

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Pyrazinamide CF 500 mg , tabletten	RVG 50772	
500 mg pyrazinamide per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pyrazinamide CF 500 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pyrazinamide CF 500 mg tabletten bevatten per tablet 500 mg pyrazinamide.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 Lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte tot gebroken witte, ronde tablet met een diameter van 13 mm met aan één zijde een breukgleuf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van infecties van *Mycobacterium tuberculosis* in combinatie met andere tuberculosemiddelen.
Rekening dient te worden gehouden met de nationale en WHO richtlijnen voor het juiste gebruik van antituberculose middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bij tuberculose:

Volwassenen:

Initiële behandeling:

- 30 mg/kg lichaamsgewicht per dag, zo mogelijk in één dosis, maximaal 2 g per dag gedurende 2 maanden

Intermitterende behandeling:

- 30-40 mg/kg lichaamsgewicht, 3x per week.

Kinderen:

25-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag, zo mogelijk in één dosis, maximaal 1,5 g per dag.

Bij tuberculeuze meningitis:

Initiële behandeling:

- 50 mg/kg lichaamsgewicht per dag, zo mogelijk in één dosis, maximaal 2 g per dag gedurende 2 maanden

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: NB080041	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Pyrazinamide CF 500 mg , tabletten	RVG 50772	
500 mg pyrazinamide per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Intermitterende behandeling:

- 30-40 mg/kg lichaamsgewicht, 3x per week.

In geval van resistentie tegen één van de componenten van de therapie kan een afwijkende behandelingsduur gelden, zie daarvoor en overige informatie, de officiële nationale richtlijnen.

De inname van pyrazinamide is niet afhankelijk van voeding. Pyrazinamide CF 500 mg kan op nuchtere maag, dan wel tijdens de maaltijd worden ingenomen.

Gebruik bij kinderen:

Pyrazinamide CF 500 mg wordt niet aanbevolen bij kinderen onder de 6 jaar wegens risico op aspiratie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Ouderen:

Geen speciaal doseringsschema is noodzakelijk, maar met gelijktijdige lever- en/of nierinsufficiëntie dient rekening gehouden te worden. Toediening van pyridoxine (vitamine B6) kan nuttig zijn.

Leverinsufficiëntie:

Pyrazinamide dient met voorzichtigheid en onder strikt medisch toezicht gebruikt te worden bij verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Pyrazinamide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelengeïnduceerde hepatitis en bij patiënten met acute leverziekten (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Nierinsufficiëntie:

Pyrazinamide dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met gematigde nierinsufficiëntie (creatinineklaring 25-60 ml/min, zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Pyrazinamide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <25 ml/min, zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Duur van de behandeling:

In standaard eerstelijnsbehandeling van Mycobacterium tuberculosis, wordt pyrazinamide in de eerste 2 maanden van therapie gebruikt in combinatie met 2 of 3 andere middelen. De duur van behandeling is afhankelijk van het gekozen regime, de klinische en radiografische respons van de patiënt, kweekresultaten en gevoeligheidstesten van Mycobacterium tuberculosis isolaten van de patiënt of de verdachte bron.

Indien therapie wordt onderbroken dient het behandelingschema verlegd te worden naar latere datum afhankelijk van onder andere de duur van onderbreking, de timing in de behandeling (vroeg of laat) en de toestand van de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Pyrazinamide CF 500 mg is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één of meerdere van de hulpstoffen
- Leverfunctiestoornis en/of leverziekte
- Acute jicht (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)
- Porfyrie

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: NB080041	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Pyrazinamide CF 500 mg , tabletten	RVG 50772	
500 mg pyrazinamide per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

- Ernstige renale insufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min)(zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pyrazinamide wordt gemetaboliseerd in de lever.

De leverfunctie dient vóór aanvang en regelmatig gedurende de behandeling te worden bepaald.

Een leverfunctiestoornis kan zich ontwikkelen in de eerste weken en wordt meestal genormaliseerd in de derde maand van de behandeling met pyrazinamide. De behandeling dient gestopt te worden als de bovengrens van normale waarden 5 keer wordt overtroffen. Bij tekenen van hepatocellulaire beschadiging moet de behandeling gestopt worden. Bij prodromale symptomen van hepatitis (vermoeidheid, malaise, anorexie, misselijkheid, braken) moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden. Pyrazinamide wordt gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornis en/of leverziekte (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Bij een chronische leverziekte, zoals chronische alcoholisme, dient de behandeling met pyrazinamide overwogen te worden.

Het wordt aangeraden vóór en tijdens de therapie elke 2-4 weken s-ASAT (SGOT-), s-ALAT (SGPT-) en serumurinezuurspiegels te laten bepalen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met verminderde nierfunctie, omdat pyrazinamide hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden.

Bij patiënten met renale insufficiëntie moet de dosering worden verminderd of moet het gebruik van het middel worden vermeden.

Oppassen met het gebruik bij patiënten met hyperuricemia of jicht in de anamnese. Pyrazinamide verhoogt de serumurinezuurspiegels door remming van de renale uraatexcretie en kan daardoor bij deze patiënten een jicht aanval uitlokken.

Terughoudendheid met het gebruik is geboden bij diabetes mellitus, aangezien pyrazinamide de bloedsuikerspiegel kan verlagen en daardoor de diabetes ontregeld kan raken.

Pyrazinamide is niet aanbevolen voor kinderen onder 6 jaar wegens risico op aspiratie (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Patiënten dienen zich te onthouden van alcohol als ze behandeld worden met Pyrazinamide CF 500 mg.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebruik van de volgende geneesmiddelen gelijktijdig met Pyrazinamide CF 500 mg vereisen voorzorgen bij gebruik door het monitoren van specifieke parameters of door klinische bewaking:

- probenecide
- sulfinpyrazon.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: NB080041	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Pyrazinamide CF 500 mg , tabletten	RVG 50772	
500 mg pyrazinamide per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Het risico van het niet behandelen van tuberculose tijdens de zwangerschap is voor moeder en kind groter dan het risico op schadelijke effecten bij gebruik van het middel.

Over het gebruik van pyrazinamide in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen, echter de zeer beperkte beschikbare gegevens geven geen aanwijzingen voor schadelijke effecten voor het kind. Beperkt dierexperimenteel onderzoek geeft ook geen aanwijzingen voor teratogeniteit. Gezien de beperkte informatie dient pyrazinamide alleen gebruikt te worden tijdens de zwangerschap indien strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Pyrazinamide wordt in beperkte mate uitgescheiden in de moedermelk. Gezien de beperkte gedocumenteerde informatie over het gebruik van pyrazinamide tijdens de borstvoeding, wordt het gebruik van pyrazinamide tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden tenzij strikt noodzakelijk.

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

Er zijn tot nu toe geen gegevens bekend over de invloed van dit middel op het reactie- en concentratievermogen.

Een beïnvloeding van deze functies door dit middel valt echter niet te verwachten.

4.8 Bijwerkingen

De volgende aanduiding van de frequentie wordt gebruikt om de bijwerkingen weer te geven:

Zeer vaak:	≥ 1/10
Vaak:	≥ 1/100 tot < 1/10
Soms:	≥ 1/1.000 tot < 1/100
Zelden:	≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
Zeer zelden:	< 1/10.000
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie, sideroblastische anemie, purpura, splenomegalie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: hyperurikemie, jicht (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, anorexie, buikpijn

Lever- en galaandoeningen

Vaak: hypertransaminasemie* (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), porfyrie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties)

Zelden: hepatotoxiciteit, hepatomegalie, geelzucht

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: NB080041	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Pyrazinamide CF 500 mg , tabletten	RVG 50772	
500 mg pyrazinamide per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: interstitiële nefritis, dysurie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: overgevoeligheidsreacties, zoals milde artralgie en myalgie

Zelden: overgevoeligheidsreacties, zoals huiduitslag, fotosensibiliteit, urticaria, pruritus, koorts, acne.

* matig en voorbijgaand gedurende de vroege fase van behandeling

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Er zijn tot nu toe geen gevallen van acute overdosering gemeld.

Symptomen

Bij hoge dosering bestaat de kans op ernstige leverbeschadiging met fulminante hepatitis.

Behandeling

Behandeling bij overdosering met pyrazinamide bestaat uit maagspoelen (binnen 1 tot 2 uur na inname) en algemeen ondersteunende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep

middelen tegen tuberculose

ATC-code: J 04 AK 01

Werkingsmechanisme

Pyrazinamide heeft een bacteriostatische of bactericide werking op *Mycobacterium tuberculosis*, afhankelijk van de concentratie die bereikt wordt op de infectieplaats en de gevoeligheid van de stam die de infectie veroorzaakt.

Pyrazinamide is alleen werkzaam in zuur milieu (pH 5-6) o.a. aanwezig intracellulair, maar niet bij een neutrale pH.

Voor de bactericide werking is een enzym pyrazinamidase vereist. Dit enzym zet intrabacterieel pyrazinamide om in het actieve pyrazinamidezuur. De gevoeligheid van een stam van *Mycobacterium tuberculosis* t.o.v. pyrazinamide varieert met de activiteit van dit enzym. Minimaal remmende concentraties (MRC) in vitro bedragen bij een zure pH 20 µg/ml.

Pyrazinamide is niet werkzaam tegen *Mycobacterium bovis* en atypische myco-bacteriën (*M. fortuitum*, *M. serofulaceum*, *M. xenopi*, *M. kansasii* en *M. avium*) en andere micro-organismen.

Resistentiemechanismen

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: NB080041	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Pyrazinamide CF 500 mg , tabletten	RVG 50772	
500 mg pyrazinamide per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Resistentie voor pyrazinamide treedt snel op (6-8 weken) als het wordt gebruikt als monotherapie voor de behandeling van tuberculose. Kruisresistentie voor andere tuberculostatica is niet waargenomen. Het preciese werkingsmechanisme van pyrazinamide is tot nu toe niet bekend.

Gevoeligheid

De prevalentie van resistentie voor pyrazinamide kan geografisch en in de tijd verschillen. Lokale informatie omtrent resistentie dient van een deskundige te worden ingewonnen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pyrazinamide wordt na orale toediening vrijwel volledig geabsorbeerd. Eén tot 2 uur na orale toediening in gezonde vrijwilligers worden gemiddelde pyrazinamide C_{max} waarden waargenomen van ca. 10 µg/ml. De absorptie wordt niet beïnvloed door gelijktijdige voedselinname.

Verdeling

Pyrazinamide wordt uitgebreid over de verschillende lichaamsweefsels en vloeistoffen verdeeld en passeert de bloed-liquorbarrière. Een volume van de distributie wordt gerapporteerd van 0.57-0.84 l/kg. De spiegels in cerebrosпинаal vloeistof zijn binnen 5 uur na orale toediening ongeveer gelijk aan de plasmaconcentraties en hierdoor is pyrazinamide geschikt voor de behandeling van tuberculeuze meningitis. Ongeveer 50% van pyrazinamide is gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Pyrazinamide wordt voornamelijk in de lever omgezet door hydrolyse tot zijn belangrijkste actieve metaboliet pyrazinezuur wat vervolgens wordt gehydroxyleerd tot 5-hydroxypyrazinezuur.

Uitscheiding

Binnen 24 uur wordt ongeveer 70% van de ingenomen dosis uitgescheiden in de urine: 4-14% in onveranderde vorm en 30-40% als pyrazinezuur en voor het overige als 5-hydroxypyrazinemide en 5-hydroxypyrazinezuur.

Pyrazinamide wordt in geringe concentraties uitgescheiden in de moedermelk.

De eliminatiehalfwaardetijd van pyrazinamide is ongeveer 10 uur en dat van de actieve metaboliet pyrazinezuur ongeveer 10-20 uur.

Speciale patiëntenpopulaties

Nierinsufficiëntie

Pyrazinamide wordt uit het bloed geëlimineerd door hemolyse, voornamelijk in de vorm van de actieve metaboliet pyrazinezuur. Patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen beter gereduceerde doses voorgeschreven krijgen. Een single-dose studie bij hemodialyse patiënten vergeleken met gezonde mensen lieten een ongeveer tweemaal zo grote toename zien in pyrazinamide AUC en een vijfmaal zo grote toename in de AUC van pyrazinezuur. De halfwaardetijd van pyrazinamide en pyrazinezuur werden geschat op 26 en 22 uur.

Leverinsufficiëntie

Patiënten met cirrotische leverinsufficiëntie vertonen een reductie (40%) van de pyrazinamideklaring en een verlenging van de halfwaardetijd. De AUC (oppervlak onder de curve) van pyrazinezuur (de belangrijkste metaboliet) is drievoudig toegenomen (zie ook rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: NB080041	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Pyrazinamide CF 500 mg , tabletten	RVG 50772	
500 mg pyrazinamide per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

voorzorgen bij gebruik). De halfwaardetijd van pyrazinamide en pyrazinezuur namen toe met ongeveer 60% en 100%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aardappelzetmeel, polyvidon (E1201), natriumcarboxymethylzetmeel, talk (E553b), colloïdaal watervrij silica (E551), magnesiumstearaat (E470b), gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon à 30, 50, 100, 200, 250, 300 en 500 tabletten.

Blister à 10 tabletten verpakt in veelvouden van 10 tabletten.

EAV (eenheidsafleveringsverpakking) à 50 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: NB080041	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Pyrazinamide CF 500 mg , tabletten	RVG 50772	
500 mg pyrazinamide per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

RVG 50772

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

30 september 1992

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.5: 17 juni 2011

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2011	Authorisation	Disk: NB080041	Rev. 5.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------