

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Biltricide 600 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Biltricide bevat als werkzaam bestanddeel 600 mg praziquantel per filmomhulde tablet.

Hulpstof met bekend effect: iedere filmomhulde tablet bevat 0,48 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Langwerpige, witte filmomhulde tablet, 22 mm x 8 mm, gemarkeerd met “LG” aan de ene zijde en “BAYER” aan de andere zijde. De filmomhulde tablet kan worden verdeeld in vier breukstukken, omdat er drie breukgleuven zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Infecties veroorzaakt door trematoden (platwormen). Hiertoe behoren alle schistosoma-species (b.v. *Schistosoma haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mansoni* en *S. mekongi*), leverbotten (b.v. *Clonorchis sinensis*, *Opistorchis viverrini*) en longegels (b.v. *Paragonimus westermani* en andere soorten).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar

De arts dient individueel de dosering vast te stellen. Volgens de tot nu toe opgedane ervaringen gelden onderstaande doseringsrichtlijnen voor patiënten geïnfecteerd met:

Schistosoma haematobium

1 x 40 mg per kg lichaamsgewicht als eendaagse behandeling

<i>Schistosoma haematobium</i>	Lichaamsgewicht in kg								
	20-25	26-33	34-41	42-48	49-56	57-63	64-70	71-78	79-86
aantal filmomhulde tabletten in één keer in te nemen	1½	2	2½	3	3½	4	4½	5	5½

Schistosoma mansoni; Schistosoma intercalatum

1 x 40 mg of 2 x 20 mg per kg lichaamsgewicht als eendaagse behandeling

<i>Schistosoma mansoni;</i> <i>Schistosoma intercalatum</i>	Lichaamsgewicht in kg								
	20-25	26-33	34-41	42-48	49-56	57-63	64-70	71-78	79-86
aantal filmomhulde tabletten in één keer in te nemen	1½	2	2½	3	3½	4	4½	5	5½
aantal filmomhulde tabletten twee keer op één dag in te nemen	¾	1	1¼	1½	1¾	2	2¼	2½	2¾

Schistosoma japonicum; Schistosoma mekongi

1 x 60 mg of 2 x 30 mg per kg lichaamsgewicht als eendaagse behandeling

<i>Schistosoma japonicum,</i> <i>Schistosoma mekongi</i>	Lichaamsgewicht in kg									
	20-23	24-28	29-33	34-37	38-43	44-48	49-53	54-57	58-63	64-67
aantal filmomhulde tabletten in één keer in te nemen	2	2½	3	3½	4	4½	5	5½	6	6½
aantal filmomhulde tabletten 2x op één dag in te nemen	1	1¼	1½	1¾	2	2¼	2½	2¾	3	3¼

Clonorchis sinensis; Opistorchis viverrini

3 x 25 mg per kg lichaamsgewicht per dag gedurende één tot drie dagen

<i>Clonorchis sinensis, Opistorchis viverrini</i>	Lichaamsgewicht in kg								
	20-26	27-33	34-38	39-44	45-50	51-56	57-62	63-68	69-75
aantal filmomhulde tabletten 3x per dag op één, twee of drie opeenvolgende dagen in te nemen	1	1¼	1½	1¾	2	2¼	2½	2¾	3

Paragonimus westermani en andere species

3 x 25 mg per kg lichaamsgewicht per dag gedurende twee tot drie dagen

<i>Paragonimus westermani, en andere species</i>	Lichaamsgewicht in kg								
	20-26	27-33	34-38	39-44	45-50	51-56	57-62	63-68	69-75
aantal filmomhulde tabletten 3x per dag op twee of drie opeenvolgende dagen in te nemen	1	1¼	1½	1¾	2	2¼	2½	2¾	3

Pediatrische patiënten

De veiligheid bij kinderen jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Verminderde leverfunctie

Zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”.

Verminderde nierfunctie:

Zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten dienen zonder stukbijten met wat drinken, bij voorkeur tijdens of na een maaltijd, te worden ingenomen.

Om verstikking bij kinderen jonger dan 6 jaar te voorkomen, kunnen de tabletten fijn gedrukt worden of opgelost en worden gemengd met halfvast voedsel of vloeistof.

Bij eenmaal daagse dosering wordt inname 's avonds aanbevolen.

Wanneer inname meermalen per dag wordt voorgeschreven, mag het interval tussen de doses niet minder dan 4 uur en niet meer dan 6 uur bedragen.

De Biltricide filmomhulde tablet is voorzien van 3 breukgleuven. De vier breukstukken van elk 150 mg praziquantel maken een meer nauwkeurige dosering mogelijk, die afgestemd is op het lichaamsgewicht van de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Biltricide dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van cysticercose van het oog omdat de vernietiging van de parasiet in het oog onherstelbare schade kan veroorzaken.

Gelijktijdige toediening van krachtige inductoren van cytochroom P450, zoals rifampicine, moet worden vermeden, omdat therapeutisch effectieve concentraties in het plasma mogelijk niet worden bereikt (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met hartaandoeningen dienen te worden gecontroleerd tijdens behandeling.

Aangezien 80% van praziquantel en zijn metaboliëten via de nieren wordt uitgescheiden, kan de uitscheiding ervan bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn vertraagd. Er is geen nefrotoxische werking van praziquantel bekend.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie of met een schistosomiasis van de lever is voorzichtigheid geboden, aangezien door verminderde omzetting van praziquantel in de lever hogere en langer blijvende concentraties van ongemetaboliseerd praziquantel kunnen optreden in vasculaire en/of collaterale circulatie, waardoor de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van praziquantel kan toenemen. De patiënt kan eventueel opgenomen worden voor de duur van de behandeling.

Schistosomiasis (bilharziasis): praziquantel mist werkzaamheid tegen migrerende schistosomula. Als gevolg hiervan is het niet effectief wanneer het wordt toegediend tijdens acute schistosomiasis.

Daarnaast kan het gebruik van praziquantel in de acute fase van schistosomiasis gepaard gaan met paradoxale reacties (Jarisch-Herxheimer achtige reacties: plotselinge inflammatoire immuunrespons vermoedelijk veroorzaakt door het vrijkomen van schistosomale antigenen). Dit kan leiden tot potentieel levensbedreigende myocarditis, encefalitis en betrokkenheid van de longen.

Wanneer schistosomiasis of een fluke infectie wordt aangetroffen bij patiënten woonachtig in of afkomstig van gebieden waar cysticercose endemisch is, wordt geadviseerd om de patiënt voor de duur van de behandeling met praziquantel in het ziekenhuis op te nemen.

Als gevolg van de activiteit op *Taenia solium* larven kan praziquantel potentiële cysticercose van het oog of betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel verergeren. Praziquantel kan de pathologische effecten op het centrale zenuwstelsel van schistosomiasis, paragonimiasis of *Taenia solium* cysticercose verergeren. Daarom dient dit geneesmiddel als regel niet te worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie en/of andere tekenen van potentiële betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel, zoals subcutane knobbeltjes die wijzen op cysticercose.

Informatie over hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximum dosis van 6 en een halve tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In één klinische studie, is bij gelijktijdige toediening met grapefruitsap, bijna een verdubbeling van de praziquantel blootstelling waargenomen.

Praziquantel wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 enzymen.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de activiteit verlagen van cytochroom P450 (P450 remmers), bijv. cimetidine, ketoconazol en itraconazol, kan leiden tot een hogere praziquantelconcentratie in het bloed.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de activiteit verhogen van cytochroom P450, zoals anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en primidon) of dexamethason kan leiden tot een lagere praziquantelconcentratie in het bloed en vervolgens tot een verminderde werkzaamheid van praziquantel.

Dexamethason dient ten minste één week voor de toediening van praziquantel te worden gestaakt.

Gelijktijdige toediening van krachtige inductoren van cytochroom P450 zoals rifampicine moet worden vermeden, omdat therapeutisch effectieve plasmaconcentraties mogelijk niet worden bereikt (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van chloroquine kan leiden tot een lagere praziquantelconcentratie in het bloed.

Gelijktijdig gebruik met efavirenz wordt niet aanbevolen vanwege significante afname van plasmaconcentraties van praziquantel, waarbij het risico bestaat op falen van de behandeling vanwege toegenomen levermetabolisme door efavirenz. Als de combinatie noodzakelijk is, kan een verhoogde dosis praziquantel worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Onderzoek bij dieren heeft geen embryotoxisch of teratogeen effect ontdekt. Een groot aantal vrouwen is behandeld zonder dat een schadelijk effect is gemeld in de literatuur.

In overeenstemming met WHO publicatie over praziquantel is uit risico-batenanalyse gebleken dat, in gebieden waar schistosomiasis en via de bodem overgebrachte helminthiasis endemisch zijn, de gezondheidsvoordelen van het behandelen van vrouwen in de reproductieve leeftijd en van zwangere vrouwen veel groter zijn dan de risico's voor hun gezondheid en de gezondheid van hun baby's. Het voordeel van het behandelen van zwangere vrouwen bestaat uit minder anemie bij moeders en het

verbetert het geboortegewicht en de overleving van de baby. Bijgevolg kan praziquantel worden gebruikt tijdens de zwangerschap, indien klinisch nodig.

Gebruik tijdens borstvoeding

Praziquantel wordt tot 0,0008% van de maternale dosis in de moedermelk uitgescheiden. Het is onbekend of een farmacologisch effect kan ontstaan bij zuigelingen. Voor een behandeling van korte duur dient borstvoeding te worden gestaakt gedurende de behandelingsdag(en) en de daaropvolgende 24 uur.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

Praziquantel heeft in dieronderzoek geen effect op de vruchtbaarheid laten zien.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vanwege de mogelijke effecten op het reactievermogen dienen patiënten te worden gewaarschuwd geen auto te rijden en geen machines te bedienen op de behandelingsdag(en) (en gedurende 24 uur hierna).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen hangen af van dosering en duur van de behandeling met praziquantel; verder zijn ze afhankelijk van de soort parasiet, ernst van de infectie, duur van de infectie en plaats van de parasieten in het lichaam.

Bijwerkingen zijn gebaseerd op publicaties en spontane meldingen. De bijwerkingen die alleen zijn waargenomen tijdens post-marketing surveillance en waarvoor een frequentie niet kan worden bepaald, zijn vermeld onder 'Niet bekend'.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Allergische reactie Eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen			
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn Duizeligheid Vertigo Slaperigheid Convulsies
Hartaandoeningen			Aritmie
Maagdarmstelselaandoeningen			Pijn in het maagdarmstelsel en buikpijn Misselijkheid Braken Anorexie Diarree Bloederige diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen			Urticaria Pruritus Uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid		Malaise Koorts

Vaak is niet duidelijk of de klachten van de patiënt of de bijwerkingen, die gemeld worden door de arts, veroorzaakt worden door praziquantel zelf (I, directe relatie), of beschouwd kunnen worden als endogene reactie op het doodgaan van de parasieten tengevolge van praziquantel (II, indirecte relatie) of symptomen zijn van de besmetting (III, geen relatie). Het kan moeilijk zijn om onderscheid te maken tussen de mogelijkheden I, II en III.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens bekend bij mensen. In geval van overdosering dient als absorptieverminderende therapie een combinatie van geactiveerde kool en een laxemiddel te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anthelminthica, ATC-code: P02BA01

Praziquantel veroorzaakt een snelle samentrekking van schistosomen alsmede vacuolisatie en desintegratie van de schistosomenhuid.

De werking van praziquantel is heel specifiek beperkt tot trematoden (platwormen) en cestoden (lintwormen); nematoden (inclusief filariae) worden niet gedood.

Er zijn gevallen gemeld waarin behandeling van een infectie met *S. mansoni* geen effect had. Resistentie kan geïnduceerd worden in parasieten en het resistentiemechanisme wordt onderzocht. Daar er geen eenvoudige bepalingmethode voorhanden is, zijn er geen kwantitatieve gegevens over resistentie-ontwikkeling uit de praktijk beschikbaar.

Pediatrische patiënten

Post-marketing ervaring geeft aan dat kinderen (1–17 jaar oud) dezelfde bijwerkingen kunnen ervaren als volwassenen tijdens behandeling met praziquantel.

Een evaluatie van behandelingsprogramma's in endemische gebieden, uitgevoerd door de WHO analyseerde de gegevens van meer dan 3000 kinderen in de voorschoolse leeftijd (tot 7 jaar), die praziquantel hadden ontvangen voor behandeling van schistosomiasis (*ten gevolge van S. haematobium en S. mansoni*). De gemelde bijwerkingen waren mild en tijdelijk en er werd geconcludeerd dat praziquantel goed verdragen wordt door kinderen in de voorschoolse leeftijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt praziquantel voor meer dan 80% geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt bereikt na 1-2 uur.

Distributie

Praziquantel bindt voor ca. 80% aan plasma-eiwitten. Onveranderd praziquantel passeert de bloed-hersenbarrière en wordt uitgescheiden in moedermelk. De praziquantelconcentratie in de liquor wordt geschat op 10-20% van de plasmaconcentratie.

Biotransformatie

Praziquantel wordt extensief omgezet tijdens first-pass-metabolisme, met name door CYP3A4. De belangrijkste metabolieten zijn gehydroxyleerde afbraakproducten.

Eliminatie

Praziquantel wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden. Meer dan 80% van de toegediende dosis wordt binnen 4 dagen door de nieren uitgescheiden, waarvan 90% binnen de eerste 24 uur. Minder dan 1% van de dosis wordt als onveranderd praziquantel uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van onveranderd praziquantel bedraagt 1–2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de totale radioactiviteit (praziquantel en metabolieten) na toediening van ¹⁴C-praziquantel bedraagt ca. 4 uur.

Praziquantel plasmalevels zijn verhoogd in patiënten met een verminderde leverfunctie, vooral in patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van systemische toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel, magnesiumstearaat (E572), microkristallijne cellulose, povidon 25 (E1201), natriumlaurylsulfaat, macrogol 4000, hypromellose, titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Biltricide is verkrijgbaar in een glazen flacon met polyethyleen dop à 6 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer B.V., Siriusdreef 36, 2132 WT Hoofddorp, Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 10880

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 1986

Datum van laatste verlenging: 2 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 1 augustus 2022