

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VERMOX®, 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100 mg Mebendazol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

VERMOX Tabletten sind blass-orange gefärbt, rund und flach mit abgeschrägtem Rand, einer Bruchkerbe und der Prägung „Me“ sowie „100“ auf einer und „JANSSEN“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tabletten für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Enterobiasis (Oxyuriasis), Askariasis, Trichuriasis, Ankylostomiasis, Strongyloidiasis, Taeniasis

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**Dosierung**Erwachsene****Enterobiasis**

Es wird 3 Tage lang je 1 Tablette VERMOX eingenommen (entsprechend täglich 100 mg Mebendazol).

Es ist auf Körperhygiene, Sanierung der Umgebung und die Behandlung von Kontaktpersonen zu achten.

Es wird empfohlen, die Behandlung nach 2 und 4 Wochen zu wiederholen.

Askariasis

Es wird 3 Tage lang morgens und abends je 1 Tablette VERMOX eingenommen (entsprechend täglich 200 mg Mebendazol).

Trichuriasis

Es wird 3 bis 4 Tage lang morgens und abends je 1 Tablette VERMOX eingenommen (entsprechend täglich 200 mg Mebendazol). Bei ungenügender Wirksamkeit sollte nicht die Dosis erhöht, sondern die Therapie wiederholt werden.

Bei starkem Wurmbefall sind die Diarrhö und die Entzündung der Darmschleimhaut zusätzlich zu behandeln.

Ankylostomiasis

Es wird 3 Tage lang morgens und abends je 1 Tablette VERMOX eingenommen (entsprechend täglich 200 mg Mebendazol).

Taeniasis

Es werden 3 Tage lang morgens und abends je 3 Tabletten VERMOX eingenommen (entsprechend täglich 600 mg Mebendazol), oder es werden 4 Tage lang morgens und abends je 2 Tabletten VERMOX eingenommen (entsprechend täglich 400 mg Mebendazol).

Strongyloidiasis

Die chemotherapeutische Behandlung der Strongyloidiasis ist nicht unproblematisch. Mit Rezidiven oder auch therapeutischen

Misserfolgen ist zu rechnen. Unter anderem wird folgende Dosierung empfohlen: Es werden drei Tage lang morgens und abends je 3 Tabletten VERMOX eingenommen (entsprechend täglich 600 mg Mebendazol).

Kinder und JugendlicheKinder ab 2 Jahre**Enterobiasis, Askariasis, Trichuriasis, Ankylostomiasis**

Die Kinderdosis entspricht der Erwachsenendosis.

Taeniasis, Strongyloidiasis

Kindern wird 3 Tage lang morgens und abends je 1 Tablette VERMOX gegeben (entsprechend täglich 200 mg Mebendazol).

Kinder unter 2 Jahre

VERMOX soll bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden. Die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren wird aufgrund nicht ausreichender Erfahrungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten können während der Mahlzeiten – zerkaut oder unzerkaut – mit etwas Wasser eingenommen werden.

Es sind keine speziellen Maßnahmen wie Diät oder Abführmittel erforderlich.

Wenn sich bei Enterobiasis, Askariasis, Trichuriasis und Ankylostomiasis bei einer Stuhluntersuchung (frühestens 1 Woche nach der Behandlung) zeigen sollte, dass die Infektion nicht vollständig beseitigt wurde, kann die Behandlung wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

VERMOX darf nicht eingenommen werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Mebendazol, Gelborange S (E 110) oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Mebendazol bei Patienten mit Leberinsuffizienz sollte nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen. In diesen Fällen ist eine Überwachung der Leberfunktion notwendig. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Behandlung abubrechen und ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung wie Inappetenz, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder Druckempfindlichkeit des Bauches entwickeln.

Bei schweren Hepatopathien und hoher Mebendazol-Dosierung wie z. B. bei der Therapie der Strongyloidiasis und Taeniasis sollte VERMOX nicht gegeben werden.

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.

Bei Therapie von Parasitosen und der gleichzeitigen Gabe von Immunsuppressiva, und hier vor allem von Glukokortikoiden, kann das Krankheitsbild insbesondere bei höheren Dosierungen oder längerfristiger Anwendung speziell der Glukokortikoide unter Umständen ungünstig beeinflusst werden. Dies gilt vor allem bei potentiell invasiven Parasiten wie z. B. bei Strongyloidiasis.

Da eine Genommutation nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen ist, sollte während der Behandlung mit VERMOX von weiblichen wie auch von männlichen Patienten eine wirksame Empfängnisverhütung vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Bei Diabetikern sollte eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels erfolgen.

Kinder:

Da für Kinder unter 2 Jahren keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, darf VERMOX Kleinkindern bis zum Ende des zweiten Lebensjahres nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung und bei Fehlen therapeutischer Alternativen gegeben werden, wenn der Wurmbefall eine signifikante Auswirkung auf den Ernährungszustand und die körperliche Entwicklung hat. Bei der Behandlung von Kindern, einschließlich Kleinkindern unter einem Jahr, wurde nach Markteinführung sehr selten über Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher soll VERMOX bei Kindern unter einem Jahr nicht angewendet werden.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

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).

Mebendazol, der Wirkstoff von VERMOX steht in Verdacht, Erbschäden zu verursachen. VERMOX sollte daher nicht während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters, gegeben werden, es sei denn, dies ist nach ärztlicher Konsultation unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung dringend erforderlich.

Stillzeit

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

Fertilität

Ergebnisse von Reproduktionsstudien mit Mebendazol zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosen bis zu/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 VERMOX wurde bei 6276 Studienteilnehmern in 39 klinischen Studien für die Behandlung von einem Befall des Gastrointestinaltrakts mit einem oder mehreren Parasitenformen untersucht. In diesen 39 klinischen Studien traten bei $\geq 1\%$ der mit VERMOX behandelten Studienteilnehmer keine Nebenwirkungen auf. In Tabelle 1 sind die bei $< 1\%$ der mit VERMOX behandelten Studienteilnehmer aufgetretenen Nebenwirkungen und die nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen aufgeführt.

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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.

4.9 Überdosierung

Bei Patienten, die mit wesentlich höheren Dosierungen als den empfohlenen oder für einen längeren Zeitraum behandelt wurden, wurden selten folgende Nebenwirkungen berichtet: Haarausfall, reversible Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Agranulozytose, Neutropenie und Glomerulonephritis. Mit Ausnahme der Agranulozytose und Glomerulonephritis, wurden diese auch bei Patienten berichtet, die mit den Standarddosierungen behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

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 Leberwerte.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Im Indikationsbereich wirkt Mebendazol lokal im Lumen des Verdauungstrakts, indem es die Aktivität des parasitären Mikrotubu-

lussytems intestinaler Zellen beeinflusst. Mebendazol bindet spezifisch an Tubulin und verursacht degenerative Veränderungen des Intestinaltrakts. Es wird sowohl der Transport sekretorischer Substanzen als auch die Aufnahme nutritiver Substanzen gestört; so wird z. B. die exogene Glukose-Aufnahme inhibiert. Dies führt zu einem Verbrauch der eigenen Glykogen-Reserven. Die Folge dieser Wirkungen ist eine irreversible Degeneration des Intestinkanals der Würmer, die zum Absterben der Parasiten führt.

Es liegt kein Hinweis vor, dass VERMOX in der Behandlung einer Zystizerkose effektiv ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**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 Mebendazol 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

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ 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				Schwindel ^b , Krampfanfälle ^b	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen ^a	abdominelle Beschwerden ^a , Diarrhö ^a , Flatulenz ^a		
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis ^b , anormaler 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

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

In Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität von Mebendazol an verschiedenen Tierspezies wurden LD₅₀-Werte zwischen 640 und 1280 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Die beobachteten Symptome waren Erbrechen und Diarrhö.

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.

Mutagen und tumor erzeugendes 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 tumor erzeugenden 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

Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
Talkum
Saccharin-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hydriertes Baumwollsaamenöl
Orangenaroma
Natriumdodecylsulfat
Gelborange S (E 110)
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

VERMOX zwischen 15 °C und 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit 6 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

6763198.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.11.1997/18.12.2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt