

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 tuberculostatika 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 veroorzaken. 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 symptomen 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 ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 ooraandoeningen

Zeer zelden: duizeligheid.

Hartaandoeningen

Zeer zelden: hartkloppingen.

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: pharyngolaryngeale pijn.

Maagdarmsstelselaandoeningen

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 bindweefsel-aandoeningen

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, Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be Afdeling Vigilantie Website: www.eenbijwerkingmelden.be E-mail: adr@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 mycobacteriëen 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 cerebrosпинаal 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

BePharBel Manufacturing S.A.

13 Rue du Luxembourg

B-6180 COURCELLES

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

Goedkeuringsdatum: 07/2024