



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: 33,92 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißerunde 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, positiver Antigen-Antikörper-Nachweis für Hepatitis B und C oder ein 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, 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 Pyrazinamid 500 mg JENAPHARM 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.
- 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.

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.

Dieses Arzneimittel 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 die Harnsäureausscheidung wie auch Pyrazinamid (siehe 4.4), d.h. vermehrte Hemmung der Harnsäureausscheidung möglich	Engmaschiges Monitoring des Harnsäurespiegels
Antidiabetika		
Antidiabetika	Indirekte Beeinflussung der Antidiabetika-Wirkung: Pyrazinamid beschleunigt Blut-	Monitoring des Blutglucosespiegels



	zuckersenkung und führt zu schwankenden Blutzuckerwerten	
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 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

Organsystemklassen (Med-DRA)	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, 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 Unterhautzellgewebes	Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4)	Histamin-bedingter Flush	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Tubulo-interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Paradoxe Arzneimittelwirkung* (siehe Abschnitt 4.4)		

* 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: Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose

ATC-Code: J04AK01

Pyrazinamid (PZA) besitzt im sauren pH-Bereich eine bakterizide Wirkung, bevorzugt gegen langsam wachsende Tuberkulose-Erreger. 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 Pyrazincarbonensäure überführt; die Pyrazincarbonensäure 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 empfindliche Spezies (Resistenzrate in Deutschland durchweg < 10 %)	Mycobacterium tuberculosis
Kategorie II - Spezies bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann (Resistenzrate in Deutschland insgesamt oder regional > 10 %)	_____
Kategorie III - Natürlicherweise resistente Spezies	Mycobacterium bovis und andere Mykobakterienarten (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/l 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 3mal 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 P450-Cytochrom-System zur Pyrazincarbonensäure metabolisiert. Diese wird weiter durch die Xanthinoxidase zur 5-Hydroxy-Pyrazincarbonensäure 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 Pyrazincarbonensäure 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/l nachgewiesen worden. Es gibt auch eine gute Penetrationsfähigkeit in periphere Nervenzellen. Überhaupt ist es notwendig festzustellen, dass PZA hervorragend 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 Antituberkulotika.

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 Tierspezies 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

24.08.2005

10. STAND DER INFORMATION

08/2021



11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.