1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 500 mg Pyrazinamid (PZA).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 33,92 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

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):

2x 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

oder

3x 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 keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Intermittierende Therapie (nur wenn tägliche Gabe nicht realisierbar):

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

Die Dosierung beträgt zweimal wöchentlich 50 mg/kg Körpergewicht.

Bei Nierenfunktionsstörungen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter 30 ml/min 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 4 - 6 Stunden vor oder unmittelbar nach der Dialyse eingenommen werden. Sowohl Pyrazinamid als auch seine Metabolite sind hämodialysierbar.

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

Bei eingeschränkter Leberfunktion
Bei hepatischen Vorerkrankungen, wie einer überstandenen akuten Hepatitis, positivem Antigen-Antikörper-Nachweis für Hepatitis B und C oder Alkoholabusus, kann Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM in normaler Dosierung angewendet werden. Eine einschleichende Dosierung, beginnend mit 500 mg/d Pyrazinamid, welche auf 1500 – 2500 mg/d über 3 – 7 Tage gesteigert wird, sollte in Betracht gezogen werden. Wöchentliche bzw. mehrfach wöchentliche Kontrollen der entsprechenden Laborparameter in den ersten Monaten sind nötig, da ein erhöhtes Risiko von Leberschädigungen besteht (siehe Abschnitt 4.4). Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Für Kinder und Jugendliche mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung vor.

Art der Anwendung

Pyrazinamid wird in Kombination mit anderen Antituberkulosemitteln angewendet.

Die Tabletten 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) wurde dabei mit einer 2 - 3monatigen 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 Tuberkuloseerreger 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 (Child Pugh C), bei akuten Lebererkrankungen (z. B. Hepatitis) sowie bis zu 6 Monaten nach überstandener Hepatitis
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Bei Patienten, die an Gicht leiden, sollte Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM nur bei dringender Indikation verordnet werden.
- Bei herabgesetzter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) sollte PZA 3x wöchentlich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Da es bei der Gabe von PZA bei Dialysepatienten zu einer Akkumulation des Wirkstoffs kommen kann, müssen ggf. Blutspiegelkontrollen erfolgen.
- Es kann während der Therapie mit Pyrazinamid zu Schwierigkeiten bei der Insulineinstellung von Diabetikern kommen, da die Serum-Blutzuckerwerte unter Pyrazinamid sehr instabil sein können.

- Die Hemmung der tubulären Harnsäureausscheidung durch Pyrazinamid kann während der Therapie zu einer Hyperurikämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Diese kann in seltenen Fällen, insbesondere bei entsprechend anfälligen Patienten, zu Arthralgien führen.
  Deshalb sollte die Harnsäurekonzentration im Blut regelmäßig (alle 3 - 4 Wochen) bestimmt werden. Bei sehr hohen Harnsäurewerten im Blut kann eine Behandlung mit Urikosurika, z. B. Benzbromaron, notwendig werden.
- Unter Pyrazinamid-Therapie kann eine Photosensibilisierung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten unter Pyrazinamid-Therapie sollten sich deshalb nicht starker Sonneneinwirkung aussetzen.
- Ein erhöhtes hepatotoxisches Risiko besteht bei Patienten mit regelmäßigem Alkoholgebrauch bzw. Alkoholmissbrauch.

Vor und während der Behandlung sind regelmäßig ca. alle 3 - 4 Wochen Leber- und Nierenfunktionsprüfungen durchzuführen.

Bei Patienten mit bekannten Leberschädigungen bzw. erhöhter Anfälligkeit für Leberschädigungen (z. B. bei gleichzeitigem Alkoholismus) sind, je nach Ausmaß der Schädigungen, wöchentliche bis mehrfach wöchentliche Kontrollen der entsprechenden Laborparameter in den ersten Monaten unverzichtbar, da ein erhöhtes Risiko von Leberschädigungen besteht. In diesen Fällen sollte außerdem eine einschleichende Dosierung von Pyrazinamid erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Liegen die Serumtransaminasewerte bereits vor der Therapie 3-fach über dem Normwert, sollte eine Therapie mit nur einem oder zwei hepatotoxischen Antituberkulotika erwogen werden. Kommt es während der Behandlung zu einer Zunahme der Transaminasewerte > 100 U/l oder Bilirubinkonzentrationen > 2-fach über dem oberen Normwert sollte die Therapie mit Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM unterbrochen bzw. abgebrochen werden.

Als Folge von Leberparenchymschäden, die unter einer Pyrazinamid-Therapie auftreten können, besteht aufgrund einer verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren die Möglichkeit einer Verlängerung der Blutgerinnungszeit.

Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten möglicher Prodromalzeichen einer hepatotoxischen Wirkung (z. B. Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen) unverzüglich den Arzt zu konsultieren.

Bei leichten Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Hautrötung, Juckreiz oder Urtikaria kann nach Unterbrechung der Therapie und Abklingen der Symptome eine weitere Behandlung möglich sein.

Schwerwiegende und manchmal tödliche Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom/toxischer epidermaler Nekrolyse (SJS/TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden in Verbindung mit Pyrazinamid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren allergischen Hautreaktionen mit bullöser Hautablösung (Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse, exfoliative Dermatitis) muss Pyrazinamid sofort und dauerhaft abgesetzt werden und die erforderlichen Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM kann mit folgenden diagnostischen Tests interferieren: Bestimmung des Bilirubins, des Harnsäure- und des Thyroxinspiegels, sowie der Prothrombinzeit, der Serum-Aminotransferasen-Aktivität und des Serumeisens mittels Ferrochem-II-Instrument.

Paradoxe Arzneimittelwirkung
Unter Tuberkulose-Therapie mit Pyrazinamid in Kombination mit anderen Tuberkulosearzneimitteln (insbesondere Isoniazid und Rifampicin) kann es nach initialer Verbesserung der Symptomatik zu einer erneuten Verschlechterung der Symptome kommen. Bei betroffenen Patienten wurde eine klinische oder radiologische Verschlechterung bereits existierender tuberkulöser Läsionen oder die Entwicklung neuer Läsionen nachgewiesen. Eine solche Reaktion wurde innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der Tuberkulose-Therapie beobachtet.
Kulturen sind meist negativ und solche Reaktionen deuten üblicherweise nicht auf ein Therapieversagen hin. Die Ursache dieser paradoxen Arzneimittelwirkung ist weiterhin unklar, jedoch wird eine überschießende Immunreaktion vermutet.

Die paradoxe Arzneimittelwirkung muss von einem Therapieversagen z. B. aufgrund von Resistenzen abgegrenzt werden. Beim Auftreten der paradoxen Arzneimittelwirkung sollte ggf. eine symptomatische Therapie eingeleitet werden. Des Weiteren wird ein Fortführen der geplanten Tuberkulose-Kombinationstherapie empfohlen. Patienten sollen angewiesen werden, bei einer Verschlechterung der Symptomatik unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Die auftretenden Symptome sind meist spezifisch für die betroffenen Gewebe (siehe Abschnitt 4.8).

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM nicht einnehmen.

Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM 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

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

Wirkstoff/Wirkstoffgruppe	Wechselwirkung	Klinische Konsequenz
Analgetika		
Acetylsalicylsäure (ASS)	Indirekte Wechselwirkung: ASS-Dosen ≥ 3000 mg/d fördern die Harnsäureausscheidung, ASS-Dosen von 75 – 2000 mg/d hemmen	Engmaschiges Monitoring des Harnsäurespiegels

	die Harnsäureausscheidung wie auch Pyrazinamid (siehe 4.4), d. h. vermehrte Hemmung der Harnsäureausscheidung möglich	
Antidiabetika		
Antidiabetika	Indirekte Beeinflussung der Antidiabetika-Wirkung: Pyrazinamid beschleunigt Blutzuckersenkung und führt zu schwankenden Blutzuckerwerten	Monitoring des Blutglucosespiegels
Immunsuppressiva		
Ciclosporin	Ciclosporin-Serumspiegel sinkt, Immunsuppressiver Effekt vermindert	Engmaschiges Monitoring des Ciclosporin-Serumspiegels
Tuberkulostatika		
Rifampicin	Rifampicin und Pyrazinamid: Hepatotoxizität erhöht, Rifampicin: Plasmaclearance erhöht, AUC sinkt	Leberfunktionstests vor und während der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4); keine Dosisanpassung von Rifampicin oder Pyrazinamid erforderlich
Urikosurika		
Probenecid	Harnsäureausscheidung sinkt, Elimination vermindert	Engmaschiges Monitoring des Harnsäurespiegels
Virostatika		
Zidovudin	Pyrazinamid: Serumspiegel herabgesetzt, Wirkung vermindert	Engmaschige Kontrolle des Pyrazinamid-Serumspiegels

Weitere Wechselwirkungen:
Pyrazinamid kann antagonistisch auf Arzneimittel mit urikosurischen Eigenschaften wie z. B. Ascorbinsäure und Kontrastmittel wirken. Engmaschige Kontrollen sind hier empfohlen.

Während der Behandlung mit Pyrazinamid sollte kein Alkohol eingenommen werden und es ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung potentiell leberschädigender Medikamente, da das Risiko einer Hepatotoxizität in beiden Fällen erhöht ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
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).

Stillzeit
Während der Therapie mit Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM kann gestillt werden, da die mit der Milch durch den Säugling aufgenommenen Konzentrationen zu gering sind, um beim Säugling unerwünschte Wirkungen zu erzeugen.

Fertilität
Es liegen keine Daten über die Beeinflussung der Fortpflanzungsfähigkeit beim Menschen zu Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM vor.

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sollte dennoch nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Systemorganklassen (MedDRA)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Selten (≥1/10 000, <1/1 000)	Sehr selten (<1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Störungen des blutbildenden Systems, sideroblastische Anämie, Thrombozytopenie	

Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		
Endokrine Erkrankungen			Beeinträchtigung der Nebennierenrindenfunktion (17-Ketosteroidausscheidung im Harn)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)		Gichtanfälle, Porphyrie, Pellagra	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Erregbarkeit, Schlaflosigkeit		
Gefäßerkrankungen			Hypertonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Sodbrennen, Krämpfe im Unterbauch, Gewichtsabnahme			
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminasen im Serum und Störungen der Leberfunktion	Schwere Hepatotoxizität		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4)	Histamin-bedingter Flush	Erythema multiforme	Schwere Hautreaktionen wie Stevens- Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) und Arzneimittelwirk ung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)[1)]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Tubulo-interstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Paradoxe Arzneimittelwirkung[2)] (siehe Abschnitt 4.4)			

[1)] im Rahmen einer antituberkulösen Kombinationstherapie von Pyrazinamid und anderen Mitteln, Vorsicht ist bei der Bestimmung der ursächlichen(n) Substanz(n) geboten.
[2)] Die Inzidenz der paradoxen Arzneimittelwirkung kann insbesondere bei HIV-infizierten Patienten noch höher sein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Paradoxe Arzneimittelwirkung

Die paradoxe Arzneimittelwirkung ist gekennzeichnet durch eine klinische oder radiologische Verschlechterung vorbestehender tuberkulöser Läsionen oder die Entwicklung neuer Anzeichen nach anfänglicher Besserung der Tuberkulose unter angemessener antituberkulöser Therapie, diagnostiziert nach Ausschluss von Sekundärinfektionen, Nebenwirkungen der Tuberkulosearzneimittel sowie eines Rückfalls aufgrund schlechter Therapieadhärenz oder Medikamentenresistenz. Eine solche Reaktion wurde innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der Tuberkulose-Therapie beobachtet.
Die auftretenden Symptome sind meist spezifisch für die betroffenen Gewebe. Mögliche Anzeichen sind Husten, Fieber, Müdigkeit, Atemlosigkeit, Kopfschmerzen, Appetitmangel, Gewichtsverlust oder Schwäche (siehe Abschnitt 4.4).

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Spezifische Symptome einer Pyrazinamid-Intoxikation sind nicht bekannt. Es gibt Berichte über akute Leberschädigungen und Hyperurikämien. Zudem können die bekannten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) in verstärkter Form auftreten.
In einer Studie wurde unmittelbar nach Einnahme von 4 g Pyrazinamid ein starker Flush (starke Rötung und Jucken an der gesamten Hautoberfläche) beobachtet, der jedoch ohne Folgeerscheinungen nach Stunden völlig verschwand.

Im Notfall sind alle erforderlichen intensivmedizinischen Maßnahmen einschließlich Magenspülung angezeigt. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Pyrazinamid und seine Metaboliten sind hämodialysierbar (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel zur Behandlung der Tuberkulose
ATC-Code: J04AK01

Wirkmechanismus

Pyrazinamid wirkt im sauren pH-Bereich bakterizid und sterilisierend gegen *M. tuberculosis, M. africanum* und *M. microti*. Es ist besonders effektiv bei langsam-proliferierenden intrazellulären Erregern und zeigt einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt. *In-vitro* ist PZA unwirksam gegen die meisten *M. bovis*-Stämme und nichttuberkulöse Mykobakterien (z. B. *M. kansasii*, *M. smegmatis*, *M. avium*). Eine Kreuzresistenz besteht zu Morphazinamid, einem Derivat von Pyrazinamid, aber nicht zu anderen Antituberkulotika.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Pyrazinamid ist nicht bekannt. PZA wird intrazellulär (im Bakterium) aufgrund seiner Ähnlichkeit mit Nicotinamid durch die Nicotinsäureamidase (auch Pyrazinamidase genannt) in die Pyrazincarbonsäure überführt, die antimykobakteriell wirksam ist. Ein mögliches Target der Pyrazincarbonsäure ist das ribosomale Protein S1 (RpsA), welches bei der *trans*- Translation eine Rolle spielt.

Resistenzmechanismen

Die erworbene Resistenz empfindlicher Erreger aus klinischen Isolaten wird in > 80 % der Fälle durch Mutationen im *pncA*-Gen oder seiner Promotorregion verursacht. Dieses Gen codiert für das Enzym Pyrazinamidase, welches Pyrazinamid in seine aktive, bakterizide Form Pyrazincarbonsäure umwandelt. Durch die Mutationen im *pncA*-Gen oder seiner Promotorregion kann dieser Prozess in den Bakterien nicht mehr ablaufen.
Vereinzelt wurden auch Mutationen im *rpsA*-Gen nachgewiesen. Dieses Gen codiert für das ribosomale Protein S1, ein mögliches Target der Pyrazincarbonsäure. Bei resistenten Stämmen mit unverändertem *pncA*- und *rpsA*-Gen ist der zugrundeliegende Mechanismus der Resistenz bisher unbekannt.

Resistenzsituation

Die Prävalenz der erworbenen Resistenzen für die Erreger *M. tuberculosis*, *M. africanum* und *M. microti* aus dem Mycobacterium tuberculosis-Komplex gegenüber Pyrazinamid variiert örtlich und im Verlauf der Zeit.
Basierend auf den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz gibt das Robert-Koch-Institut für Deutschland Resistenzraten von PZA von 3,5 % zuletzt im Jahr 2021 an. Dies bedeutet, dass die obengenannten Erreger der Tuberkuloseerkrankung üblicherweise empfindlich gegenüber Pyrazinamid sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
PZA wird oral verabreicht und im Magen-Darm-Trakt schnell und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen (etwa 33 µg/ml nach Gabe von 1,5 g PZA und etwa 65 µg/ml nach Gabe von 3 g PZA) werden nach 1 - 3 Stunden erreicht.
Durch Einmalgabe von 1,5 g PZA/d werden wirksamere Serumspiegel erreicht als nach 3 Dosen 0,5 g PZA/d.

Verteilung
PZA ist gut gewebe- und liquorgängig. Wirksame Konzentrationen wurden sowohl in der Leber, Niere und Lunge, als auch in Makrophagen, Liquor cerebrospinalis und peripheren Nervenzellen nachgewiesen.
Pyrazinamid wird *in-vitro* zu 15 % an alpha-1-Acid Glycoprotein und zu 40 % an Albumin und Gesamtplasma gebunden. *In-vivo* Daten liegen nicht vor.

Biotransformation
PZA wird durch eine mikrosomale Deaminase zu Pyrazincarbonsäure umgewandelt und dann durch die Xanthinoxidase zu 5-Hydroxypyrazincarbonsäure hydroxyliert. 5-Hydroxypyrazincarbonsäure sowie zahlreiche andere Metabolite werden renal ausgeschieden.

Elimination
Etwa 4 % werden unverändert als PZA, 36 % als Pyrazinamidcarbonsäure und der Rest in Form von anderen Metaboliten renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 9 - 10 Stunden bei normaler Nierenfunktion.

Linearität
PZA Serumkonzentrationen sind direkt proportional zur Dosis im Bereich von 0,5 bis 3 g.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination von Pyrazinamid verlangsamt ($t_{1/2}$ ca. 26 Stunden) und die Serumkonzentration erhöht. Die eingeschränkte Ausscheidung von Pyrazincarbonsäure kann zur Harnsäure-Retention und damit zu einem erhöhten Arthralgie-Risiko führen.
Über Hämodialyse sind Pyrazinamid und seine Metaboliten gut dialysierbar. Zwischen 31,5 % und 45 % der eingenommenen PZA-Menge werden durch Hämodialyse entfernt. Die Elimination von Pyrazinamid durch kontinuierliche Peritonealdialyse (CAPD) ist

hingegen mit 10-12 % mäßig.
Dialysepatienten sollten Pyrazinamid 4 - 6 Stunden vor oder unmittelbar nach der Dialyse einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden eine verminderte Clearance und somit eine verlängerte Halbwertszeit von PZA, sowie ein 3-fach erhöhter AUC-Wert und eine Verdopplung der Halbwertszeit für Pyrazincarbonsäure beobachtet.

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.

Orale Dosen bis 1,5 g/kg Körpergewicht wurden von Mäusen und Ratten über mehrere Wochen gut vertragen. Eine Dosis von 3,0 g PZA/kg Körpergewicht war für 30 % der Mäuse und Ratten letal. Bei Hunden trat eine schwere Lebertoxizität (erhöhte Aminotransferasen-Werte, Ikterus und Lebernekrosen) bei der Applikation von 1,0 g PZA/kg Körpergewicht auf.

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

24.08.2005

10. STAND DER INFORMATION

05/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.