

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM®
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 500 mg Pyrazinamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chemotherapie (Behandlung) der Tuberkulose (Infektionen mit Mycobacterium tuberculosis, nicht jedoch M. bovis)

Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM wird zusätzlich zu einer antituberkulotisch und resistenzverhindernd wirkenden Kombination verabreicht, um einem möglichen Rezidiv (Rückfall) vorzubeugen.

Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM ist außerdem ein Reservemittel zur Behandlung von Erregerstämmen, die gegen andere Mittel resistent sind.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Tägliche Therapie:

25 (20-30) mg/kg Körpergewicht, minimale Tagesdosis: 1,5 g, maximale Tagesdosis: 2,5 g,

das entspricht bei Patienten mit einem Körpergewicht

unter 50 kg: 1,5 g Pyrazinamid 3 Tabletten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM von 50-75 kg: 2,0 g Pyrazinamid 4 Tabletten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM über 75 kg: 2,5 g Pyrazinamid 5 Tabletten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM

Intermittierende Therapie (nur wenn tägliche Gabe nicht realisierbar):

 $2\times$ wöchentlich je 50 (40-60) mg/kg Körpergewicht,

maximale Tagesdosis: 3,5 g,

das entspricht bei Patienten mit einem Körpergewicht

unter 50 kg: 3,0 g Pyrazinamid 6 Tabletten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM über 50 kg: 3,5 g Pyrazinamid 7 Tabletten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM

nder

 $3 \times$ wöchentlich je 35 (30-40) mg/kg Körpergewicht,

maximale Tagesdosis: 2,5 g,

das entspricht bei Patienten mit einem Körpergewicht

unter 50 kg: 2,0 g Pyrazinamid 4 Tabletten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM über 50 kg: 2,5 g Pyrazinamid 5 Tabletten

Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM

Kinder und Jugendliche

Tägliche Therapie:

35 (30-40) mg/kg Körpergewicht, maximale Tagesdosis: 2,0 g,

Daraus ergibt sich folgende Dosierung für die nachfolgend genannten Altersgruppen (berechnet auf Basis einer mittleren Dosis von 35 mg/KG KG):

Kinder von 6-10 Jahren:

0,75-1,0 g Pyrazinamid 1,5-2 Tabletten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM

Kinder von 11-14 Jahren:

1,25-1,75 g Pyrazinamid 2,5-3,5 Tabletten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM

Jugendliche von 15-18 Jahren:

1,75-2,0 g Pyrazinamid 3,5-4 Tabletten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM

Die höchste Dosis von 40 mg/kg Körpergewicht ist nur zur Behandlung schwerer Tuberkuloseformen (Meningitis) vorgesehen.

Für Kinder unter 6 Jahren ist die Darreichungsform nicht geeignet.

Für Kleinkinder unter 3 Monaten kann aufgrund der ungenügenden Datenlage zurzeit keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Intermittierende Therapie (nur wenn tägliche Gabe nicht realisierbar):

Die intermittierende Einnahme sollte bei Kleinkindern nur bei vitaler Indikation erfolgen.

Die Dosierung beträgt zweimal wöchentlich 50 mg/kg Körpergewicht.

Bei Nierenfunktionsstörungen ist die intermittierende Einnahme des Mittels anzuwenden. Sie gewährleistet therapeutisch ausreichende Wirkstoffkonzentrationen, vermeidet aber gleichzeitig die unerwünschte Wirkstoffanhäufung im Körper.

Bei Dialysepatienten ist ebenfalls eine intermittierende Verabreichung erforderlich. Hierbei sollte das Mittel jeweils 6 Stunden **vor** der Dialyse eingenommen werden.

Zur Dosishöhe in beiden Fällen siehe den Abschnitt über die intermittierende Einnahme

Art der Anwendung

Pyrazinamid wird in Kombination mit anderen Antituberkulosemitteln angewendet.

Die Tabletten Pyrazinamid 500 mg JENA-PHARM werden als Einmalgabe pro Tag nach einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. mit einem Glas Wasser) eingenommen.

Bei Erstbehandlungsfällen wird nach bisherigen Erfahrungen das Pyrazinamid zur Rezidivverhinderung in der Anfangsphase der Therapie eingesetzt. Der gewünschte Zweck (Verhinderung eines Rückfalls) wur-

de dabei mit einer 2-3 monatigen Anwendungsdauer erreicht.

Bei Chronikern und Wiederbehandlungsfällen mit eingeschränkter Empfindlichkeit der Bakterien kann Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM – je nach Ausfall der Empfindlichkeitsprüfung der Bakterien – auch als Kombinationspartner eingesetzt werden, um zu vermeiden, dass Tuberkuloserreger widerstandsfähig gegen Tuberkulosemittel werden. In diesen Fällen ist Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM so lange zu verabreichen, wie ein anderer Kombinationspartner ebenfalls verabreicht würde, d. h. über mehrere Monate hinweg bis zur sicheren bakteriellen Negativierung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- vorhandene schwere Leberfunktionsstörungen, bei akuten Lebererkrankungen (z.B. Hepatitis) sowie bis zu 6 Monaten nach überstandener Hepatitis

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Bei Patienten, die an Gicht leiden, sollte das Mittel nur bei dringender Indikation verordnet werden.
- Bei herabgesetzter Nierenfunktion sollte das Mittel nur in dringenden Fällen verordnet werden. In diesen Fällen ist die intermittierende Applikation durchzuführen (siehe auch Dosierungsanleitung). Vor Beginn der Behandlung sollten Leber- und Nierenfunktion überprüft werden.
- Ein erhöhtes Risiko besteht bei Patienten mit regelmäßigem Alkoholgebrauch bzw. Alkoholmissbrauch.

Vor und während der Behandlung sind regelmäßig alle 3-4 Wochen Leber- und Nierenfunktionsprüfungen durchzuführen. Bei leichter Vorschädigung der Leber und erhöhter Anfälligkeit (z.B. bei gleichzeitigem Alkoholismus) sind Leberfunktionsprüfungen häufiger durchzuführen.

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zu unerwünschten Wechselwirkungen kann es in Kombination mit folgenden Medikamenten kommen:

Acetylsalicylsäure, Ascorbinsäure, jodhaltige Kontrastmittel; Gichtmittel, welche die Ausscheidung von Harnsäure beeinflussen, wie z.B. Probenecid (Harnsäureausscheidung vermindert, Ausscheidung von Probenecid verzögert), blutzuckersenkende Mittel (Blutzuckersenkung beschleunigt). Daher müssen Patienten, die mit blutzuckersenkenden Mitteln bzw. solche, die mit Gichtmitteln behandelt werden, häufiger (engmaschiger) überwacht werden.



Unter der Behandlung mit Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM können folgende Laborwerte beeinflusst werden:

Bestimmung des Bilirubins, Harnsäure, Prothrombinzeit, Serum-Aminotransferasen-Aktivität, Thyroxinspiegel.

Es wurde eine Interferenz von Pyrazinamid mit der Bestimmung des Serumeisens im Ferrochem II-Instrument festgestellt.

Während der Behandlung mit Pyrazinamid sollte man keinen Alkohol zu sich nehmen, da es zum einen verstärkt zur Schädigung der Leber kommen kann und zum anderen das Reaktionsvermögen erheblich beeinträchtigt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM liegen keine hinreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale

Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit ist Vorsicht geboten. Pyrazinamid geht in die Muttermilch über.

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

Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit

Auf unerwartete plötzliche Ereignisse kann dann nicht mehr schnell und gezielt genug reagiert werden.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann sich in starker Rötung und Jucken der gesamten Hautoberfläche äußern. Bei Verdacht auf Überdosierung sollte sofort ein Arzt benachrichtigt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose,

Organsystemklassen (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Störungen des blutbildenden Systems, sideroblastische Anämien, Porphyrie oder Thrombozytopenie beobachtet. Als Folge von Leberparenchymschäden besteht die Möglichkeit einer Verlängerung der Blutgerinnungszeit und einer Verminderung des Fibrinogens
Endokrine Erkrankungen			Beeinträchtigung der Nebennierenrindenfunktion (17-Ketosteroidausscheidung im Harn). Bei hohen Dosierungen (die meist höher als die Standarddosierungen lagen) kann es zu Schwierigkeiten bei der Insulineinstellung von Diabetikern kommen.
Erkrankungen des Nervensystems		zentralnervöse Störungen, wie z.B. Kopfschmerzen, Schwindel, Erregbarkeit und Schlaflosigkeit	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Sodbrennen, Krämpfe im Unterbauch und Gewichtsabnahme		
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminasen im Serum und Störungen der Leberfunktion, weshalb die Leberfunktion während der Pyrazinamid-Therapie in drei- bis vierwöchigem Abstand getestet werden sollte. Bei leichter Vorschädigung der Leber und bei erhöhter Anfälligkeit (z. B. bei gleichzeitigem Alkoholismus) sind die Leberfunktionsprüfungen häufiger durchzuführen.		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Photosensibilisierung (Lichtempfind- lichkeit mit Auftreten von Hauter- scheinungen nach Lichteinwirkung); Patienten unter Pyrazinamid-Thera- pie sollten sich deshalb nicht starker Sonneneinwirkung aussetzen.		Erythema multiforme, Pellagra (eine Vitaminmangelkrankheit, die sich hauptsächlich in Haut- und Schleimhautveränderungen äußert, auch in Durchfällen und psychischen Veränderungen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hyperurikämie (deshalb regelmäßig alle 3-4 Wochen Kontrolle der Harnsäurekonzentration im Blut)	Arthralgien	tubulointerstitielle Nephritis

2 010728-7502

ATC-Code: J04AK01

Pyrazinamid (PZA) besitzt im sauren pH-Bereich eine bakterizide Wirkung, bevorzugt gegen langsam wachsende Tuberkuloseerreger. Die Ruheperiode nach der Entfernung von PZA (sog. "lag-phase") ist nach kurzer (6 Stunden) PZA-Einwirkung deutlich ausgeprägter als bei anderen Antituberkulotika, z. B. Rifampicin.

PZA ist unter Reagenzglasbedingungen kaum oder überhaupt nicht wirksam gegen *Mycobacterium bovis* (die meisten Stämme) und gegen die sogenannten atypischen Mykobakterien. Eine Kreuzresistenz besteht nur mit Morphazinamid, einem Derivat des PZA, sonst zu keinem anderen Antituberkulotikum.

Der Wirkungsmechanismus von PZA gegen die Tuberkuloseerreger ist nicht bekannt. PZA wird intrazellulär (im Bakterium) aufgrund seiner Ähnlichkeit mit Nicotinamid durch die Nicotinsäureamidase in die Pyrazincarbonsäure überführt; die Pyrazincarbonsäure ist, wenn auch in geringerem Ausmaß als das PZA, ebenfalls antimykobakteriell wirksam.

Resistenz von *M.tuberculosis* gegen Pyrazinamid entwickelt sich schnell in vitro und in Patienten, die mit Pyrazinamid allein behandelt werden.

Resistenzsituation

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Die Angaben erlauben nur eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, ob Mikroorganismen gegenüber Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM empfindlich sind oder nicht.

Kategorie	Spezies	
Kategorie I – Üblicherweise emp- findliche Spezies (Resistenzrate in Deutschland durch- weg < 10 %)	Mycobacterium tuberculosis	
Kategorie II – Spezies bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann (Resistenzrate in Deutschland insge- samt oder regional > 10%)	_	
Kategorie III – Natürlicherweise resistente Spezies	Mycobacterium bovis und andere Mykobakterien- arten (MOTT)	

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

PZA wird oral verabreicht und im Magen-Darm-Trakt schnell und vollständig resorbiert. Die erreichten Serumspiegel übersteigen den in vitro ermittelten Hemmwert von 25 mg PZA/I Nährboden, was als die für die Mehrzahl der sogenannten Wildstämme von *M.tuberculosis* zutreffende minimale Hemmkonzentration angenommen wird. Hinzu kommt, dass offensichtlich bei Erreichen eines Blutspiegels von 25 mg PZA/l eine höhere zeitliche Abdeckung ("coverage") des erwünschten Hemmwertes zu erreichen ist, wobei unter zeitlicher Abdeckung der Prozentsatz an Zeit innerhalb von insgesamt 48 Stunden, in dem PZA im Blut vorhanden ist, verstanden wird (ELLARD, Tubercle 50:1969, 144).

Von besonderem Interesse ist es, dass bei einer Einmal-Verabreichung von 1,5 g PZA eindeutig günstigere Blutspiegel erreicht werden als nach der Gabe von 3 mal 0,5 g PZA, was für eine praktische Applikation von Bedeutung ist (ELLARD s.o.).

PZA wird beim Menschen vorwiegend in der Leber durch das mikrosomale p-450-Cytochrom-System zur Pyrazincarbonsäure metabolisiert. Diese wird weiter durch die Xanthinoxidase zur 5-Hydroxy-Pyrazincarbonsäure umgesetzt, dem Endprodukt des PZA-Stoffwechsels, das vollständig über die Nieren ausgeschieden wird. Andere PZA-Metaboliten sind vermutlich von geringerer Bedeutung.

Der Umbau des PZA in die Pyrazincarbonsäure vollzieht sich beim Menschen langsam und zusammen mit der relativ langsamen Nierenausscheidung erklärt dies die ziemlich lange PZA-Halbwertszeit: sie beträgt, z.B. im Vergleich zur Maus (ca. 2 Stunden), 4 bis 17 Stunden mit statistisch signifikanten individuellen Unterschieden.

Für die Praxis relevant ist auch, dass bei einem Teil der Probanden von ELLARD (s. o.) die PZA-Blutspiegelwerte umgekehrt proportional dem Körpergewicht waren. Dies erklärt sich wahrscheinlich daraus, dass der Wassergehalt des Körpers eher dessen Oberfläche als dessen Körpergewicht proportional ist. Von diesem Befund aus liegt es nahe, dass eine absolut lineare Anpassung der zu applizierenden Substanzmenge an eine Körpergewichtsmenge nicht nötig, sogar nicht nützlich ist. Die vereinfachte Dosierungsvorschrift könnte von daher auch pharmakokinetisch gerechtfertigt sein.

Bioverfügbarkeit

PZA wird wahrscheinlich nicht an Serumproteine gebunden. Es scheint aber eine Wechselbeziehung zwischen PZA und Eiweiß vorzuliegen, denn im Reagenzglas wurde festgestellt, dass PZA-haltiges Serum in halbsynthetische Nährböden gegeben einen 60%igen Aktivitätsverlust des PZA aufweist, ohne dass die Ursache für dieses Phänomen festgestellt werden konnte

Über die Diffusion und Penetration des PZA liegen keine einheitlichen Angaben vor. Nach tierexperimentellen Versuchsergebnissen (Kaninchen) konnten in einigen Geweben (Lunge eingeschlossen) PZA-Konzentrationen festgestellt werden, die den Serumwerten entsprachen. Beim Menschen ist eine PZA-Verteilung über alle Gewebe angenommen worden: in der Lunge, der Leber und den Nieren sind Werte bis zu 25 mg PZA/I nachgewiesen worden. Es gibt auch eine gute Penetrationsfähigkeit in periphere Nervenzellen. Überhaupt ist es notwendig festzustellen, dass PZA hervor-

ragend ins Zellinnere der Makrophagen eindringen kann, was eine erhebliche Rolle für die hohe antituberkulotische Wirkung spielt. PZA ist sehr gut liquorgängig, 5 Stunden nach der Gabe konnten im Liquor cerebrospinalis gleiche Konzentrationen gefunden werden wie im Serum.

Da PZA ausschließlich renal ausgeschieden wird, muss bei eingeschränkter Nierenfunktion mit entsprechend geringerer Ausscheidung gerechnet werden. Details hierüber sind jedoch nicht bekannt.

PZA wird bei kontinuierlicher Peritonealdialyse (CAPD) zu 10 % dialysiert (H.B. Steinhauer, K. Stoll, P. Schollmeyer, Pharmacokinetic studies on pyrazinamide in man undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis).

PZA kann auch hämodialysiert werden (Ellard, G.A., Chemotherapy of Tuberculosis for Patients with Renal Impairment, Nephron 64, 169–181 [1993]).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität deuten auf kein Gefährdungspotential für den Menschen hin. PZA erwies sich im Tierexperiment als Mittel von guter Absorption, Toleranz und sehr geringer Toxizität. Die Toxizität ist bedeutend schwächer als bei anderen Antituberkullotika

Eine Dosis von 3,0 g/kg KG war für ungefähr 30% der Mäuse und Ratten letal. Bei Hunden wurden erhebliche Reaktionen mit Zeichen schwerer Lebertoxizität (erhöhte Aminotransferasen-Werte und Ikterus) bei der Applikation von 1,0 g PZA/kg KG beobachtet. Diese Reaktionen traten kurz vor dem Tode der Tiere auf und wurden von einer ausgedehnten Lebernekrose begleitet.

Die orale Dosis bis 1,5 g/kg KG für mehrere Wochen wurde von Mäusen und Ratten gut vertragen. In vielen tierexperimentellen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass bei einer Dosierung von 500 mg/kg KG keine Leberschäden feststellbar waren, auch histologisch nicht.

Aus vielen Untersuchungen geht eindeutig hervor, dass PZA erst bei sehr hoch dosierter Applikation von 1,5-3,0 g/kg KG (von der Tierspecies abhängig) toxisch wirken kann

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke Lactose-Monohydrat Gelatine mikrokristalline Cellulose Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.) Talkum Calciumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.



6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche in Faltschachtel Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel Münchener Straße 15 06796 Brehna

Tel.: 034954/247-0 Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000321.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24. August 2005

10. STAND DER INFORMATION

07.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55 60329 Frankfurt