# Tebrazid

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**
Tebrazid 500 mg tabletten.
**2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**
Pyrazinamide 500 mg.
Hulpstof met bekend effect: natrium (zie rubriek 4.4)
Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.
**3 FARMACEUTISCHE VORM**
Tabletten.
Witte ronde biconvexe tablet zonder deelstreep.
**4 KLINISCHE GEGEVENS**

## 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van pulmonaire tuberculose, bij voorkeur geassocieerd met één of meerdere andere tuberculostatica.
Voorgesteld als behandeling van meningeale tuberculose, gezien de diffusie van pyrazinamide in het cerebrospinaal vocht (zie rubriek 5.2).
Tebrazid is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
*Volwassenen:* Dosis van 20 tot 35 mg/kg/dag, verdeeld over 3 tot 4 innames. Niet meer dan 3 gram per dag toedienen.
*Pediatrische patiënten*
*Kinderen:* Dosis van 35 (30-40) mg/kg/dag indien er geen bevredigende alternatieve therapie bestaat.
Wijze van toediening
Oraal gebruik.
Dit tuberculostaticum wordt in overweging genomen indien resistentie optreedt ten opzichte van de klassieke triade (isoniazide - rifampicine - ethambutol) of indien voor de ene of andere reden, het gebruik van de eerste-keuze-tuberculostatica tegenaangewezen is.
Pyrazinamide wordt soms ook aanbevolen tijdens de twee eerste maanden van de behandeling, samen met andere tuberculostatica, en dit om de klassieke behandelingsduur van 9 tot 12 maanden te verminderen.

## 4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap of vermoeden van zwangerschap;
- Leverinsufficiëntie;
- Hyperurikemie of nierinsufficiëntie (wegens het remmende effect van pyrazinamide op de excretie van urinezuur);
- Jicht of jichtantecedenten;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor verwante stoffen zoals isoniazide, ethionamide, niacine.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pyrazinamide mag enkel gebruikt worden indien regelmatige klinische en biologische controle mogelijk is.
De behandeling mag enkel aangevat worden na een initiële oppuntstelling (hepatisch en renaal bilan, meten van urinezuurconcentratie) om aldus lever- en nierinsufficiëntie en hyperurikemie uit te sluiten. De controle van de nierfunctie en de urinezuurspiegel dient elke maand te gebeuren.
De controle van de leverfunctie dient in de eerste weken van de behandeling om de 8 dagen, nadien om de 15 dagen te gebeuren.
Wegens mogelijke hepatotoxiciteit is een regelmatige controle van de transaminasen aanbevolen.
Het aflezen en interpreteren van de reactieve ministicks (type Acetest) voor het opsporen van ketonurie is niet mogelijk bij patiënten in behandeling met pyrazinamide.
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

*Gewenste interacties*
Pyrazinamide wordt met de aanvangstherapie (isoniazide, rifampicine, ethambutol of streptomycine) geassocieerd om een efficiënte werking tegen resistente bacillen te verkrijgen.
De associatie van pyrazinamide met de klassieke tuberculostatica gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling laat toe een snellere sputum-negativatie te verkrijgen en aldus de globale behandelingsduur te verminderen.
*Ongewenste interacties*
Antagonisme met sulfinpyrazone.
Ethionamide en rifampicine kunnen in combinatie met pyrazinamide hepatotoxiciteit veroozaken. Het is aanbevolen om leverfunctietesten uit te voeren bij patienten met leveraandoeningen of diabetes.
Probenecid kan samen met pyrazinamide een verhoging van de urinezuurconcentratie in het bloed veroorzaken waardoor de syptomen van jicht verergeren.
De activiteit van pyrazinamide kan dalen in combinatie met zidovudine.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar de effecten op de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo en de foetus, de bevalling en de postnatale ontwikkeling (zie 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Tebrazid dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.
Borstvoeding
Pyrazinamide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Het gebruik gedurende de periode van borstvoeding wordt ontraden.
Vruchtbaarheid
Geen gegevens beschikbaar.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Een beïnvloeding van deze functies door dit middel valt echter niet te verwachten.

## 4.8 Bijwerkingen

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*
Zelden: afwijkingen in het bloedbeeld.
Niet bekend: anemie, agranulocytose, eosinofilie, leukocytose, neutropenie, pancytopenie, trombocytopenie en trombocytopenische purpura.
*Voedings- en stofwisselingsstoornissen*
De behandeling dient stopgezet te worden bij ernstige hyperurikemie. De inductie van hyperurikemie door pyrazinamide is dosisgebonden. Vaak induceert pyrazinamide hyperurikemie. Deze verschijnselen zijn dosisgebonden. Hyperurikemie is minder frequent en minder ernstig bij de aanbevolen doses.
Zeer zelden: hypocalcemie.
Niet bekend: verergering van de symptomen van porfyrie en acute intermitterende porfyrie.
*Psychische stoornissen*
Zeer zelden: hallucinaties, nachtmerries, psychose.
*Zenuwstelselaandoeningen*
Zeer zelden: convulsies, verwardheid, encefalopathie, neuropathie perifeer, slapeloosheid.
*Oogaandoeningen*
Zeer zelden: retinabloeding.
*Evenwichtsorgaan- en oogaandoeningen*
Zeer zelden: duizeligheid.
*Hartaandoeningen*
Zeer zelden: hartkloppingen.
*Bloedvataandoeningen*
Zeer zelden: hypotensie.
*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*
Zeer zelden: pharyngolaryngeale pijn.
*Maagdarmstelselaandoeningen*
Vaak: milde nausea en anorexia.
Soms: braken.
Zeer zelden: ascites, maagzweer, maagbloeding, buikpijn en tongblaren.
*Lever- en galaandoeningen*
Vaak: hepatitis, leverfalen en hepatotoxiciteit worden vaak geassocieerd met pyrazinamide en zijn dosisgebonden. Men kan biologische en eventueel klinische hepatitis vaststellen bij doses rond 3 g/dag (50 mg/kg/dag). Daarom is herhaalde transaminasebepaling aangewezen. De stijging van de transaminasen boven 3 maal de normale waarden verplicht tot stopzetten van de behandeling indien, in het kader van toediening van korte duur, de transaminasen stijgen gedurende twee opeenvolgende bepalingen of in het kader van toediening van lange duur. Het is mogelijk gebleken de dosis te verlagen tot 1,5 à 2 g/dag (30 mg/kg/dag - minimale effectieve dosis waaronder men zeker niet mag gaan - waardoor de tolerantie verbeterd wordt.
*Huid- en onderhuidaandoeningen*
Zeer zelden: rash, dermatitis, erytheem, acne, fotosensitiviteitsreacties, jeuk, urticaria, Stevens-Johnson-syndroom en een gezwollen aangezicht werden zelden tot zeer zelden gemeld.
*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*
Vaak: artralgie; deze bijwerking is dosisgebonden, minder frequent en minder ernstig bij de aanbevolen doses. Het voorschrijven van een inhibitor van de urinezuurproductie, zoals allopurinol, kan de jichtcrisissen voorkomen. Niettemin dient de behandeling stopgezet te worden bij ernstige hyperurikemie en/of artralgie.
Zeer zelden: myopathie.
*Nier- en urinewegaandoeningen*
Zelden: dysurie en interstitiële nefritis.
Zeer zelden: nierinsufficiëntie, nierfalen, hematurie. Deze verschijnselen zijn eveneens dosisgebonden. Ze zijn minder frequent en minder ernstig bij de aanbevolen doses. Het voorschrijven van een inhibitor van de urinezuurproductie, zoals allopurinol, kan de jichtcrisissen voorkomen. Niettemin dient de behandeling stopgezet te worden bij ernstige hyperuricemie en/of arthralgie.
*Zwangerschap, perinatale periode en puerperium*
Zeer zelden: foetale groeibeperking.
*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*
Zelden: koorts
Zeer zelden: oedeem.
*Onderzoeken*
Soms: verhoogde transaminasen.
Zeer zelden: verhoogd bilirubine, aspartaataminotransferase, parathyroïdhormoon, urinezuur of witte bloedcellen, bloedplaatjestelling verlaagd, protrombine verlaagd.
Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein 40/40, B-1060 Brussel, website: 'www.fagg.be', e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

## 4.9 Overdosering

Er zijn zeer weinig gevallen van acute overdosering gemeld. Bij hoge dosering bestaat de kans op ernstige leverbeschadiging met fulminante hepatitis. Gebruikelijke maatregelen bij inname van schadelijke stoffen (maagspoeling, braken,...).

# 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige tuberculosemiddelen, ATC-code: J04AK01
Werkingsmechanisme
Pyrazinamide is een pyrazine-analoog van nicotinamide. Aan de voorgestelde doses, oefent pyrazinamide in vivo een bactericide werking uit op de intracellulaire tuberkelbacille.
Farmacodynamische effecten
*Spectrum*
De minimale inhibitorische concentratie (MIC) die in vitro en in zuur milieu meestal wordt vastgesteld bedraagt 20 µg/ml. Enkel *Mycobacterium tuberculosis* is gevoelig aan pyrazinamide. Niettemin kan resistentie optreden na 6 tot 8 weken, indien alleen pyrazinamide gebruikt wordt. Het is dus steeds aangeraden minstens één ander tuberculostaticum te associëren. *Mycobacterium bovis* en de atypische mycobacterieën zijn ongevoelig voor pyrazinamide.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De resorptie op gastro-intestinaal niveau gebeurt snel en volledig. Na orale toediening van 40 mg/kg pyrazinamide wordt een plasmaconcentratiepiek van 65 µg/ml bereikt na 1 tot 4 uur. Plasmaconcentraties van 50 µg/ml of méér werden aangetoond 4 uur na orale toediening.
Distributie
Weefselconcentraties van 15 tot 25 µg/g werden vastgesteld in de lever, longen en nieren van proefdieren, evenals in een long van menselijke oorsprong. Bij de mens werden concentraties in het cerebrospinaal vocht vastgesteld die deze van het plasma evenaarden (ten minste bij tuberculeuze meningitis).
Eliminatie
Pyrazinamide wordt renaal geëxcreteerd. De eliminatie van niet-gemetaboliseerde pyrazinamide overschrijdt nooit 4 % van de toegediende dosis in 24 uur. Men verkrijgt dan urinaire concentraties van niet-gemetaboliseerde pyrazinamide van 50 tot 100 µg/ml, en dit gedurende enkele uren.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bezorgd.

# 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal siliciumdioxide, maïszetmeel, glycerolmonostearaat, natriumcarboxymethylzetmeel, talk.

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C-25°C).

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes met 50, 100, 500 of 1000 tabletten in blisterverpakking.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

BE053313

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 december 1961.
Datum van laatste verlenging: 18 april 2008

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

09/2018