

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vermox

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder 100 mg mebendazol

Hjelpestoffer med kjent effekt

Paraoransje (E 110) 60 mikrogram/tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Svakt oransje, runde, flate tabletter med delestrek. Tablettene har inskripsjonen “Me/100” på den ene siden, og “JANSSEN” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Småmark (*Enterobius oxyuris*), spolorm (*Ascaris*), piskeorm (*Trichuris*), hakeorm (*Ancylostomum* og *necator*). *Strongyloides stercoralis*. Forsøksvis ved bendelorm (*Taenia* spp.) og *Echinococcus*. Ved ekinokokkose bør det tas hensyn til offisielle retningslinjer. Offisielle retningslinjer vil normalt inkludere retningslinjer fra WHO og folkehelsemyndighetene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Småmark: 1 tablett. Behandlingen bør gjentas etter to uker for å motvirke reinfeksjon. Hele husstanden bør behandles.

Spolorm, piskeorm, hakeorm og blandingsinfeksjoner: 1 tablett morgen og kveld i 3 dager. Ved spolorm bør behandlingen gjentas etter 12-14 dager.

Doseringene over gjelder både barn og voksne.

Bendelorm og *strongyloides stercoralis*: Voksne: 2 tabletter morgen og kveld i 3 dager.

Barn og ungdom (≥ 2 til 16 år): Det er begrensede data på effekt og sikkerhet hos barn og ungdom ≥ 2 år til 16 år. Mebendazol skal kun brukes dersom det ikke finnes terapeutiske alternativer.

Barn ≥ 2 år: 1 tablett morgen og kveld i 3 dager.

Echinococcus spp.: Se spesiallitteratur.

Pediatrisk populasjon:

Vermox mikstur bør vurderes for pasienter som ikke kan svelge tabletter, f.eks. små barn.

Barn under 2 år:

Vermox har ikke blitt grundig studert hos barn under 2 år. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. På grunn av manglende sikkerhetsdata bør ikke Vermox gis til barn under 1 år (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kramper hos barn, inkludert spedbarn under 1 år, er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Vermox har ikke blitt grundig studert hos barn under 2 år. Vermox bør derfor kun gis til barn mellom 1-2 år dersom den potensielle nytten oppveier den mulige risikoen. På grunn av manglende sikkerhetsdata bør ikke Vermox gis til barn under 1 år.

For å redusere risikoen for kvelning bør Vermox mikstur vurderes for pasienter som ikke klarer å svelge tablettene, f.eks. små barn.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av reversible forstyrrelser i leverfunksjon, hepatitt og nøytropeni hos pasienter behandlet innenfor indikasjon med standarddoser av mebendazol (se pkt. 4.8). Disse bivirkningene, samt glomerulonefritt og agranulocytose, har også blitt rapportert ved doser vesentlig høyere enn anbefalt og ved langvarig behandling.

I en case-control studie hvor et utbrudd av Steven-Johnson syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ble undersøkt, var det en mulig sammenheng mellom SJS/TEN og samtidig bruk av mebendazol og metronidazol. Ytterligere data er ikke tilgjengelig, og derfor bør samtidig bruk av mebendazol og metronidazol unngås.

Pasienter med ekinokokkose

Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med alvorlig kronisk leversykdom og/eller benmargsdepresjon, ettersom høyere doser og lengre behandling er anbefalt hos pasienter med ekinokokkose.

Disse pasientene bør få tett oppfølging med hematologiske undersøkelser og lever- og nyrefunksjonsprøver. Seponering av Vermox bør vurderes ved unormale verdier av klinisk betydning. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer.

Hjelpestoffer

Vermox tabletter inneholder paraoransje (E 110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med cimetidin inhiberer metabolismen av mebendazol i lever. Dette medfører økte plasmakonsentrasjoner av mebendazol, spesielt ved langvarig behandling. Samtidig bruk av mebendazol og metronidazol bør unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data på bruk hos et begrenset antall (557) gravide kvinner i 1. trimester indikerer ingen skadelige effekter av mebendazol på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen ved bruk av mebendazol under graviditet er ukjent og må veies opp mot den forventede terapeutiske fordelene.

Amming

Begrensede data fra kasuistikker viser at en liten mengde mebendazol skilles ut i morsmelk etter peroral administrering. Mebendazol har lav systemisk absorpsjon. Det er ikke kartlagt om barn som ammes kan påvirkes og forsiktighet bør derfor utvises ved bruk under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten for Vermox er vurdert hos 6276 pasienter som deltok i 39 kliniske studier for behandling av parasittinfeksjoner (én eller flere sorter parasitter) i magetarmkanalen. I disse 39 kliniske studiene forekom ingen enkeltbivirkninger hos $\geq 1\%$ av pasientene som ble behandlet med Vermox.

Bivirkninger rapportert i både kliniske studier og etter markedsføring er angitt i tabellen under med følgende frekvensangivelser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$) inkludert isolerte tilfeller

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklassesystem	Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring			
	Frekvens			
	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Nøytropeni ^b
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitet inkl. anafylaktisk og anafylaktoid reaksjon ^b
Nevrologiske sykdommer			Svimmelhet ^b	Kramper ^b
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerte ^b	Abdominalt ubehag ^a , diaré ^a , flatulens ^a , kvalme ^b , oppkast ^b		
Sykdommer i lever og galleveier				Hepatitt ^b , unormale leverfunksjonsprøver ^b
Hud- og underhudssykdommer		Utslett ^a		Toksisk epidermal nekrolyse ^b , Stevens-Johnson syndrom ^b , eksantem ^b , angioødem ^b , urtikaria ^b , alopesi ^b

^a Bivirkningsfrekvens estimert fra kliniske studier

^b Bivirkninger identifisert etter markedsføring

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

For pasienter behandlet med doser vesentlig høyere enn anbefalt, eller i lengre perioder om gangen, er følgende bivirkninger rapportert i sjeldne tilfeller: alopesi, reversible forstyrrelser i leverfunksjonen, hepatitt, agranulocytose, nøytropeni og glomerulonefritt. Med unntak av agranulocytose og glomerulonefritt er disse bivirkningene også rapportert hos pasienter som ble behandlet med mebendazol i standard doser (se pkt. 4.8).

Symptomer

Tilfeldig overdose kan medføre abdominale kramper, kvalme, oppkast og diaré.

Behandling

Spesifikt antidot finnes ikke. Aktivt kull kan evt. gis. Symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihelmintika, midler mot nematoder, ATC-kode: P02C A01.

Ved terapeutiske indikasjoner (se pkt. 4.1) virker mebendazol lokalt i tarmlumen ved å påvirke cellulær tubulin-dannelse i parasittens tarm. Mebendazol bindes spesifikt til tubulin og forårsaker ultrastrukturelle degenerative endringer i parasittens tarm. Parasittenes glukoseopptak og normale energiomsetning forstyrres i så stor grad at en autolytisk prosess inntreffer.

Mebendazol antas ikke å ha effekt på blæreorm (cysticeroose).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon etter oral administrasjon; < 10 % av dosen når systemisk sirkulasjon. Dette skyldes ufullstendig absorpsjon og utstrakt førstepassasjemetabolisme. Mesteparten av en dose administrert peroralt forblir i gastrointestinaltrakten. Maksimal plasmakonsentrasjon ses vanligvis 2-4 timer etter administrering. Dosering samtidig med et fettrikt måltid øker biotilgjengeligheten av mebendazol, men dette forventes å ikke påvirke mengden legemiddel i gastrointestinaltraktus.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av mebendazol er 90 til 95 %. Distribusjonsvolumet er 1-2 l/kg. Dette indikerer at mebendazol penetrerer områder utenfor det vaskulære rom. Dette støttes av data som viser konsentrasjoner i vev fra pasienter som bruker mebendazol over lang tid (f. eks. 40 mg/kg/dag i 3-21 måneder).

Metabolisme

Oralt administrert mebendazol metaboliseres i utstrakt grad i leveren. Plasmakonsentrasjonen av hovedmetabolittene (hydrolyserte og reduserte former av mebendazol) er høyere enn konsentrasjonen av mebendazol. Nedsatt leverfunksjon, nedsatt metabolisme og redusert galleutskillelse kan gi høyere plasmakonsentrasjoner av mebendazol.

Eliminasjon

Mebendazol, de konjugerte formene av mebendazol og dets metabolitter gjennomgår til en viss grad enterohepatisk resirkulasjon og blir utskilt via nyrer og galle. Den tilsynelatende halveringstiden etter en oral dose er fra 3-6 timer hos de fleste pasienter.

Farmakokinetikk ved likevekt

Ved langvarig dosering (40 mg/kg/dag i 3-21 måneder) øker plasmakonsentrasjonen av mebendazol og hovedmetabolittene. Dette resulterer i ca. 3 ganger så høy konsentrasjon ved likevekt, sammenliknet med enkeltdosering.

Pediatrik populasjon

Det finnes kun begrensede data på mebendazolkonsentrasjoner i plasma hos barn og ungdom mellom 1-16 år. Disse dataene indikerer ikke betydelig høyere systemisk eksponering av mebendazol hos personer mellom 3-16 år sammenliknet med voksne. Systemisk eksponering er høyere hos personer 1 til < 3 år enn hos voksne på grunn av høyere mg/kg-dose sammenliknet med voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitetstudier hos rotter med gjentatte orale doser, fra 40 mg/kg og høyere, viste endret levervekt med små centrilobulære hevelser og hepatocellulære vakuoler, endret testikkelvekt med noe tubulusdegenerasjon, deskvamasjon og inhibering av spermatogen aktivitet.

Karsinogenesitet og mutagenesitet

Ingen karsinogene effekter er observert hos mus eller rotte. Ingen mutagen aktivitet er påvist i *in vitro* genmutagenisitetstudier. *In vivo* tester fant ingen strukturell kromosomødeleggende aktivitet.

Resultater av Micronucleus test har vist endring av antall kromosomer hos mammalske somatiske celler ved plasmakonsentrasjoner over 115 ng/ml.

Reproduksjonstoksikologi

Enkeltdoser på 10 mg/kg og høyere gitt til drektige rotter, viser maternell toksisitet og embryotoksisk og teratogen aktivitet. Teratogene og fostertoksiske effekter er også observert hos mus ved maternelle toksiske doser på 10 mg/kg eller høyere. Ingen skadelige effekter på reproduksjon er sett ved testing på andre dyrearter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumkarboksymetylcellulose
Talkum
Maisstivelse
Natriumsakkarinat
Magnesiumstearat
Bommullsrørølje, hydrogenert
Appelsinsmak
Vannfri kolloidal silika
Natriumlaurylsulfat
Paraoransje (E 110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminiumblister. Pakninger à 6 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

McNeil Sweden AB, Solna, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

6729

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. mai 1982

Dato for siste fornyelse: 3. januar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

15.02.2021