



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PYRAFAT® 500 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Pyrazinamid (PZA)

1 Filmtablette enthält 500 mg Pyrazinamid.

Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

PYRAFAT® 500 mg ist eine weiße, runde beidseitig gewölbte Filmtablette mit Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kombinationstherapie aller Arten von Tuberkulose, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum* und *Mycobacterium microti*.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von PYRAFAT® 500 mg zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die Tuberkulosetherapie gelten für Pyrazinamid die folgenden auf das Körpergewicht (KG) bezogenen Dosierungen für eine 1-mal tägliche Anwendung:

Erwachsene und Jugendliche (Körpergewicht > 30 kg): 25 (20–30) mg/kg KG, min. Tagesdosis 1,5 g; max. Tagesdosis 2,5 g.

Kinder > 3 Monate–12 Jahre (Körpergewicht ≤ 30 kg): 35 (30–40) mg/kg KG.

Um eine optimale Dosierung in dieser Altersgruppe gewährleisten zu können, kann es nötig sein, eine zusätzliche Filmtablette fachgerecht vom Apotheker zerkleinern und entsprechend der ermittelten Dosis portionieren zu lassen.

Für **Kinder unter 6 Jahren** wird die Einnahme der ermittelten Dosis in von der Apotheke aus Pyrafat® 500 mg Filmtabletten fachgerecht abgeteilter Menge und Form (zerkleinert und in einer geeigneten Einzeldosis abgefüllt) in Flüssigkeit, breiiger oder halbfester Nahrung empfohlen.

Kinder < 3 Monaten

Aufgrund unzureichender Daten für den Wirkstoff Pyrazinamid kann für Kleinkinder unter 3 Monaten keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Jede Tuberkulose im Kindesalter sollte in enger Abstimmung mit erfahrenen Fachzentren versorgt werden.

Intermittierende Therapie

Es wird empfohlen, die Medikamente zur Therapie der Tuberkulose täglich über den jeweils vorgeschriebenen Therapiezeitraum

zu verabreichen, da dieses Vorgehen eine maximale Therapiesicherheit garantiert. Die intermittierende Therapie der Tuberkulose wird für Deutschland nicht empfohlen. Falls sich eine tägliche Medikamentengabe aus zwingenden Gründen nicht realisieren lässt, sollte eine überwachte intermittierende Therapie nur in der Kontinuitätsphase und nur bei HIV-negativen Patienten mit voll medikamentensensibler Tuberkulose erfolgen.

Erwachsene:

35 (30–40) mg/kg Körpergewicht 3 × wöchentlich

Insgesamt sollte die Tagesmaximaldosis von 3,5 g nicht überschritten werden.

Dosierungen bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei **Nierenfunktionsstörungen** mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter 30 ml/min ist PYRAFAT® 500 mg dreimal wöchentlich mit 25 mg/kg Körpergewicht anzuwenden. Dieses Dosierungsschema gilt auch für **Dialysepatienten**, bei denen PYRAFAT® 500 mg 4–6 Stunden vor oder unmittelbar nach der Dialyse (siehe Abschnitt 4.4) eingenommen werden sollte. Sowohl Pyrazinamid als auch seine Metabolite sind hämodialysierbar.

Für Kinder und Jugendliche mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung vor.

Dosierungen bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei hepatischen Vorerkrankungen, wie einer überstandenen akuten Hepatitis, positiver Antigen-Antikörper-Nachweis für Hepatitis B und C oder ein Alkoholabusus, kann PYRAFAT® 500 mg in normaler Dosierung angewendet werden. Eine einschleichende Dosierung, beginnend mit 500 mg/d Pyrazinamid, welches 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 auch Abschnitt 4.4). Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist PYRAFAT® 500 mg 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 Filmtabletten werden als Einmalgabe pro Tag vor oder nach einer Mahlzeit unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen.

Dauer der Anwendung

Im Rahmen der Standardtherapie der Tuberkulose wird PYRAFAT® 500 mg zusammen mit anderen antituberkulotisch wirksamen Medikamenten während der Initialphase der Tuberkulosetherapie für insgesamt 8 Wochen verabreicht. Zur Verhinderung von Rückfällen oder bei polyresistenter Tuberkulose ist eine Therapie mit PZA über drei bzw. über mehrere Monate möglich.

4.3 Gegenanzeigen

PYRAFAT® 500 mg ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- vorhandenen schweren Leberfunktionsstörungen (Child Pugh C), bei akuten Lebererkrankungen (z. B. Hepatitis) sowie bis zu 6 Monate nach überstandener Hepatitis
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Bei Patienten, die an Gicht leiden, sollte PYRAFAT® 500 mg nur bei dringender Indikation verordnet werden.
- Bei herabgesetzter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) sollte PZA 3 × wöchentlich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Da es bei der Gabe von PZA bei Dialysepatienten zu einer Akkumulation des Wirkstoffs kommen kann, müssen ggf. Blutspiegelkontrollen erfolgen.
- Es kann während der Therapie mit Pyrazinamid zu Schwierigkeiten bei der Insulineinstellung von Diabetikern kommen, da die Serum-Blutzuckerwerte unter PZA sehr instabil sein können.
- Die Hemmung der tubulären Harnsäureausscheidung durch PZA 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. 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 3fach 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 Bilirubinkonzentration > 2fach oberer Normwert sollte die Therapie mit PYRAFAT® 500 mg unterbrochen bzw. abgebrochen werden.



Als Folge von Leberparenchymschäden, die unter einer PZA-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.

PYRAFAT® 500 mg 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten PYRAFAT® 500 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zu unerwünschten Wechselwirkungen kann es in Kombination mit folgenden Medikamenten kommen:

Siehe nebenstehende Tabelle

weitere Wechselwirkungen:

PZA 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 von potentiell leberschädigenden Medikamenten, da das Risiko einer Hepatotoxizität in beiden Fällen erhöht ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für PYRAFAT® 500 mg 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 Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Während der Therapie mit PYRAFAT® 500 mg kann gestillt werden, da die mit der Milch durch den Säugling aufgenommenen Konzentrationen zu gering sind, um beim Säugling unerwünschte Wirkungen zu erzeugen.

Die Anwendung von PYRAFAT® 500 mg in Schwangerschaft und Stillzeit sollte dennoch nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Beeinflussung der Zeugungsfähigkeit beim Menschen zu PYRAFAT® 500 mg vor.

| Wirkstoff/Wirkstoffgruppe | Wechselwirkung | Klinische Konsequenz |
|---------------------------|--|---|
| Analgetika | | |
| Acetylsalicylsäure (ASS) | Indirekte Wechselwirkung: Dosen von ASS \geq 3000 mg/Tag fördern die Harnsäureausscheidung, Dosen von ASS 75 mg–2000 mg/Tag hemmen die Harnsäureausscheidung wie auch PZA (siehe 4.4), d. h. vermehrte Hemmung der Harnsäureausscheidung möglich | Engmaschiges Monitoring des Harnsäurespiegels |
| Antidiabetika | | |
| Antidiabetika | Indirekte Beeinflussung der Antidiabetika-Wirkung: PZA beschleunigt Blutzuckersenkung und führt zu schwankenden Blutzuckerwerten | Monitoring des Blutglucose-spiegels |
| Immunsuppressiva | | |
| Ciclosporin | Ciclosporin-Serumspiegel ▼, Immunsuppressiver Effekt ▼ | Engmaschiges Monitoring des Ciclosporin-Serumspiegels |
| Tuberkulostatika | | |
| Rifampicin (Rifa) | Rifa u. PZA: Hepatotoxizität ▲, Rifa: Plasmaclearance ▲, AUC ▼ | Leberfunktionstests vor und während der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4), keine Dosisanpassung von Rifa oder PZA erforderlich |
| Urikosurika | | |
| Probenecid | Harnsäureausscheidung ▼, Elimination ▼ | Engmaschiges Monitoring des Harnsäurespiegels |
| Virostatika | | |
| Zidovudin | PZA: Serumspiegel ▼, Wirkung ▼ | Engmaschiges Monitoring des PZA-Serumspiegels |

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

PYRAFAT® 500 mg kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit 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. Eine schnelle und gezielte Reaktion auf unerwartete plötzliche Ereignisse ist dann nicht mehr möglich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Siehe Tabelle auf Seite 3

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
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer 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.

Maßnahmen bei Überdosierung

Im Notfall sind alle erforderlichen intensivmedizinischen Maßnahmen einschließlich Magenspülung angezeigt. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

PZA und seine Metaboliten sind hämodialysierbar (siehe Abschnitt 5.2).



| Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|--|--|---|--|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | |
| | | | | Störungen des blutbildenden Systems, sideroblastische Anämie, Thrombozytopenie | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | |
| | | | Überempfindlichkeitsreaktionen | | |
| Endokrine Erkrankungen | | | | | |
| | | | | Beeinträchtigung der Nebennierenrindenfunktion (17-Ketosteroid-Ausscheidung 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 | | | | | |
| | Serumtransaminasen erhöht, Leberfunktionsstörungen | | Schwere Hepatotoxizität | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | | | |
| | Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4) | | Histaminbedingter Flush | Erythema multiforme | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | | |
| | | | Arthralgie | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | |
| | | | | Tubulointerstitielle Nephritis | |

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose.
ATC-Code: J04AK01

Wirkmechanismus:

Pyrazinamid (PZA) wirkt im sauren pH-Bereich bakterizid und sterilisierend gegen *M. tuberculosis*, *M. africanum* und *M. microti*. Es ist besonders effektiv bei langsamproliferierenden intrazellulären Erregern und zeigt einen ausgeprägten postantibio-

tischen Effekt. In-vitro ist PZA unwirksam gegen die meisten *M. bovis*-Stämme und nichttuberkulöse Mykobakterien (z. B. *M. kansasii*, *M. smegmatis*, *M. avium*). Eine Kreuzresistenz besteht zu Morphinamid, einem Derivat von PZA, aber nicht zu anderen Antituberkulotika.

Der genaue Wirkungsmechanismus von PZA ist nicht bekannt. PZA wird intrazellulär (im Bakterium) aufgrund seiner Ähnlichkeit mit Nicotinamid durch die Nicotinsäureamidase (auch Pyrazinamidase genannt) in die Pyrazincarbonsäure überführt, die antimykobakteriell wirksam ist. Ein mögliches

Target der Pyrazincarbonsäure ist das ribosomale Protein S1 (RpsA), welches bei der *trans*-Translation eine Rolle spielt.

Resistenzmechanismus:

Die erworbene Resistenz empfindlicher Erreger aus klinischen Isolaten wird in über > 80% der Fälle durch Mutationen im *pncA*-Gen oder seiner Promotorregion verursacht. Dieses Gen kodiert für das Enzym Pyrazinamidase, welches Pyrazinamid in seine aktive, bakterizide Form Pyrazincarbonsäure umwandelt. Durch die Mutationen im *pncA*-Gen oder seiner Promotor-Region kann



dieser Prozess in den Bakterien nicht mehr ablaufen.

Vereinzelt wurden auch Mutationen im *rpsA*-Gen nachgewiesen. Dieses Gen codiert für ribosomales Protein S1, ein mögliches Target der Pyrazincarbonensäure. Bei resistenten Stämmen mit unverändertem *pncA*- und *rpsA*-Gen ist der zugrundeliegende Mechanismus der Resistenz bisher unbekannt.

Resistenzsituation:

Die Prävalenz der erworbenen Resistenzen für die Erreger *M. tuberculosis*, *M. africanum* und *M. microti* aus dem Mycobacterium tuberculosis-Komplex gegenüber Pyrazinamid variiert örtlich und im Verlauf der Zeit.

Basierend auf den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz gibt das Robert-Koch-Institut für Deutschland Resistenzraten von PZA von 2,9 % zuletzt in Jahr 2011 an. Dies bedeutet, dass die obengenannten Erreger der Tuberkuloseerkrankung üblicherweise empfindlich gegenüber Pyrazinamid sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

PZA wird oral verabreicht und im Magen-Darm-Trakt schnell und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen (etwa 33 µg/ml nach Gabe von 1,5 g PZA und etwa 65 µg/ml nach Gabe von 3 g PZA) werden nach 1–3 Stunden erreicht. Die minimale Hemmkonzentration von PZA für die Mehrzahl der *M. tuberculosis* Wildtyp-Stämme liegt zwischen 6,25 µg/ml und 50 µg/ml bei einem pH-Wert von 5,5. Durch Einmalgabe von 1,5 g PZA/d werden wirksamere Serumspiegel erreicht als nach 3 Dosen 0,5 g PZA/d.

Verteilung

PZA ist gut gewebe- und liquörgängig. Wirksame Konzentrationen wurden sowohl in der Leber, Niere und Lunge, als auch in Makrophagen, Liquor cerebrospinalis und peripheren Nervenzellen nachgewiesen. Pyrazinamid wird *in-vitro* zu 15 % an alpha-1-Acid Glycoprotein und zu 40 % an Albumin und Gesamtplasma gebunden. *In-vivo* Daten liegen nicht vor.

Biotransformation

PZA wird durch eine mikrosomale Deaminase zu Pyrazincarbonensäure umgewandelt und dann durch die Xanthinoxidase zu 5-Hydroxypyrazincarbonensäure hydroxyliert. 5-Hydroxypyrazincarbonensäure sowie zahlreiche andere Metabolite werden renal ausgeschieden.

Elimination

Etwa 4 % werden unverändert als PZA, 36 % als Pyrazinamidcarbonensäure und der Rest in Form von anderen Metaboliten renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 9–10 Stunden bei normaler Nierenfunktion und ca. 26 Stunden bei chronischer Niereninsuffizienz.

Linearität:

PZA Serumkonzentrationen sind direkt proportional zur Dosis im Bereich von 0,5 bis 3 g.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen:

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination von Pyrazinamid verlangsamt ($t_{1/2}$ ca. 26 Stunden) und die Serumkonzentration erhöht. Die eingeschränkte Ausscheidung von Pyrazincarbonensäure kann zur Harnsäure-Retention und damit zu einem erhöhten Arthralgie-Risiko führen.

Über Hämodialyse sind Pyrazinamid und seine Metaboliten gut dialysierbar. Zwischen 31,5 % und 45 % der eingenommenen PZA-Menge werden durch Hämodialyse entfernt. Die Elimination von Pyrazinamid durch kontinuierliche Peritonealdialyse (CAPD) ist hingegen mit 10–12 % mäßig.

Dialysepatienten sollten Pyrazinamid 4–6 Stunden vor oder unmittelbar nach der Dialyse einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden eine verminderte Clearance und somit eine verlängerte Halbwertszeit von PZA, sowie ein 3fach erhöhter AUC-Wert und eine Verdopplung der Halbwertszeit für Pyrazincarbonensäure beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus den Studien zur Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität deuten auf kein Gefährdungspotential für den Menschen hin.

Orale Dosen bis 1,5 g/kg Körpergewicht wurden von Mäusen und Ratten über mehrere Wochen gut vertragen. Eine Dosis von 3,0 g PZA/kg Körpergewicht war für 30 % der Mäuse und Ratten letal. Bei Hunden trat eine schwere Lebertoxizität (erhöhte Aminotransferasen-Werte, Ikterus und Lebernekrosen) bei der Applikation von 1,0 g PZA/kg Körpergewicht auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Croscarmellose Natrium, Crospovidon, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PYRAFAT® 500 mg Filmtabletten sind als PVC/Aluminium-Blisterspackungen in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

OP 50 Filmtabletten
OP 100 Filmtabletten
AP 500 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone +49 30 338427-0
fax +49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7079.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
29.01.1987
Datum der Verlängerung der Zulassung
30.04.2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt