# Tebrazid

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

**1 DENOMINATION DU MEDICAMENT**
Tebrazid 500 mg comprimés.
**2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**
Pyrazinamide 500 mg.
Excipient à effet notoire : sodium (voir rubrique 4.4)
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
**3 FORME PHARMACEUTIQUE**
Comprimés.
Comprimé blanc, rond, biconvexe, sans barre de cassure.
**4 DONNEES CLINIQUES**

## 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la tuberculose pulmonaire, de préférence associé à un ou plusieurs autres tuberculostatiques.
Proposé comme traitement de la tuberculose méningée, compte tenu de la diffusion du pyrazinamide dans le liquide céphalorachidien (voir rubrique 5.2).
Tebrazid est indiqué chez les adultes et les enfants.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
*Adultes :* Dose comprise entre 20 et 35 mg/kg /jour, répartie sur 3 à 4 prises. Ne pas administrer plus de 3 grammes par jour.
*Population pédiatrique*
*Enfants :* Dose de 35 (30-40) mg/kg/jour, en l'absence de thérapie alternative satisfaisante.
Mode d'administration
Voie orale.
L'utilisation de ce tuberculostatique est envisagée en cas de résistance par rapport à la triade classique (isoniazide - rifampicine - éthambutol) ou lorsque l'utilisation des tuberculostatiques de premier choix est contre-indiquée pour une raison quelconque.
Le pyrazinamide est aussi parfois recommandé au cours des deux premiers mois de traitement avec d'autres tuberculostatiques dans le but de réduire la durée du traitement, qui est habituellement comprise entre 9 et 12 mois.

## 4.3 Contre-indications

- Grossesse ou suspicion de grossesse ;
- Insuffisance hépatique ;
- Hyperuricémie ou insuffisance rénale (en raison de l'effet inhibiteur du pyrazinamide sur l'excrétion de l'acide urique) ;
- Goutte ou antécédents de goutte ;
- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à des substances apparentées telles que l'isoniazide, l'éthionamide et la niacine.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le pyrazinamide ne doit être utilisé que si une surveillance clinique et biologique régulière est possible.
Le traitement ne sera entrepris qu'après la réalisation d'un bilan initial (bilan hépatique et rénal, dosage de l'acide urique), afin d'exclure toute insuffisance hépatique ou rénale et toute hyperuricémie. La fonction rénale et les taux d'acide urique doivent être contrôlés tous les mois.
La fonction hépatique doit être contrôlée tous les 8 jours au cours des premières semaines du traitement, puis tous les 15 jours.
En raison du risque d'hépatotoxicité, une surveillance périodique des transaminases est recommandée.
La lecture et l'interprétation des bandelettes réactives (type Acetest) pour la recherche d'une cétonurie ne sont pas possibles chez les patients traités par pyrazinamide.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par tablette, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

*Interactions souhaitées*
Le pyrazinamide est associé à la thérapie initiale (isoniazide, rifampicine, éthambutol ou streptomycine) afin d'obtenir un traitement efficace contre les bacilles résistants.
L'association du pyrazinamide avec les tuberculostatiques classiques pendant les 2 premiers mois du traitement permet d'obtenir une négativation plus rapide des expectorations et ainsi de réduire la durée globale du traitement.
*Interactions indésirables*
Antagonisme avec le sulfinpyrazone.
Administrés en association avec le pyrazinamide, l'éthionamide et la rifampicine peuvent provoquer une hépatotoxicité. Il est conseillé d'effectuer des tests de la fonction hépatique chez les patients atteints d'affections hépatiques ou de diabète.
Lorsqu'il est administré en concomitance avec le pyrazinamide, le probénécide peut induire une augmentation de la concentration sanguine d'acide urique, ce qui peut entraîner une aggravation des symptômes de goutte.
L'activité du pyrazinamide peut diminuer en cas d'administration concomitante de zidovudine.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du pyrazinamide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Tebrazid n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
Allaitement
Le pyrazinamide est excrété dans le lait maternel. Tebrazid ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité
Aucune donnée disponible.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, ces fonctions ne devraient pas être influencées par la prise de ce médicament.

## 4.8 Effets indésirables

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
*Affections hématologiques et du système lymphatique*
Fréquence indéterminée : anémie, agranulocytose, éosinophilie, leucocytose, neutropénie, pancytopénie, thrombocytopénie et purpura thrombocytopénique.
*Troubles du métabolisme et de la nutrition*
Le traitement doit être arrêté en cas d'hyperuricémie sévère. L'induction d'une hyperuricémie par le pyrazinamide est liée à la dose. Le pyrazinamide induit fréquemment une hyperuricémie. Ces symptômes sont liés à la dose. L'hyperuricémie est moins fréquente et moins sévère aux posologies recommandées.
Fréquent : anorexie
Très rare : hypocalcémie.
Fréquence indéterminée : augmentation des symptômes de porphyrie et de porphyrie intermittente aiguë.
*Affections psychiatriques*
Très rare : hallucinations, cauchemars, psychose.
*Affections du système nerveux*
Très rare : convulsions, confusion, encéphalopathie, neuropathie périphérique, sensation vertigineuse, insomnie.
*Affections oculaires*
Très rare : hémorragie rétinienne.
*Affections cardiaques*
Très rare : palpitations .
*Affections vasculaires*
Très rare : hypotension.
*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*
Très rare : douleur pharyngolaryngée.
*Affections gastro-intestinales*
Fréquent : nausée légère.
Peu fréquent : vomissements.
Très rare : ascite, ulcère gastrique, hémorragie gastrique, douleurs abdominales et bulles linguales.
*Affections hépatobiliaires*
Fréquent : l'hépatite, l'insuffisance hépatique et l'hépatotoxicité sont souvent associées au pyrazinamide et sont liés à la dose. On peut observer des hépatites biologiques et éventuellement cliniques à des doses d'environ 3 g/jour (50 mg/kg/jour). Pour cette raison, un dosage périodique des transaminases s'impose. Une augmentation des transaminases supérieure à 3 fois les valeurs normales nécessite l'arrêt du traitement si, dans le cadre d'une administration de courte durée, les transaminases augmentent lors de deux dosages consécutifs ou dans le cadre d'une administration à long terme. Il s'est avéré possible de réduire la dose à 1,5 à 2 g/jour (30 mg/kg/jour) - dose minimale efficace, en-deçà de laquelle on ne devrait certainement pas aller - ce qui permet d'améliorer la tolérance.
*Affections de la peau et du tissu sous-cutané*
Très rare : les effets suivants ont été rarement à très rarement rapportés : rash, dermatite, érythème, acné, réactions de photosensibilité, démangeaisons, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson et gonflement du visage.
*Affections musculo-squelettiques et systémiques*
Fréquent : arthralgie ; cet effet indésirable est dose-dépendant, il est moins fréquent et moins grave aux posologies recommandées. La prescription d'un inhibiteur de la synthèse d'acide urique, tel que l'allopurinol, permet de prévenir les crises de goutte. Néanmoins, en cas d'hyperuricémie sévère et/ou d'arthralgie, le traitement doit être arrêté.
Très rare : myopathie.
*Affections du rein et des voies urinaires*
Rare : dysurie et néphrite interstitielle.
Très rare : insuffisance rénale, défaillance rénale, hématurie. Ces symptômes sont également liés à la dose. Ils sont moins fréquents et moins graves aux doses recommandées. La prescription d'un inhibiteur de la synthèse d'acide urique, comme l'allopurinol, permet de prévenir les crises de goutte. Néanmoins, le traitement doit être interrompu en cas d'hyperuricémie sévère et/ou d'arthralgie.
*Affections gravidiques, puerpérales et périnatales*
Très rare : restriction de croissance fœtale.
*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*
Rare : fièvre.
Très rare : œdème.
*Investigations*
Peu fréquent : transaminases augmentées.
Très rare : augmentation de la bilirubine, de l'aspartate aminotransférase, de l'hormone parathyroïdienne, de l'acide urique ou des globules blancs, diminution de la numération plaquettaire et de la prothrombine.
Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, site internet : 'www.afmps.be', e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

## 4.9 Surdosage

Très peu de cas de surdosage aigu ont été rapportés. A fortes doses, il existe un risque de lésions hépatiques sévères avec une hépatite fulminante. Adopter les mesures habituelles lors de l'ingestion de substances nocives (lavage d'estomac, vomissements, …).

# 5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antituberculeux ; code ATC : J04AK01
Mécanisme d'action
Le pyrazinamide est un analogue de la pyrazine du nicotinamide. Aux doses suggérées, le pyrazinamide exerce un effet bactéricide sur le bacille tuberculeux intracellulaire *in vivo*.
Effets pharmacodynamiques
*Spectre*
La concentration minimale inhibitrice (CMI) généralement observée, *in vitro* et en milieu acide, est de 20 µg/ml. Seul *Mycobacterium tuberculosis* est sensible au pyrazinamide. Néanmoins, une résistance peut survenir après 6 à 8 semaines lorsque le pyrazinamide est utilisé en monothérapie. Il est donc toujours conseillé d'associer au moins un autre tuberculostatique. *Mycobacterium bovis* et les mycobactéries atypiques sont insensibles au pyrazinamide.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La résorption au niveau gastro-intestinal est rapide et complète. Après administration orale de 40 mg/kg de pyrazinamide, une concentration plasmatique maximale de 65 µg/ml est atteinte après 1 à 4 heures. Des concentrations plasmatiques de 50 µg/ml ou plus ont été démontrées 4 heures après l'administration orale.
Distribution
Des concentrations tissulaires comprises entre 15 et 25 µg/g ont été constatées dans le foie, les poumons et les reins d'animaux de laboratoire, ainsi que dans un poumon d'origine humaine. Chez l'homme, les concentrations dans le liquide céphalorachidien étaient égales à celles observées dans le plasma (tout au moins dans la méningite tuberculeuse).
Élimination
Le pyrazinamide est excrété par voie rénale. L'élimination du pyrazinamide non métabolisé ne dépasse jamais 4 % de la dose administrée sur 24 heures. Des concentrations urinaires de pyrazinamide non métabolisé sont alors obtenues, allant de 50 à 100 µg/ml, et ce pendant plusieurs heures.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Données non disponibles.

# 6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

Dioxyde de silicium colloïdal, amidon de maïs, monostéarate de glycérol, carboxyméthylamidon sodique, talc.

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

5 ans.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15 °C-25 °C).

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 50, 100, 500 ou 1000 comprimés sous plaquette.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KELA Pharma nv
Industriepark West 68
B-9100 Sint-Niklaas

**8 NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE053313

**10 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 01 décembre 1961.
Date de dernier renouvellement : 18 avril 2008

**11 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

09/2018