

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VERMOX® forte, 500 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Mebendazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 32,3 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

VERMOX forte Tabletten sind weiß bis leicht cremefarben, rund und flach mit abge-schrägtem 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 Jahren 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)

Es sollen die offiziellen Leitlinien berücksichtigt werden. Zu den offiziellen Leitlinien gehören normalerweise die Leitlinien der WHO und der Fachgesellschaften.

4.2 Dosierung und Art 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

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.

Kinder und Jugendliche

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

Die Tabletten können zerkaut, zerstoßen oder im Ganzen geschluckt werden. Ein Kind soll bei der Einnahme dieses Arzneimittels immer überwacht werden.

Art der Anwendung

VERMOX forte soll nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hinweis

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Leberschäden
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kinder unter 14 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Parameter / Leber- und Nierenfunktionsstörung

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 abzubrechen 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).

Da bei der Behandlung der Echinokokkose hohe Dosen Mebendazol über einen langen Behandlungszeitraum empfohlen werden, sollte die Behandlung von Patienten mit schweren chronischen Lebererkrankungen und/oder Knochenmarkdepression sorgfältig abgewogen werden. Diese Patienten sollten engmaschig hinsichtlich der hämatologischen Parameter sowie Leber- und Nierenfunktion überwacht werden. Werden klinisch signifikante Abweichungen der Laborwerte gefunden, sollte ein Behandlungsabbruch von VERMOX forte in Erwägung gezogen werden. Es sollen die offiziellen Leitlinien berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen

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.

Empfängnisverhütung

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.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

VERMOX enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

VERMOX forte ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (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

Begrenzte Daten aus Einzelfällen zeigen, dass eine geringe Menge Mebendazol nach Einnahme 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 zu vernachlässigenden 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 betragen 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 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.

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

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 Verstoffwechslung 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 Einnahme werden aufgrund unvollständiger Resorption und eines hohen Firstpass-Effektes $< 10\%$ der Dosis systemisch aufgenommen. Der Großteil einer oral eingenommenen Dosis verbleibt im Gastrointestinaltrakt. Maximale Plasmakonzentrationen werden im Allgemeinen 2–4 Stunden nach Einnahme erreicht.

Die Gabe zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhöht die Bioverfügbarkeit von Mebendazol. Dennoch wird nicht erwartet, dass der Gesamteffekt von Nahrungsmitteln auf die Wirkstoffmenge im Gastrointestinaltrakt bedeutend ist.

Verteilung

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

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 Agranulozytose ^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 , Übelkeit ^a , Erbrechen ^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	
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege				Glomerulonephritis ^b	

^a Nebenwirkung aus klinischen oder epidemiologischen Studien nach Markteinführung

^b Erfahrung nach Markteinführung

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.

Biotransformation

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

Elimination

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 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.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Daten über die Mebendazolkonzentrationen im Plasma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 16 Jahren vor. Diese Daten weisen nicht auf eine wesentlich höhere systemische Mebendazol-Exposition bei Studienteilnehmern im Alter von 3 bis 16 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen hin. Bei Studienteilnehmern im Alter von 1 bis < 3 Jahren ist die systemische Exposition höher als bei Erwachsenen aufgrund einer höheren mg/kg-Dosis im Vergleich zu Erwachsenen. VERMOX forte ist bei Kindern unter 14 Jahren kontraindiziert.

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

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht unter 15 °C oder über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Tel.: 02137/955-955
www.janssen.com/germany

8. ZULASSUNGSNUMMER

3387.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

18.05.1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

22.12.2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt