

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VERMOX® forte, 500 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Mebendazol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

VERMOX forte Tabletten sind weiß bis leicht cremefarben, rund und flach mit abgeschrägtem Rand, der Prägung „Me“ sowie „500“ auf einer und „JANSSEN“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern über 14 Jahre bei

- Inoperablem bzw. nicht radikal operierbarem Hundebandwurmbefall (*Echinococcus-granulosus*-Infektion bzw. zystische Echinokokkose)
- Inoperablem bzw. nicht radikal operierbarem Fuchsbandwurmbefall (*Echinococcus-multilocularis*-Infektion bzw. alveoläre Echinokokkose)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

- 1.–3. Tag: 2-mal täglich 1 Tablette
- 4.–6. Tag: 3-mal täglich 1 Tablette
- anschließend: 3-mal täglich 2–3 Tabletten

Kinder und Jugendliche:

- über 14 Jahre: Erwachsenendosierung
- unter 14 Jahre: VERMOX forte ist kontraindiziert bei Kindern unter 14 Jahre (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

VERMOX forte soll nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hinweis:

Zur besseren Wirkstoffaufnahme empfiehlt sich während der Behandlung eine fettreichere Kost.

Dauer der Anwendung

- Mittlere Behandlungsdauer bei zystischer Echinokokkose:
4–6 Wochen, falls erforderlich Wiederholung.
- Mittlere Behandlungsdauer bei alveolärer Echinokokkose:
Bei inoperablem bzw. nicht radikal operiertem *Echinococcus multilocularis* empfiehlt sich in der Regel eine Therapie bis zu 2 Jahren. Da VERMOX forte beim *Echinococcus multilocularis* nur parasitostatisch wirkt, kann es zu Therapieversagen kommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Leberschäden

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kinder unter 14 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurde selten über reversible Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Neutropenie, Agranulozytose und Glomerulonephritis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten während einer Anwendung von VERMOX forte über längere Zeit hämatologische Parameter sowie Nieren- und Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Behandlung abbrechen und ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer eingeschränkten Nierenfunktion, hämatologischen Veränderungen oder einer Lebererkrankung wie Inappetenz, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz, Druckempfindlichkeit des Bauches, Verringerung der Blutkörperchenanzahl, Lethargie, Schwäche, Unwohlsein oder Anzeichen einer Infektion entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

Ergebnisse einer fallkontrollierten Studie, die das Auftreten eines Stevens-Johnson-Syndroms/einer toxisch epidermalen Nekrolyse (SJS/TEN) untersuchte, deuteten auf eine mögliche Beziehung zwischen SJS/TEN und der gemeinsamen Gabe von Mebendazol und Metronidazol hin. Weitere Daten, die ebenfalls auf eine derartige Wechselwirkung hinweisen, sind nicht verfügbar. Die gemeinsame Anwendung von Mebendazol und Metronidazol sollte daher vermieden werden.

Da eine Genommutation nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen ist, sollte während der Behandlung mit VERMOX forte von weiblichen wie auch von männlichen Patienten eine wirksame Empfängnisverhütung vorgenommen werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten VERMOX forte nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gemeinsame Gabe von Mebendazol und Metronidazol sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Cimetidin kann den Abbau von Mebendazol in der Leber verzögern, woraus sich erhöhte Plasmakonzentrationen ergeben, insbesondere bei verlängerter Anwendungsdauer. Eine gleichzeitige Behandlung mit Enzyminduktoren, wie Phenytoin und Carbamazepin, kann die Plasmakonzentrationen des Arzneimittels vermindern. Eine Langzeitbehandlung mit Ritonavir hat zu einem signifikanten Abfall der Mebendazolaufnahme geführt.

Bei Diabetikern kann VERMOX forte den Insulin-Bedarf senken. Deshalb sollte bei Diabetikern der Blutzuckerspiegel engmaschig kontrolliert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft darf VERMOX forte nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Mebendazol hat bei Ratten und Mäusen embryotoxische und teratogene Effekte hervorgerufen. Kein schädigender Einfluss auf die Reproduktion wurde bei der Testung anderer Tierarten festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mebendazol in die Muttermilch übergeht. Daher darf während einer Behandlung mit VERMOX forte nicht gestillt werden.

Fertilität

Ergebnisse von Reproduktionsstudien mit Mebendazol zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosen bis einschließlich 10 mg/kg/Tag (60 mg/m²), siehe Abschnitt 5.3.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mebendazol hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Mebendazol wurde bei 6276 Studienteilnehmern in 39 klinischen Studien für die Behandlung von einem Befall des Gastrointestinaltrakts mit einem oder mehreren Parasitenformen untersucht. Die Dosierungen betrugen 20–600 mg/Tag bei einer Behandlungsdauer von 1–14 Tagen. In diesen 39 klinischen Studien traten bei $\geq 1\%$ der mit Mebendazol behandelten Studienteilnehmer keine Nebenwirkungen auf. In Tabelle 1 auf Seite 2 sind die bei $< 1\%$ der mit Mebendazol behandelten Studienteilnehmer aufgetretenen Nebenwirkungen und die nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen aufgeführt.

Bei der Behandlung mit VERMOX forte können die genannten Nebenwirkungen aufgrund der höheren Dosierung (750–4500 mg/Tag vs. 100–600 mg/Tag) und dem langen Behandlungszeitraum (2 Wochen bis zu 2 Jahre) häufiger auftreten und/oder stärker ausgeprägt sein.

Außerdem wurde bei Patienten, die mit höheren Dosierungen oder für einen längeren Zeitraum behandelt wurden, zusätzlich selten über Agranulozytose und Glomerulonephritis berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

Tabelle 1: Nebenwirkungen von VERMOX aus klinischen Studien und der Erfahrung nach Markteinführung

Systemorganklasse	Nebenwirkung				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Neutropenie ^b	
Erkrankungen des Immunsystems				Hypersensitivität, einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktion ^b	
Erkrankungen des Nervensystems				Krampfanfälle ^b , Schwindel ^b	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen ^a	abdominelle Beschwerden ^a , Diarrhö ^a , Flatulenz ^a		
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis ^b , anomaler Leberfunktionstest ^b	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Hautausschlag ^a , toxische epidermale Nekrolyse ^b , Stevens-Johnson-Syndrom ^b , Exanthem ^b , Angioödem ^b , Urtikaria ^b , Haarausfall ^b	

^a Nebenwirkung aus klinischen oder epidemiologischen Studien nach Markteinführung^b Erfahrung nach Markteinführung

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Falle versehentlicher Überdosierung können Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auftreten.

Behandlung

Es sind keine spezifischen Gegenmittel bekannt. Sofern geeignet, kann Aktivkohle verabreicht werden.

Bei Überdosierung muss eine Verstärkung der unerwünschten Wirkungen in Betracht gezogen werden. Insbesondere empfehlen sich Kontrollen des Blutbildes und der Nieren- und Leberwerte.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthelmintika, Benzimidazol-Derivate
ATC-Code: P02CA01

Mebendazol beeinflusst die Aktivität des parasitären Mikrotubulussystems intestinaler Zellen, indem es spezifisch an Tubulin bindet und degenerative Veränderungen des parasitären Intestinaltraktes verursacht. Es wird sowohl der Transport sekretorischer Substanzen als auch die Aufnahme nutritiver Substanzen gestört; so wird z.B. die exogene Glucose-Aufnahme inhibiert. Dies führt zu einem Verbrauch der eigenen Glycogen-Reserven. Die Folge dieser Wirkungen ist eine irreversible Degeneration des Intestinkanals der Würmer, die zum Absterben der Parasiten führt. Mebendazol beeinflusst nicht das Mikrotubulussystem menschlicher Zellen.

Der Einfluss auf manifeste *Echinococcus*-Zysten besteht überwiegend in einer Wachstums- und Metastasierungshemmung, während unverkapselte *Protoscolices* getötet werden (Metastasenprophylaxe). Bei Zysten des *Echinococcus granulosus* kann es auch zu deren Absterben kommen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mebendazol wird im Gastrointestinaltrakt nur schwer resorbiert. Zur Behandlung eines systemischen Parasitenbefalls sind somit hohe Dosen Mebendazol erforderlich. Die Plasmaspiegel lassen keinen unmittelbaren Zusammenhang mit der Dosis erkennen. Sie variieren aufgrund individuell verschiedener Resorptionsquoten und mikrosomaler Enzymaktivitäten in der Leber erheblich.

Dennoch kann man aus Ergebnissen von Studien mit verschiedenen Dosierungen schließen, dass mindestens 50 mg/kg KG pro Tag erforderlich sind, um therapeutisch effektive Plasmaspiegel zu erreichen.

Bei Patienten mit alveolärer Echinokokkose, die 5–36 Monate lang mit 16–63 mg/kg KG pro Tag Mebendazol behandelt wurden, wurden etwa 75 ng/ml als untere effektive Plasmakonzentration und etwa 600 ng/ml als toxische Konzentration angegeben.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 2 und 8 Stunden, wobei aufgrund der gegebenen hepatischen Verstoffwechselung die Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion erniedrigt sein kann und individuelle Dosisanpassungen erforderlich werden. Etwa die Hälfte der systemisch verfügbaren Dosis wird im gemessenen Zeitraum von 24 Stunden renal eliminiert.

Resorption

Nach oraler Einnahme werden aufgrund unvollständiger Resorption und eines hohen First-pass-Effektes ca. 10 % der Dosis systemisch aufgenommen. Maximale Plasmakonzentrationen werden im Allgemeinen 2–4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Gabe zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit führt zu einem mäßigen Anstieg der Bioverfügbarkeit von Mebendazol.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Mebendazol beträgt 90–95 %. Das Verteilungsvolumen von 1–2 l/kg deutet darauf hin, dass Me-

bendazol in Gebiete außerhalb des Gefäßlumens eindringt. Dies wird durch Daten von Patienten unterstützt, die längere Zeit mit Mebendazol behandelt wurden (z.B. 40 mg/kg/Tag für 3–21 Monate) und Wirkstoffkonzentrationen im Gewebe aufwiesen.

Metabolisierung

Oral verabreichtes Mebendazol wird hauptsächlich über die Leber extensiv metabolisiert. Plasmakonzentrationen der Hauptmetaboliten (Amino- und hydroxylierte Aminoformen von Mebendazol) sind erheblich höher als die Mebendazolkonzentrationen. Eingeschränkte Leberfunktion, eingeschränkter Metabolismus und eine eingeschränkte Gallenausscheidung können zu höheren Plasmakonzentrationen von Mebendazol führen.

Ausscheidung

Mebendazol, die konjugierten Formen des Mebendazol und die Metaboliten unterliegen wahrscheinlich in gewissem Maße einer enterohepatischen Rezirkulation und werden in Urin und Galle ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Einnahme beträgt bei den meisten Patienten 3 bis 6 Stunden.

Steady-State

Während einer längeren Einnahme (z.B. 40 mg/kg/Tag für 3–21 Monate) steigen die Plasmakonzentrationen von Mebendazol und den Hauptmetaboliten annähernd um das Dreifache im Steady-State an verglichen mit einer einmaligen Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Mebendazol hat aufgrund seiner geringen systemischen Verfügbarkeit eine nur niedrige akute Toxizität: Die oralen LD₅₀-Werte bei den Spezies Maus, Ratte und Meerschweinchen lagen über 1280 mg/kg KG, die bei Kaninchen, Hund und Katze über 640 mg/kg KG.

Subakute und chronische Toxizität

Ratten erhielten über 13 Wochen Dosierungen bis max. 130 mg/kg/Tag oral. Der „no-effect-level“ lag bei 8 mg/kg Körpergewicht. Ab 33 mg/kg Körpergewicht waren histologisch Stimulierungen der Hepatozyten, Degeneration und Desquamation von Tubuli der Testes sowie Spermiogenesehemmung erkennbar. Im Blutbild zeigte sich eine Abnahme der segmentierten Neutrophilen; eine erhöhte Sterblichkeit (Todesursache: Enteritis) wurde beobachtet. Hunde, die über 13 Wochen Dosierungen bis max. 40 mg/kg Körpergewicht/Tag erhielten, reagierten mit einem Anstieg der alkalischen Phosphatase und des relativen Lebergewichtes (ab 10 mg/kg). Wenige Tiere der 2,5- und 10 mg/kg-Gruppen zeigten eine hyaline Degeneration der Hepatozyten.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mebendazol stört als Inhibitor der Tubulinpolymerisation den Aufbau und die Funktion der Mitosespindel. Es steht deshalb in Verdacht, ähnlich wie Colchicin, eine Fehlverteilung der Chromosomen während der Mitose zu verursachen und damit numerische Chromosomenmutation (Aneuploidien) auszulösen. Einschlägige Untersuchungen liegen nicht vor.

Berichte über entsprechende Effekte von Mebendazol liegen insbesondere aus *In-vitro*-Untersuchungen an Zellkulturen vor. Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potential wurden in den 70er Jahren an Ratten und Mäusen mit Dosierungen bis 40 mg/kg/Körpergewicht/Tag durchgeführt. In der Studie an Ratten wurden keine erhöhten Tumorinzidenzen gefunden. Mit Mebendazol behandelte weibliche Mäuse zeigten in allen Dosisgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Inzidenzen für das Adenokarzinom der Brust. Eine Dosisabhängigkeit bestand nicht.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten und Mäusen, die in der Phase der Organbildung Mebendazol in Dosierungen von 10 mg/kg KG und mehr erhielten, wiesen die Föten Anomalien auf. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Skelettanomalien der Rippen und des Schwanzes. Die Verabreichung im letzten Drittel der Schwangerschaft zeigte keinen Einfluss auf die Nachkommenschaft.

Bei anderen Spezies (z. B. Hamster, Kaninchen) wurden keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen beobachtet. Eine Genommutation kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Fertilität

Die Fertilität männlicher Ratten wurde bei Dosen bis zu 40 mg/kg (240 mg/m²) über einen Zeitraum von 60 Tagen nicht beeinflusst. Bei weiblichen Ratten, denen Dosen bis zu 10 mg/kg Körpergewicht über 14 Tage vor Beginn und während der Trächtigkeit verabreicht wurden, wurden keine signifikanten Effekte auf die Föten und Jungtiere beobachtet. Bei weiblichen Ratten, denen Dosen von 40 mg/kg (240 mg/m²) verabreicht wurden, konnte jedoch eine Reduktion der Trächtigkeitsrate beobachtet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat
Methylcellulose
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

VERMOX forte zwischen 15 °C und 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Telefon: (02137) 955-955
Internet: www.janssen-cilag.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3387.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.05.1983/22.12.2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt