose, há poucos dados disponíveis com albendazol em crianças menores de 6 anos de idade.

No tratamento da triquinelose, devido à atividade especialmente nas formas e larvas intestinais no início da migração do tecido, recomenda-se a administração de albendazol o mais cedo possível no início da infestação para reduzir os sintomas e complicações. Este tratamento não é eficaz em larvas enquistadas em formas crónicas e quando é iniciado tardiamente.

- Contraceção

Antes de iniciar o tratamento com albendazol, o médico deve informar o paciente do risco embriotóxico, teratogénico e aneugénico do albendazol, da necessidade de um método contraceptivo eficaz e das eventuais consequências para a gravidez se o tratamento com albendazol ocorrer durante a gravidez (ver secção 4.6)

Devido à presença de lactose, os comprimidos de Verzol não devem ser administrados em casos de problemas hereditários raros de intolerância à galactose, síndrome de má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de lactase.

Devido à presença de sacarose e sorbitol, o Verzol suspensão oral não deve ser administrado em casos de intolerância à frutose, síndrome de má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarase e isomaltase.

Os comprimidos e a suspensão oral do Verzol contêm um agente corante azoico (E110) que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os anticonvulsivantes indutores de enzimas, o ritonavir e a rifampicina podem reduzir as concentrações plasmáticas de albendazol e do seu metabólito ativo, sulfóxido de albendazol, com risco de diminuição da eficácia. Acompanhamento clínico da resposta terapêutica e possível ajuste da dose de albendazol durante o tratamento com o indutor enzimático e após a sua interrupção.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Pacientes

Dado o potencial aneugénico, embriotóxico e teratogénico do albendazol, todas as precauções devem ser tomadas para prevenir a ocorrência de gravidez em pacientes. O tratamento com albendazol só deverá ser iniciado após a obtenção de um resultado negativo num teste de gravidez realizado imediatamente antes do início do tratamento. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante 6 meses após a interrupção do mesmo.

Pacientes masculinos e as suas parceiras femininas

Devem ser tomadas todas as precauções para evitar a ocorrência de uma gravidez em parceiros de pacientes tratados com albendazol. Não se sabe se o albendazol no esperma pode causar efeitos teratogénicos ou genotóxicos no embrião/feto humano. Os homens ou as suas parceiras do sexo feminino em idade fértil devem ser informados da necessidade de utilizar métodos contraceptivos eficazes ao longo do tratamento com albendazol e nos 3 meses seguintes à interrupção do tratamento. Os homens cujas parceiras estão grávidas devem estar

cientes da necessidade de usar preservativo para reduzir a exposição da parceira ao albendazol.

Gravidez

Estudos em animais demonstraram efeitos teratogênicos e embriotóxicos em ratos e coelhos, em doses semelhantes às utilizadas em seres humanos (ver secção 5.3). Os dados clínicos sobre o uso de albendazol no primeiro trimestre são limitados. O albendazol é contraindicado durante a gravidez (ver secções 4.3 e 4.4), especialmente porque existem alternativas terapêuticas que têm melhor avaliação, em termos de segurança, em mulheres grávidas. As pacientes devem ser alertadas para a necessidade de consultar imediatamente o seu médico em caso de gravidez. Este fator baseia-se na vigilância pré-natal orientada para as malformações constatadas em animais (esqueléticas, craniofaciais, membros).

Amamentação

O albendazol está presente no leite materno após uma dose única de 400 mg. Devido à sua atividade aneugénica, não se pode descartar o risco para o recém-nascido. No caso de dose única, a amamentação deve ser descontinuada no momento da administração de albendazol e por, pelo menos, 5,5 semividas (ou seja, aproximadamente 48 horas) após a interrupção do tratamento. Antes de iniciar a amamentação, tire todo o leite disponível e deite-o fora. No caso de toma repetida, a amamentação é contraindicada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Quando conduzir veículos ou utilizar máquinas, deve ter em consideração que foram relatadas tonturas após a utilização de albendazol (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos secundários

A frequência de reações adversas muito frequentes a raras foi determinada com base em dados de ensaios clínicos. A frequência dos outros efeitos secundários foi determinada, principalmente, a partir dos dados pós-comercialização e não se referem a frequências reais mas sim a frequências de observação relatadas.

Os efeitos secundários abaixo listados são classificados por sistema de órgãos e frequência, de acordo com a seguinte convenção:

Muito comuns $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muito raros $< 1/10.000$

Frequência indeterminada (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Infecções intestinais e cutâneas (tratamento de curta duração com baixa dosagem)

| Classe de sistemas de órgãos | Pouco frequentes | Frequência indeterminada |
|---|--|---|
| <i>Distúrbios do sistema imunitário</i> | | Reação de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, prurido e urticária |
| <i>Distúrbios do sistema nervoso</i> | Cefaleias Sensações vertiginosas (ver secção 4.7) | |
| <i>Distúrbios gastrointestinais</i> | Sintomas gastrointestinais (dores epigástricas ou | |

| | | |
|--|--|---|
| | abdominais, náuseas, vômitos) e diarreia | |
| <i>Distúrbios hepatobiliares</i> | | Elevação das enzimas hepáticas (ver secção 4.4) |
| <i>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> | | Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson |

Infecção sistémica (tratamento de longa duração com dosagem elevada)

| Classe de sistemas de órgãos | Muito frequente | Frequente | Pouco frequentes | Frequência indeterminada |
|--|--|---|---|---|
| <i>Distúrbios do sistema hematológico e linfático</i> | | | | Anemia aplástica Leucopenia Pancitopenia Agranulocitose (ver secção 4.4) |
| <i>Distúrbios do sistema imunitário</i> | | | Reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, prurido, urticária | |
| <i>Distúrbios do sistema nervoso</i> | Cefaleias | Sensações vertiginosas (ver secção 4.7) | | |
| <i>Distúrbios gastrointestinais</i> | | Perturbações gastrointestinais (dores abdominais, náuseas e vômitos) | | |
| <i>Distúrbios hepatobiliares</i> | Elevação ligeira a moderada das enzimas hepáticas (ver secção 4.4) | | Hepatite (ver secção 4.4) | |
| <i>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> | | Alopecia reversível (diminuição da espessura do cabelo, perda moderada de cabelo) | | Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson |
| <i>Perturbações gerais e anomalias no local de administração</i> | | Febre | | |

Risco de reações alérgicas devido à presença de amarelo crepúsculo (excipiente).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, recomenda-se tratamento sintomático e supervisão médica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: ANTIPARASITÁRIO – ANTI-HELMÍNTICO, código ATC: P02CA03.

(P. Parasitologia)

O albendazol é um carbamato de benzimidazol. Atua sobre nematoides, cestoides e alguns protozoários.

O albendazol atua no citoesqueleto dos helmintos inibindo a polimerização das tubulinas e a sua incorporação nos microtúbulos, bloqueando a captação de glicose pelos parasitas e causando sua morte.

O albendazol também atua na *Giardia intestinalis* (ou *duodenalis*). Exerce uma ação irreversível direcionada ao disco ventral do trofozoíto com efeito na polimerização da tubulina e da giardina, resultando na desorganização do citoesqueleto e dos microtúbulos. A adesão aos enterócitos é diminuída, resultando na inibição do crescimento e multiplicação do parasita.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e biotransformação

Após administração oral, a reduzida percentagem de albendazol absorvida (<5%) é metabolizada em sulfóxido e sulfona de albendazol. A concentração plasmática de sulfóxido, que é o metabólito ativo circulante predominante, atinge o pico cerca de 2,5 horas após a administração.

O efeito farmacológico sistémico do albendazol é aumentado se a dose for administrada com uma refeição rica em gordura, o que melhora a absorção em cerca de cinco vezes.

Eliminação

A semivida plasmática do sulfóxido de albendazol é de 8 horas e 30 minutos.

O sulfóxido de albendazol e os seus metabólitos parecem ser eliminados principalmente por via biliar e, uma pequena fração, pelo trato urinário.

Populações Específicas

Insuficientes renais: a farmacocinética do albendazol em doentes com insuficiência renal não foi estudada.

Insuficiência hepática: a farmacocinética do albendazol em doentes com insuficiência hepática não foi estudada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi registada uma degeneração dos túbulos seminíferos em estudos de carcinogenicidade para doses de 100 mg/kg/dia em murganhos e 20 mg/kg/dia em ratos. Foi observada uma diminuição do peso testicular em cães tratados com 60 mg/kg/dia durante 6 meses. Estas doses correspondem a 2,4; 0,24 e 2,5 vezes da dose terapêutica máxima (com base numa dose equivalente humana). O albendazol não afetou a fertilidade masculina ou feminina em ratos até à dose máxima de 30 mg/kg/dia, ou 0,36 vezes a dose terapêutica máxima (com base numa dose equivalente humana) .

O albendazol mostrou ser teratogénico e embriotóxico em ratos e coelhos.

Não foi encontrado potencial carcinogénico em estudos de carcinogenicidade em ratos (20 mg/kg/dia) e em murganhos (400 mg/kg/dia). O albendazol não teve efeito genotóxico em estudos *in vitro* realizados em culturas de bactérias e células de mamíferos, bem como num estudo de micronúcleos de roedores *in vivo*. Foi registado um resultado positivo noutro estudo de micronúcleos em murganhos, considerado como resultante de um efeito aneugénico do albendazol.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimido:

amido de milho, lactose, metilparabeno de sódio (E219), propilparabeno de sódio (E217), estearato de magnésio, talco purificado, aerosil 200, corante amarelo crepúsculo (E110).

Suspensão:

sacarose, sorbitol, carboximetilcelulose de sódio, corante amarelo crepúsculo (E110), essência de laranja, essência de banana, glicerina, metilparabeno de sódio (E219), propilparabeno de sódio (E217), benzoato de sódio (E211), sacarina de sódio, ácido cítrico, Tween 80, água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Deve ser armazenado longe do calor, da luz e da humidade, armazenar a uma temperatura não superior a 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimido

Caixa de 1 comprimido em blíster de PVC-Alumínio.

Suspensão

Caixa com 1 frasco de vidro castanho de 10ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Qualquer resíduo ou produto não utilizado deve ser descartado de acordo com a legislação em vigor.

7. FORNECIMENTO (MODO DE ENTREGA)

Venda sem receita médica

Venda com receita médica

8. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Exphar s.a.

Zona Industrial de Nivelles Sul, Zona II

Avenida Thomas Edison 105

1402 Thines (Bélgica)

Telefone +32 (0)67 68 84 05

Fax +32 (0)67 68 84 19

9. NOME E MORADA DO FABRICANTE

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,

E-1105, Industrial Area, Phase-III,

Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajastão) ÍNDIA

Telefone: +91 1493 221316

Fax: +91 1493 220659

7. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2019