

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Biltricide®, 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 600 mg Praziquantel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Weißer Oblongtabletten mit drei Bruchkerben sowie der Markierung „BAYER“ auf der einen Seite und „LG“ auf der anderen Seite. Die Filmtablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen durch Trematoden, wie Schistosomen (z. B. *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mekongi*), Leberegel (z. B. *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) und Lungenegel (z. B. *Paragonimus westermani* und andere Arten).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungen:

Erwachsene

Anwendungsgebiet	Tagesdosis	Dauer
<i>Schistosoma haematobium</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma intercalatum</i>	40 mg/kg KG, verteilt auf 1-2 Einnahmen	1 Tag
<i>Schistosoma japonicum</i> , <i>Schistosoma mekongi</i>	60 mg/kg KG, verteilt auf 2-3 Einnahmen	1 Tag
<i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i>	75 mg/kg KG, verteilt auf 3 Einnahmen	1-3 Tage
<i>Paragonimus westermani</i> und andere Unterarten	75 mg/kg KG, verteilt auf 3 Einnahmen	2-3 Tage

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Biltricide bei Kindern im Alter unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Verfügbare Daten werden unter 5.1 beschrieben.

Anwendungsgebiet	Tagesdosis	Dauer
<i>Schistosoma haematobium</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma intercalatum</i>	40 mg/kg KG, verteilt auf 1-2 Einnahmen	1 Tag
<i>Schistosoma japonicum</i> , <i>Schistosoma mekongi</i>	60 mg/kg KG, verteilt auf 3 Einnahmen	1 Tag
<i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i>	75 mg/kg KG, verteilt auf 3 Einnahmen im Abstand von 4 Stunden	1 Tag
<i>Paragonimus westermani</i> und andere Unterarten	75 mg/kg KG, verteilt auf 3 Einnahmen im Abstand von 4 Stunden	1 Tag

Bei der Behandlung von Trematodeninfektionen kann die therapeutische Potenz und Tolerabilität des Wirkstoffes durch eine Aufteilung der Gesamtdosis im Abstand von 4 Stunden erhöht werden. Zur Erreichung der notwendigen Schwellendosis muss die Einzeldosis mindestens 20 mg pro kg Körpergewicht betragen.

Die Filmtablette ist mit 3 Bruchkerben versehen. Die Bruchstücke zu je 150 mg Praziquantel erlauben damit eine genaue Anpassung der Dosis an das Körpergewicht des Patienten.

Berechnung der erforderlichen Anzahl Filmtabletten für eine Einzeldosis

Einzeldosis à **20 mg/kg KG**

Körpergewicht in kg	20-25	26-33	34-41	42-48	49-56	57-63	64-70	71-78	79-86
Anzahl der Filmtabletten	$\frac{3}{4}$	1	$1\frac{1}{4}$	$1\frac{1}{2}$	$1\frac{3}{4}$	2	$2\frac{1}{4}$	$2\frac{1}{2}$	$2\frac{3}{4}$

Einzeldosis à **25 mg/kg KG**

Körpergewicht in kg	22-26	27-33	34-38	39-44	45-50	51-56	57-62	63-68	69-75
Anzahl der Filmtabletten	1	$1\frac{1}{4}$	$1\frac{1}{2}$	$1\frac{3}{4}$	2	$2\frac{1}{4}$	$2\frac{1}{2}$	$2\frac{3}{4}$	3

Einzeldosis à **30 mg/kg KG**

Körpergewicht in kg	20-23	24-28	29-33	34-37	38-43	44-48	49-53	54-57	58-63	64-67
Anzahl der Filmtabletten	1	$1\frac{1}{4}$	$1\frac{1}{2}$	$1\frac{3}{4}$	2	$2\frac{1}{4}$	$2\frac{1}{2}$	$2\frac{3}{4}$	3	$3\frac{1}{4}$

Einzeldosis à **40 mg/kg KG**

Körpergewicht in kg	20-25	26-33	34-41	42-48	49-56	57-63	64-70	71-78	79-86
Anzahl der Filmtabletten	$1\frac{1}{2}$	2	$2\frac{1}{2}$	3	$3\frac{1}{2}$	4	$4\frac{1}{2}$	5	$5\frac{1}{2}$

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit während einer Mahlzeit eingenommen. Um ein Erstickern bei Kindern unter 6 Jahren zu vermeiden, können die Tabletten zerbrochen oder zerkleinert mit halbfester Nahrung oder Flüssigkeiten gemischt werden.

Bei einmaliger Tagesdosis ist es empfehlenswert, die Tabletten abends einzunehmen. Falls eine mehrmalige Einnahme pro Tag verordnet wurde, soll der Zeitabstand zwischen den Einzeldosen nicht weniger als 4 und nicht mehr als 6 Stunden betragen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- intraokulare Zystizerkose
- Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin, einem starken Induktor von Cytochrom P450, ist zu vermeiden, da therapeutisch wirksame Praziquantel-Plasmaspiegel möglicherweise nicht erreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz bzw. hepatosplenischer Schistosomiasis ist Vorsicht geboten. Hier können durch verminderte Metabolisierung des Medikamentes in der Leber wesentlich höhere und länger anhaltende Serumkonzentrationen von nicht metabolisiertem Praziquantel in Gefäß- und Kollateralkreisläufen auftreten, was eine verlängerte Halbwertszeit zur Folge hat. Die Therapie sollte in diesen Fällen unter stationären Bedingungen erfolgen.

Da Praziquantel und seine Metaboliten zu 80 % über die Nieren ausgeschieden werden, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit verzögerter Ausscheidung zu rechnen.

Bei vorliegenden Herzrhythmusstörungen sollten die Patienten während der Therapie überwacht werden. Gleiches gilt für Patienten mit digitalisbedürftiger Herzinsuffizienz, da im Tierversuch eine Digitalis-antagonistische Wirkung nachgewiesen wurde.

Bilharziose

Praziquantel wirkt nicht gegen wandernde Schistosomula. Demzufolge ist Praziquantel während einer akuten Schistosomiasis unwirksam. Daten aus zwei beobachtenden Kohortenstudien weisen darauf hin, dass die Behandlung von Patienten mit Praziquantel in der akuten Phase einer Infektion das Fortschreiten in die chronische Phase nicht verhindern kann.

Zudem kann die Anwendung von Praziquantel bei Patienten mit Schistosomiasis mit einer klinischen Verschlechterung verbunden sein (paradoxe Reaktionen, Serumkrankheit, Jarisch-Herxheimer-ähnliche Reaktionen: plötzliche entzündliche Immunantwort, vermutlich bedingt durch die Freisetzung von schistosomalen Antigenen). Diese Reaktionen treten vorwiegend bei Patienten auf, die während der akuten Phase einer Schistosomiasis behandelt werden. Sie können zu möglicherweise lebensbedrohlichen Ereignissen führen, z. B. zu respiratorischer Insuffizienz, Myokarditis, Enzephalitis, Enzephalopathie und/oder zerebraler Vaskulitis.

Wenn Patienten mit einer nachgewiesenen Schistosomiasis oder Egelinfektion in einer Region leben, in der die menschliche Zystizerkose endemisch ist, oder aus einer solchen Region kommen, empfiehlt es sich, die Behandlung mit Praziquantel stationär durchzuführen. Aufgrund seiner Aktivität gegen *Taenia solium*-Larven kann Praziquantel eine möglicherweise vorliegende intraokulare Zystizerkose oder Neurozystizerkose verschlimmern. Da Praziquantel eine durch Schistosomiasis, Paragonimiasis oder *Taenia solium*-Zystizerkose verursachte ZNS-Symptomatik verschlimmern kann, sollte Praziquantel bei Patienten mit Epilepsie in der Anamnese und/oder anderen Anzeichen möglicher ZNS-Beteiligung wie z. B. den für Zystizerkose charakteristischen subkutanen Knötchen grundsätzlich nicht eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit bei Kindern im Alter unter 1 Jahr ist nicht erwiesen.

Information über sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Medikamenten, welche die Aktivität Arzneimittel-metabolisierender Leberenzyme (Cytochrom P450) vermindern, z. B. Cimetidin, Ketoconazol und Itraconazol kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Praziquantel führen.

Die gleichzeitige Gabe von Medikamenten, welche die Aktivität Arzneimittel-metabolisierender Leberenzyme (Cytochrom P450) erhöhen, z. B. Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon) oder Dexamethason, kann zu verminderten Praziquantel-Plasmakonzentrationen und als Folge zu einer geringeren Wirksamkeit von Praziquantel führen.

Dexamethason sollte mindestens eine Woche vor Gabe von Praziquantel abgesetzt werden.

Die gleichzeitige Gabe von starken Cytochrom-P450-Induktoren, wie beispielsweise Rifampicin ist zu vermeiden, da therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen möglicherweise nicht erreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Gabe von Grapefruitsaft wurde ein Anstieg der Praziquantel-Exposition um weniger als das Doppelte in einer klinischen Studie beobachtet.

Die gleichzeitige Gabe von Efavirenz wird nicht empfohlen, da dies zu einem signifikanten Rückgang der Plasmakonzentrationen von Praziquantel führt, mit dem Risiko eines Therapieversagens infolge einer erhöhten hepatischen Metabolisierung induziert durch Efavirenz. Falls eine Kombinationsbehandlung erforderlich ist, könnte eine höhere Dosis von Praziquantel in Erwägung gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben keine embryotoxische oder teratogene Wirkung nachgewiesen. Nach Literaturberichten wurde bisher eine große Anzahl Frauen ohne schädigende Wirkung behandelt.

Es gibt eine WHO-Publikation zur Nutzen-Risiko-Bewertung von Praziquantel bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter aus Regionen, in denen Schistosomiasis und durch kontaminierte Erde übertragenen Wurmerkrankungen endemisch sind. Diese besagt, dass der Nutzen in den genannten Patientenpopulationen gegenüber dem gesundheitlichen Risiko für die Frauen und ihre Babys überwiegt. Der Nutzen einer Behandlung von Schwangeren zeigt sich in einem verringerten Auftreten von maternaler Anämie und einem erhöhten Geburtsgewicht bzw. einer erhöhten Überlebensrate der Neugeborenen. Folglich kann Praziquantel während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies klinisch notwendig ist.

Stillzeit

0,0008 % der von der Mutter eingenommenen Praziquantel-Dosis gehen in die Muttermilch über. Über die pharmakologische Wirkung beim Säugling ist nichts bekannt. Bei einer Kurztherapie sollte auf das Stillen während der Behandlung und anschließend für weitere 24 Stunden verzichtet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. Praziquantel zeigte in tierexperimentellen Studien keine Wirkung auf die Fertilität.

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

Wegen der Beeinflussung der Vigilanz sollten ambulante Patienten zu Behandlungsbeginn, aber auch während der gesamten Therapiedauer und während der folgenden 24 Stunden nach Behandlungsende zu Hause bleiben und insbesondere keine Kraftfahrzeuge führen, Maschinen bedienen oder Tätigkeiten

ausüben, die eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern. Der Patient sollte beachten, dass sein Reaktionsvermögen im Zusammenwirken mit Alkohol noch weiter beeinträchtigt werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen variieren in Abhängigkeit von Dosis und Dauer der Praziquantel-Medikation. Darüber hinaus sind sie abhängig von der Parasitenspezies, dem Ausmaß der Infektion, der Infektionsdauer und der Lokalisation der Parasiten im Körper.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden nach Gabe von Praziquantel berichtet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Literaturdaten und Spontanberichten.

Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Sehr selten $< 1/10.000$
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen Eosinophilie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Benommenheit	Schwindel Somnolenz	Krampfanfälle
Herzerkrankungen			unspezifische Arrhythmien
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gastrointestinale und abdominale Schmerzen Übelkeit Erbrechen	Anorexie Diarrhoe (sehr selten blutige Diarrhoe)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria	Hautausschlag	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	allgemeines Unwohlsein Fieber	

Häufig ist unklar, ob die von Patienten berichteten Beschwerden oder vom Arzt festgestellten unerwünschten Wirkungen unmittelbar durch Praziquantel hervorgerufen sind (I, direkte Beziehung), als körperliche Reaktion auf die Abtötung der Parasiten durch Praziquantel zu betrachten sind (II, indirekte Beziehung) oder symptomatische Erscheinungen des Parasitenbefalls darstellen (III, keine Beziehung). Eine sichere Differenzierung zwischen den Möglichkeiten I, II und III kann Schwierigkeiten bereiten.

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthelmintika, Trematodenmittel, ATC-Code: P02B A01

Wirkmechanismus

Praziquantel ist eine anthelmintisch wirkende Substanz gegen Trematoden und Cestoden. Es kommt durch Praziquantel zu einer Schädigung des synzytialen Integuments der Parasiten mit Permeabilitätsstörung und zur Kontraktur der Parasitenmuskulatur mit nachfolgender spastischer Paralyse. Bei höhergradiger Schädigung kommt es zum Absterben der Parasiten. Dabei spielt vermehrter Einstrom von Ca^{2+} eine wesentliche Rolle.

Kinder und Jugendliche

Erfahrungen seit Zulassung zeigen, dass bei Kindern (1-17 Jahre) während der Behandlung mit Praziquantel die gleichen Nebenwirkungen vorkommen können wie bei Erwachsenen.

Eine Überprüfung von Behandlungsprogrammen in endemischen Gebieten wurde von der WHO durchgeführt und analysierte Daten von mehr als 3000 Vorschulkindern (bis zu 7 Jahren), die Praziquantel zur Behandlung von Schistosomiasis (durch *S. haematobium* und *S. mansoni*) erhalten hatten. Die berichteten Nebenwirkungen waren leicht und vorübergehend, daraus wurden geschlossen, dass Praziquantel gut bei Kindern im Vorschulalter vertragen wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Praziquantel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die maximale Konzentration des unveränderten Wirkstoffs im Serum des Menschen wird innerhalb von 1 - 2 Stunden erreicht und liegt nach Verabreichung von 5 - 50 mg/kg KG bei 0,05 - 5 µg/ml im peripheren Blut. Die Konzentration im Mesenterialvenenblut ist 3 - 4mal höher als im peripheren Blut. Das unveränderte Praziquantel passiert die Liquorschranke; bei Tieren wurden im Liquor 10 - 20 % der Serumkonzentrationen gemessen. Soweit die geringen Fallzahlen eine Aussage zulassen, beträgt auch beim Menschen die Praziquantel-Konzentration im Liquor etwa 10 - 20 % des Serumspiegels.

Praziquantel erscheint mit 20 % der Serumkonzentration in der Milch von stillenden Müttern.

24 Stunden nach einmaliger Dosis von 50 mg/kg bzw. 32 Stunden nach einer Eintagesbehandlung mit 3 x 20 mg/kg Praziquantel liegt die Konzentration in der Milch unter der Nachweisgrenze von 4 µg/l. Die Substanz unterliegt einem ausgeprägten Eliminationseffekt bei der ersten Leberpassage (first-pass-Effekt).

Die Halbwertszeit des unveränderten Praziquantel beträgt 1 - 2,5 Stunden, die Halbwertszeit von Praziquantel mit seinen Metaboliten (gemessen als Radioaktivität) 4 Stunden.

Praziquantel wird über die Niere ausschließlich in Form von Metaboliten eliminiert. 80 % der Dosis werden innerhalb von 4 Tagen kumulativ ausgeschieden, von diesen 80 % wiederum 80 - 90 % in den ersten 24 Stunden. Hauptmetaboliten sind hydroxylierte Abbauprodukte von Praziquantel (4-Hydroxycyclohexylcarbonyl-Analoga). Die Elimination der hydroxylierten Metaboliten erfolgt zu 60 - 80 % renal, zu 15 - 37 % mit der Galle und zu 6 % über die Sekretion in den Darm.

Zum Erhalt einer ausreichenden Wirksamkeit ist es nötig, dass die Parasiten ausreichend lange einer hinreichenden Wirkstoffkonzentration ausgesetzt sind. Exakte Angaben sind für den Menschen nicht zu machen. Nach einer Abschätzung unter Berücksichtigung tierexperimenteller sowie

humanpharmakokinetischer Befunde wird bei einem Blutspiegel von ca. 0,6 µM/l (= 0,1875 µg/ml) über etwa 4 - 6 (10) Stunden ein therapeutischer Effekt erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur systemischen Toxizität, Gentoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 4000, Magnesiumstearat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Povidon K25, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Umkarton mit Glasflasche/PE-Stopfen
Packung mit 6 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (02 14) 30 - 5 13 48
Fax: (02 14) 2605 - 5 16 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

964.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Mai 1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

01/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig