

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VERZOL® comprimé

VERZOL® suspension buvable 4%

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimé.

Chaque comprimé contient 400 mg d'albendazole.

Suspension buvable.

10 ml de suspension buvable contiennent 400 mg d'albendazole.

### Excipients:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé biconvexe, sécable de forme ovale et de couleur orangée.

Suspension buvable.

Suspension buvable de couleur orangée.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

#### **Infections intestinales et cutanées**

- Oxyurose (*Enterobius vermicularis*),
- Ascariodose (*Ascaris lumbricoïdes*),
- Ankylostomose (*Ankylostoma duodenale*, *Necator americanus*),
- Trichocéphalose (*Trichuris trichiura*),
- Anguillulose (*Strongyloïdes stercoralis*),
- Taeniasis (*Taenia saginata*, *Taenia solium*), le traitement par l'albendazole ne doit être envisagé qu'en cas de parasitoses associées sensibles à l'albendazole,
- Giardiases (*Giardia intestinalis* ou *duodenalis*) de l'enfant,

#### **Infections systémiques**

- Trichinellose (*Trichinella spiralis*).

## 4.2. Posologie et mode d'administration

### Posologie

Indications	Dose quotidienne	Durée du traitement
<b>Infections intestinales et cutanées (traitement de courte durée à dose plus faible)</b>		
Oxyurose	Enfant de 1 à 2 ans : 200 mg soit 5 ml de suspension Adulte et enfant de plus de 2 ans*: 400 mg soit 1 comprimé à 400 mg ou 10 ml de suspension Des mesures d'hygiène rigoureuses devront être imposées et l'entourage devra être également traité.	Une prise unique à répéter 7 jours plus tard.
Ascaridiose Ankylostomose Trichocéphalose	Enfant de 1 à 2 ans : 200 mg soit 5 ml de suspension. Adulte et enfant de plus de 2 ans*: 400 mg soit 1 comprimé à 400 mg ou 10 ml de suspension.	Une prise unique. **
Anguillulose Taeniasis (associé à d'autres parasitoses)	Adulte et enfant de plus de 2 ans*: 400 mg soit 1 comprimé à 400 mg ou 10 ml de suspension	Une prise quotidienne à répéter 3 jours de suite. **
Giardiase	Enfant de plus de 2 ans*: 400 mg soit 1 comprimé à 400 mg ou 10 ml de suspension.	Une prise quotidienne à répéter 5 jours de suite
<b>Infections systémiques (traitement de longue durée à dose plus élevée)</b>		
Trichinellose	Enfant*: 15 mg/kg/jour répartis en 2 prises par jour Adulte : 800 mg soit 1 comprimé à 400 mg 2 fois par jour	Une prise matin et soir pendant 10 à 15 jours en fonction de la sévérité de la symptomatologie et de la précocité de la prise en charge thérapeutique.

\*Chez les enfants de moins de 6 ans : la forme comprimée est inadaptée en raison du risque de fausse route et la suspension buvable Verzol doit être utilisée.

\*\*En particulier en cas d'anguillulose, de trichocéphalose, de taeniasis, si l'examen parasitologique des selles réalisé 3 semaines après le traitement est positif, une seconde cure devra être entreprise.

### Populations spécifiques

#### Sujets âgés :

Les données concernant les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Des rapports indiquent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Toutefois, l'albendazole doit être utilisé avec précautions chez les sujets âgés présentant un dysfonctionnement hépatique.

#### Insuffisants hépatique :

L'albendazole est rapidement métabolisé par le foie, le métabolite principal, le sulfoxyde d'albendazole, étant pharmacologiquement actif. Par conséquent, une insuffisance hépatique serait susceptible d'entraîner des effets significatifs sur la pharmacocinétique du sulfoxyde d'albendazole.

Les patients présentant des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (transaminases) avant l'initiation du traitement par l'albendazole doivent être étroitement surveillés. Le traitement devra être arrêté en cas d'augmentation significative des enzymes hépatiques ou en cas de diminution cliniquement significative de la numération de la formule sanguine (voir rubrique 4.4).

#### **Insuffisants rénaux :**

Comme l'élimination rénale de l'albendazole et de son métabolite actif principal, le sulfoxyde d'albendazole est négligeable, il est peu probable que la clairance de ces composés soit modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire, cependant, les patients présentant une insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés.

#### **Mode d'administration**

Voie orale.

Ni purge, ni jeûne préalable au traitement ne sont nécessaires.

Certaines personnes notamment les jeunes enfants et les personnes âgées peuvent avoir du mal à avaler les comprimés en entier. Dans ce cas d'utiliser VERZOL suspension buvable.

#### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à l'albendazole ou à l'un des composants.
- Grossesse et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubrique 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Symptômes neurologiques

Un traitement par albendazole peut révéler une neurocysticercose préexistante, en particulier dans les régions de forte infestation par le tænia. Les patients peuvent ressentir des symptômes neurologiques tels que des convulsions, une augmentation de la pression intracrânienne et des signes focaux résultant de la réaction inflammatoire provoquée par la mort du parasite dans le cerveau. Les symptômes peuvent survenir peu de temps après le traitement ; un traitement adapté par des corticoïdes et des anticonvulsivants doit être immédiatement instauré.

#### **Précaution d'emploi lors de l'utilisation d'albendazole dans les infections systémiques (traitement de longue durée à dose plus élevée) :**

##### **- Affections hépatiques**

L'albendazole peut entraîner une augmentation légère à modérée des transaminases hépatiques, qui se normalisent généralement à l'arrêt du traitement. Des cas graves d'hépatite ont également été rapportés lors de traitement d'infections helminthiques systémiques (traitement de longue durée à dose plus élevée) (voir rubrique 4.8). Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation du traitement puis au moins toutes les deux semaines pendant le traitement. L'albendazole devra être arrêté, en cas d'augmentation des enzymes hépatiques (de plus de deux fois la normale). Si la réintroduction de ce traitement est

indispensable, ceci devra se faire après normalisation des enzymes hépatiques. De plus, une étroite surveillance devra être réalisée en raison de possibles récurrences car un mécanisme allergique ne peut être écarté.

#### - **Dépression médullaire**

Des cas de dépression médullaires ont été rapportés lors de traitement d'infections helminthiques systémiques (traitement de longue durée à dose plus élevée) (voir rubrique 4.8). Des numérations de formule sanguine doivent être effectuées lors de l'initiation du traitement puis après deux semaines de traitement par l'albendazole.

Les patients présentant une pathologie hépatique, y compris l'échinococcose hépatique, semblent plus sensibles de développer une dépression médullaire conduisant à une pancytopénie, une aplasie médullaire, une agranulocytose et une leucopénie. Aussi une surveillance renforcée de la formule sanguine est par conséquent recommandée chez les patients présentant une pathologie hépatique.

L'albendazole devra être arrêté, en cas de diminution importante du nombre de cellules sanguines (voir rubrique 4.2 et 4.8).

En traitement de la trichinellose, peu de données sont disponibles avec l'albendazole chez l'enfant de moins de 6 ans.

En traitement de la trichinellose, du fait d'une activité en particulier sur les formes intestinales et les larves en début de migration tissulaire, il est recommandé d'administrer l'albendazole le plus précocement possible au début de l'infestation pour diminuer les symptômes et les complications. Ce traitement reste inactif sur les larves enkystées dans les formes chroniques et lorsqu'il est débuté tardivement.

#### - **Contraception**

Avant l'instauration du traitement par l'albendazole, le médecin doit informer le patient du risque embryotoxique, tératogène et aneugène de l'albendazole, de la nécessité d'une contraception efficace et des éventuelles conséquences sur la grossesse si elle survient au cours du traitement par l'albendazole (voir rubrique 4.6)

En raison de la présence de lactose, le comprimé Verzol ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

En raison de la présence de saccharose et de sorbitol, la suspension Verzol ne doit pas être administrée en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase et isomaltase.

Les comprimés et la suspension de Verzol contiennent un agent colorant azoïque (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, le ritonavir et la rifampicine peuvent réduire les concentrations plasmatiques d'albendazole et de son métabolite actif, le sulfoxyde d'albendazole, avec risque de baisse de son efficacité. Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Patientes**

Etant donné le potentiel aneugène, embryotoxique et tératogène de l'albendazole, toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes. Le

traitement par albendazole ne doit être instauré qu'après obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement et pendant les 6 mois qui suivent son arrêt.

### **Patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines**

Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les partenaires des patients traités par l'albendazole. On ignore si l'albendazole présent dans le sperme peut provoquer des effets tératogènes ou génotoxiques sur l'embryon/foetus humain. Les hommes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par l'albendazole et pendant 3 mois qui suivent son arrêt. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif afin de réduire l'exposition de leur partenaire à l'albendazole.

### **Grossesse**

Les études chez l'animal ont montré des effets embryotoxiques, tératogènes chez le rat et le lapin à des doses proches de celles utilisées chez l'homme (voir rubrique 5.3). En clinique, les données sur l'utilisation de l'albendazole au 1er trimestre sont limitées. L'albendazole est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3 et 4.4), ce d'autant qu'il existe des alternatives thérapeutiques mieux évaluées, en termes d'innocuité, chez la femme enceinte. Les patientes doivent être averties de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin en cas de grossesse. Cet élément est basé sur une surveillance prénatale ciblée sur les malformations décrites chez l'animal (squelettiques, crâniofaciales, membres).

### **Fertilité**

Chez le rat et la souris, des études ont montré une toxicité testiculaire de l'albendazole (voir rubrique 5.3). L'albendazole exerce une activité aneugène, ce qui est un facteur de risque d'altération de la fertilité chez l'homme.

### **Allaitement**

L'albendazole est présent dans le lait maternel humain après une prise unique de 400 mg. En raison de son activité aneugène, un risque pour le nouveau-né ne peut être exclu. En cas de prise unique, l'allaitement doit être interrompu au moment de la prise d'albendazole et pendant au moins 5,5 demi-vies (soit environ 48 heures) qui suivent l'arrêt du traitement. Avant d'initier l'allaitement, tirer tout le lait disponible et le jeter. En cas de prise répétée, l'allaitement est contre-indiqué.

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

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des sensations vertigineuses ont été rapportées après l'utilisation de l'albendazole (voir rubrique 4.8).

### **4.8. Effets indésirables**

La fréquence des effets indésirables très fréquents à rares a été déterminée en fonction des données issues des essais cliniques. Les fréquences des autres effets indésirables ont été principalement déterminées à partir des données post-marketing et se réfèrent aux fréquences d'observations rapportées plutôt qu'aux fréquences réelles.

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence, selon la convention suivante :

Très fréquents  $\geq 1/10$

Fréquents  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

Peu fréquents  $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$

Rares  $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$

Très rares  $< 1/10.000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

### **Infections intestinales et cutanées (traitement de courte durée à dose faible)**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Peu fréquents</b>	<b>Fréquences indéterminée</b>
<i>Affection du système immunitaire</i>		Réaction d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, prurit et urticaire
<i>Affection du système nerveux</i>	Céphalées Sensations vertigineuses (voir rubriques 4.7)	
<i>Affection gastro-intestinales</i>	Symptômes gastro-intestinaux (douleurs épigastriques ou abdominales, nausées, vomissement) et diarrhées	
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Elévation des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Erythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson

### **Infection systémique (traitement de longue durée à dose plus élevée)**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquents</b>	<b>Fréquences indéterminée</b>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>				Aplasie médullaire Leucopénie Pancytopénie Agranulocytose (voir rubrique 4.4)
<i>Affection du système immunitaire</i>			Réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, prurit, urticaire	
<i>Affection du système nerveux</i>	Céphalées	Sensations vertigineuses (voir rubrique 4.7)		
<i>Affection gastro-intestinales</i>		Troubles gastro-		

		intestinaux (douleurs abdominales, nausées et vomissement)		
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Elévation légère à modérée des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4)		Hépatite (voir rubrique 4.4)	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Alopécie réversible (diminution de l'épaisseur du cheveu, perte modérée des cheveux)		Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Fièvre		

Risque de réactions allergiques en raison de la présence de jaune orangé S (excipient).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

#### **4.9. Surdosage**

En cas de surdosage, un traitement symptomatique ainsi qu'une surveillance médicale sont recommandés.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : ANTIPARASITAIRES-ANTIHELMINTIQUE,

Code ATC : P02CA03.

#### **(P. Parasitologie)**

L'albendazole est un carbamate de benzimidazole. Il agit sur les nématodes, les cestodes et certains protozoaires.

L'albendazole agit sur le cytosquelette des helminthes en inhibant la polymérisation des tubulines et leur incorporation dans les microtubules, bloquant ainsi l'absorption du glucose par les parasites et provoquant leur mort.

L'albendazole a également une activité sur *Giardia intestinalis* (ou *duodenalis*). Il exerce une action irréversible ciblée sur le disque ventral du trophozoïte par effet sur la polymérisation de



la tubuline et de la giardine entraînant une désorganisation du cytosquelette et des microrubans. La capacité d'adhérence aux entérocytes est diminuée, ce qui entraîne une inhibition de la croissance et de la multiplication du parasite.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption et biotransformation**

Après administration orale, la faible proportion d'albendazole absorbée (< 5 %) est métabolisée en albendazole sulfoxyde et sulfone. La concentration plasmatique en sulfoxyde qui est le métabolite actif circulant prépondérant atteint son maximum environ deux heures et demie après l'administration.

L'effet pharmacologique systémique de l'albendazole est augmenté si la dose est administrée avec un repas riche en graisses, ce qui améliore l'absorption d'environ cinq fois.

### **Élimination**

La demi-vie plasmatique du sulfoxyde d'albendazole est de 8 heures 30.

Le sulfoxyde d'albendazole et ses métabolites semblent être éliminés principalement par voie biliaire et pour une faible proportion par voie urinaire.

## **Populations spécifiques**

Insuffisants rénaux : la pharmacocinétique de l'albendazole chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique de l'albendazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Une dégénérescence des tubules séminifères a été rapportée dans les études de cancérogénèse aux doses de 100 mg/kg/jour chez la souris et 20 mg/kg/jour chez le rat. Une diminution du poids des testicules était observée chez le chien traité à 60 mg/kg/jour pendant 6 mois. Ces doses correspondent respectivement à 2,4 ; 0,24, et 2,5 fois la dose maximale thérapeutique (sur la base d'une dose équivalente humaine). L'albendazole n'a pas altéré la fertilité mâle ou femelle chez le rat jusqu'à la dose maximale de 30 mg/kg/jour, soit 0,36 fois la dose maximale thérapeutique (sur la base d'une dose équivalente humaine).

L'albendazole s'est révélé tératogène et embryotoxique chez le rat et le lapin.

Aucun potentiel cancérogène n'a été mis en évidence lors des études de cancérogénèse chez le rat (20 mg/kg/jour) et chez la souris (400 mg/kg/jour). L'albendazole n'a pas eu d'effet génotoxique dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs. Un résultat positif a été rapporté dans une autre étude de micronoyau chez la souris, et considéré comme résultant d'un effet aneugène de l'albendazole.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Comprimé.

Amidon, lactose, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), stéarate de magnésium, talc, silice colloïdale anhydre, colorant jaune-orangé (E110).

Suspension buvable.

Saccharose, sorbitol, carboxyméthylcellulose sodique, colorant jaune-orangé (E110), essence d'orange, essence de banane, glycérine, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219),

parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), benzoate de sodium (E211), saccharine de sodium, acide citrique, Tween 80, eau purifiée.

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité, conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimé

Boîte de 1 comprimé en emballage préformé de PVC-Aluminium.

Suspension buvable

Boîte de 1 flacon de verre brun de 10 ml.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Exphar s.a.

Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II

Avenue Thomas Edison 105 - 1402 Thines (Belgique)

## **8. DISPENSATION**

Vente sans ordonnance

Vente sur ordonnance

Liste II

## **9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT**

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,

E-1105, Industrial Area, Phase-III,

Bhiwadi, Dist. Alwar (Raj.) INDE

Phone 91.11.259.207.48

Fax 91.11.259.207.47

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

08/2018