

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

PAS-Fatol N; 11,80 g/500 mL; Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Wirkstoff:

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure, Natrium-salz (4-Aminosalicylsäure, Natriumsalz)

1 Infusionsflasche mit 13,49 g Pulver enthält 13,49 g 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure, Natriumsalz (entsprechend 11,80 g 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure und 1,77 g Natriumionen) als feines weißes bis leicht graues Pulver.

Enthält Natrium (siehe Abschnitt 4.4)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Chemotherapie der Tuberkulose, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis*, bei Resistenz gegen die Standard-Tuberkulosemittel, immer in Kombination mit weiteren Tuberkulosemitteln entsprechend den Ergebnissen der Resistenztestung.

PAS-Fatol N ist ein Reservemittel bei Resistenz gegen die Erstrangtuberkulosemittel.

Die üblichen und allgemeinen Richtlinien für den Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von PAS-Fatol N zu berücksichtigen.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

PAS-Fatol N wird zur Therapie der Tuberkulose in Kombination mit anderen Antituberkulotika in folgender Dosierung empfohlen:

Die Tagesdosis wird einmal täglich als Einzeldosis verabreicht.

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre erhalten eine Tagesdosis von 11,80 g 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) in 500 mL aqua ad injectabilia. Die Tagesdosis soll zwischen 10 und 15 g 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) liegen.

Kinder und Jugendliche von 7 bis 14 Jahren erhalten eine Tagesdosis von 200 mg/kg Körpergewicht.

Früh- und Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder bis zum Alter von 6 Jahren erhalten eine Tagesdosis von 200–300 mg/kg Körpergewicht.

Zur Verabreichung von Teilmengen des Arzneimittels werden die Dosis und das dazu benötigte Volumen aus dem Gesamtvolumen der nach Vorschrift gebrauchsfertig zubereiteten Infusionslösung (ca. 507 mL) ermittelt. Der nicht benötigte Überschuss an Infusionslösung wird verworfen und die in

der Infusionsflasche verbliebene, benötigte Menge verabreicht.

**Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

Über die Dosierung von PAS-Fatol N bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen keine ausreichenden Daten vor. Eine Anwendung sollte deshalb nur bei strenger Indikationsstellung und unter ausreichend enger Überwachung der Nierenfunktion (Überprüfung der Kreatinin-Clearance) sowie des Elektrolythaushaltes und der Serumspiegel von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) und des Acetyl-Metaboliten erfolgen.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance < 10 mL/min) sollte die Anwendung von PAS-Fatol N nicht erfolgen wegen der Akkumulation des Acetyl-Metaboliten von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure).

**Dosierung bei Hämodialyse**

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) ist hämodialysierbar. Daten für die Dosierung bei hämodialysepflichtiger Niereninsuffizienz liegen nicht vor.

**Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion**

Über die Dosierung von PAS-Fatol N bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

**Art der Anwendung**

PAS-Fatol N wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 2–4 Stunden verabreicht.

Bei länger dauernder Behandlung mit PAS-Fatol N wird empfohlen, den Elektrolythaushalt zu überwachen und ggf. auszugleichen. PAS-Fatol N wird immer in Kombination mit anderen, gegen *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* wirksamen Medikamenten verabreicht.

**Dauer der Anwendung**

PAS-Fatol N ist ein Reservemittel, das primär auf Basis bestehender Therapieempfehlungen zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzt werden sollte, wenn eine Erregerspezifität (Mehrfachresistenz) gegen Erstrangmedikamente besteht.

Abhängig vom zugrunde gelegten Therapieregime kann die Anwendung von PAS-Fatol N mehrere Monate bis Jahre betragen.

**Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung**

Zur Gewährleistung der Herstellung einer sterilen, pyrogenfreien und gebrauchsfertigen Infusionslösung ist jeder Infusionsflasche PAS-Fatol N eine Transferkanüle („transflo“) beigelegt. Als Lösungsmittel sind 500 mL aqua ad injectabilia zu verwenden.

Man entnimmt mittels einer Druckausgleichskanüle 50 ml aqua ad injectabilia aus einer handelsüblichen Glasflasche mit 500 ml aqua ad injectabilia. Dabei durchsticht man nach Abnahme der Schutzhülle mit der Druckausgleichskanüle den Gummistopfen der Wasserflasche, wobei die Druckausgleichskanüle bis zum Anschlag eingeschoben wird. Anschließend wird eine 50 ml Einwegspritze auf die Kanüle ge-

steckt. Das Lösungsmittel kann dann kopfüber mit der Spritze aus der Flasche gezogen werden. Danach wird die Wasserflasche auf den Tisch gestellt und die Spritze vorsichtig entfernt, so dass die Kanüle im Gummistopfen der Wasserflasche verbleibt. Um Kontaminationen zu vermeiden sollte die Plastikkappe der Druckausgleichskanüle dabei geschlossen werden.

Danach wird eine neue handelsübliche Kanüle auf die mit dem Lösungsmittel gefüllte Spritze gesteckt und das Lösungsmittel mittels Durchstechen des Gummistopfens (blaue Plastikkappe vorher entfernen) in die PAS-Fatol N-Flasche überführt. Die Spritze mit der aufgesteckten Kanüle wird anschließend entfernt und dann entsorgt.

Nun wird das PAS-Fatol N Lyophilisat durch 1–2 min langes, kräftiges Schütteln der PAS-Fatol N Flasche gelöst. Die erhaltene PAS-Fatol N Stocklösung muss dabei vollständig gelöst sein und eine (hell-) gelbe Farbe besitzen.

Anschließend wird die Druckausgleichskanüle aus der 500 ml Wasserflasche entfernt und die mitgelieferte weiße „transflo“-Transferkanüle bis zum Anschlag durch den Gummistopfen der Wasserflasche durchgestochen. Auf die stehende Wasserflasche wird anschließend kopfüber die PAS-Fatol N Flasche zügig und mit Druck auf die Transferkanüle aufgesteckt (s. Abb. 1) wodurch die beiden Flaschen verbunden werden und die PAS-Fatol N-Lösung in die 500 ml Wasserflasche überführt wird.

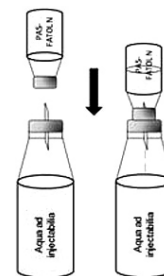


Abbildung 1

**4.3 Gegenanzeigen**

- PAS-Fatol N darf nicht angewendet werden
- bei erwiesener Überempfindlichkeit gegen 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure),
- bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie und Ödemen aufgrund des Natriumgehalts,
- bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Erythrozyten-defekt).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Salicylaten sind bei der Anwendung von PAS-Fatol N zu beachten.

Während der Therapie sollten regelmäßig Blut- und Harnstatus sowie die Leberfunktion kontrolliert werden.

Zur Vermeidung von Auskristallisierung von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) sollte insbesondere sauer reagierender Harn alkalisiert werden.

Bei der Gabe großer 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-Mengen kann der Kationen-Verlust, der mit der Nierenausscheidung der relativ stark sauer reagierenden organischen Säure verbunden ist, zur Azidose führen; hiervon sind besonders Kinder betroffen.

Über die Dosierung und Anwendungssicherheit von PAS-Fatol N bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz liegen keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 10 mL/min) sollte die Anwendung von PAS-Fatol N nicht erfolgen wegen der Akkumulation des Acetyl-Metaboliten. Eine Verschlechterung des Zustandes durch Eintritt einer urämischen Reaktion ist möglich.

Vorsicht ist geboten bei vorbestehender Leberschädigung wie (akuter) Hepatitis wegen einer verminderten Toleranz gegenüber 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure), bei gastrointestinalen Erkrankungen wie Gastritis, Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni wegen der Gefahr der Exazerbation sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wegen der Gefahr einer Akkumulation des Acetyl-Metaboliten (Verstärkung urämischer Reaktionen und Azidose) von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) (siehe Abschnitt 5.2). Nähere Angaben hierzu liegen nicht vor. Im Einzelfall muss der behandelnde Arzt über den Schweregrad dieser Erkrankungen und ggf. entsprechende Dosisanpassungen für PAS-Fatol N entscheiden. Der Patient sollte regelmäßig überwacht werden.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte PAS-Fatol N ebenfalls vorsichtig dosiert und der Patient regelmäßig überwacht werden.

Bei Patienten, bei denen unter der Anwendung von PAS-Fatol N Anzeichen einer Leberschädigung (erhöhte Transaminasen mit und ohne Ikterus, evtl. Fieber) auftreten, sollte PAS-Fatol N abgesetzt werden, da die Hepatitis fortschreiten und irreversibel verlaufen kann.

Für die Anwendung bei Patienten mit vorbestehenden Leberschäden liegen keine ausreichenden Daten vor.

Bei Patienten mit schweren Elektrolytstörungen jedweder Genese ist bei der Anwendung von PAS-Fatol N der Kationengehalt zu beachten, da 10 g 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-äquivalente Substanzmenge 1,5 g Natrium enthält.

In Fällen von akuten allergischen Reaktionen, wie z.B. dem anaphylaktischen Schock, müssen die Behandlung mit PAS-Fatol N sofort abgebrochen und die üblichen Notfallmaßnahmen eingeleitet werden. Eliminationsbeschleunigende Maßnahmen sind angezeigt. 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) ist hämodialysierbar (siehe Abschnitt 4.8).

Eine urtikarielle Sofortreaktion deutet meist auf eine echte 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-Allergie hin und zwingt zum Therapieabbruch (siehe Abschnitt 4.8).

Unter 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-Behandlung können die nicht-enzymatischen Harnzucker-Bestimmungen sowie die Harn-Urobilinogen-Bestimmungen falsch positiv ausfallen.

Klinisch relevante Interaktionen zwischen 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) und den folgenden Substanzen sind bekannt und werden im Abschnitt 4.5 detailliert beschrieben:

Digoxin, Cyanocobalamin, Isoniazid, Phenytoin, Ethionamid, Salicylate, Phenylbutazon und andere Antiphlogistika mit hoher Proteinbindung, Methotrexat.

Hypothyreoidismus bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten

Paraaminosalicylsäure kann mit einem erhöhten Risiko von Hypothyreoidismus bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten verbunden sein. Bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten ist daher die Schilddrüsenfunktion vor Aufnahme der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren, insbesondere, wenn Paraaminosalicylsäure zusammen mit Ethionamid/Prothionamid verabreicht wird.

Eine Infusionsflasche enthält 77 mmol (1771 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Orale 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-Formulierungen können die Absorption von Digoxin aus dem Magen-Darm-Trakt reduzieren. Es ist nicht bekannt ob dies auch für die Infusionslösung PAS-Fatol N zutrifft. Die Relevanz dieser Interaktion ist nicht bekannt, wird aber als gering eingeschätzt. Patienten sollten auf eine eingeschränkte Digoxinantwort überwacht werden.

Die Absorption von Cyanocobalamin wurde durch 5 g orale 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) um mehr als 50 % reduziert, woraufhin klinisch relevante Erythrozytenanomalien auftraten. Es ist nicht bekannt ob dies auch für die Infusionslösung PAS-Fatol N zutrifft. Im Falle einer verminderten Cyanocobalamin-Aufnahme kann versucht werden, die zugeführte Menge an Cyanocobalamin zu erhöhen oder das Vitamin parenteral zu verabreichen.

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) kann die Acetylierung von Isoniazid reduzieren und so zu erhöhten Isoniazid-Serumspiegeln führen. Dieser Effekt ist normalerweise klinisch nicht relevant. Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung mit Isoniazid sollten Patienten ggf. auf eine erhöhte Toxizität von Isoniazid überwacht werden.

Die gleichzeitige Gabe von Phenytoin kann zu erhöhten Phenytoin-Blutspiegeln führen. Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung mit Phenytoin sollten Patienten ggf. auf eine erhöhte Toxizität von Phenytoin überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ethionamid können die Nebenwirkungen von

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) verstärkt sein. Patienten sollten daher besonders auf gastrointestinale Beschwerden und Lebertoxizität überwacht werden. Die Durchführung von Leberfunktionstests wird empfohlen. Bei intolerablen Nebenwirkungen sollte die Behandlung mit Ethionamid gestoppt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Salicylaten, Phenylbutazon und anderen Antiphlogistika mit hoher Proteinbindung führt zu erhöhten und verlängerten 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-Konzentrationen im Serum. Die klinische Konsequenz dieser Interaktionen ist nicht bekannt.

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) hemmt die Folatresorption und kann die Toxizität von Folatantagonisten wie Methotrexat verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat sollte daher sorgfältig überwacht werden.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine klinischen Daten bezüglich einer möglichen fruchtschädigenden Wirkung von PAS-Fatol N vor. Es sind keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) durchgeführt worden (siehe Abschnitt 5.3). PAS-Fatol N darf daher nicht in der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Das kann der Fall sein, wenn keine anderen Therapiemöglichkeiten vorhanden sind.

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) geht beim Menschen in die Muttermilch über. Bei Anwendung von PAS-Fatol N in der Stillzeit sollte daher abgestillt werden.

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

Es gibt bisher keine Hinweise darauf, dass unter der Therapie mit 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt ist.

**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: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

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)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
					Superinfektion oder Kolonisation mit resistenten Bakterien und Sprosspilzen*
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
			Agranulozytose, akute hämolytische Anämie und megaloblastäre Anämie, Eosinophilie, Blutplättchenmangel, Neutropenie, Leukopenie und Lymphozytose*		
			Verlängerung der Prothrombinzeit mit Petechien (Häufigkeit nicht bekannt), ausnahmsweise mit hämorrhagischer Purpura (Häufigkeit nicht bekannt)*		
<b>Endokrine Erkrankungen</b>					
Hypothyreoidismus*	Hemmung der Schilddrüsenfunktion mit diffuser Struma*				
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
			Ernste Störungen des Elektrolythaushalts (vor allem als Hypokaliämie)*		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
					Lähmungserscheinungen, Psychosen, klonisch-tonische Krämpfe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>					
					Allergische Infiltrate in der Lunge (Löffler-Syndrom)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Magenbeschwerden, Sodbrennen, Meteorismus, starker Speichelfluss, Appetitlosigkeit*		Kolikartige Abdominalschmerzen*			Peptische Ulcera mit Blutungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
			Erhöhung der Transaminasen – mit oder ohne Ikterus*		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
	Mikrohämaturie, Albuminurie, Zylindrurie*	Normoglykämische oder auch hyperglykämische Glucosurien bei der Infusionstherapie			Anstieg der Blutharnstoff-Werte entsprechend einer urämischen Reaktion*

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

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)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
	Allergische Reaktionen, meist in Form von Hautreaktionen (z. B. Exantheme, Juckreiz) (siehe Abschnitt 4.4)		Schwere allergische Reaktionen (z. B. Erythema exsudativum multiforme [z. B. Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom], Lupus erythematoses-ähnliches Symptombild, Beteiligung von Milz, Leber, Niere, Verdauungstrakt, Knochenmark und Nervensystem [z. B. Wurzelschmerzen, Meningismus], Quincke-Ödem, Gelenkschwellungen und Arzneimittelfieber)*		
			Maßnahmen zur Therapie akuter allergischer Reaktionen, wie z. B. dem anaphylaktischen Schock, sind im Abschnitt 4.4 beschrieben.		

**\* Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

**Superinfektion oder Kolonisation mit resistenten Bakterien und Sprosspilzen:** Bei langfristiger oder wiederholter Anwendung von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure).

**Agranulozytose, akute hämolytische Anämie und megaloblastäre Anämie, Eosinophilie, Blutplättchenmangel, Neutropenie, Leukopenie und Lymphozytose:** Auswirkungen auf das Blutbild sind toxischer und allergischer Natur. Diese Erscheinungen sind reversibel.

**Verlängerung der Prothrombinzeit mit Petechien (Häufigkeit nicht bekannt), ausnahmsweise mit hämorrhagischer Purpura (Häufigkeit nicht bekannt):** Bei langdauernder 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-Behandlung.

**Hypothyreoidismus:** Bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten eine sehr häufige Nebenwirkung, die bei ≥ 1/10 Patienten auftritt, insbesondere, wenn PAS-Fatol N zusammen mit Ethionamid/Prothionamid verabreicht wird.

**Hemmung der Schilddrüsenfunktion mit diffuser Struma:** Besonders bei hoher Dosierung.

**Ernste Störungen des Elektrolythaushalts (vor allem als Hypokaliämie):** Diese treten mit hohen Infusionsdosen der 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure, Natriumsalz (4-Aminosalicylsäure, Natriumsalz), besonders bei alten Patienten mit Ödemen und Hypertonie sowie bei Meningitis-Erkrankten auf.

**Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Magenbeschwerden, Sodbrennen, Meteorismus, starker Speichelfluss, Appetitlosigkeit:** Gastrointestinale Störungen sind meist leichter Natur und klingen häufig während, sonst nach Absetzen der Therapie rasch ab. Sie verhindern oft eine orale Dosis über 12 (-18) g/Tag und treten wegen der teilweisen 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-Ausscheidung durch den Darm zuweilen auch bei Infusionen auf. Die Applikation muss hierbei meistens nicht unterbrochen werden.

**Kolikartige Abdominalschmerzen:** Bei zu schneller Infusionsgeschwindigkeit.

**Erhöhung der Transaminasen – mit oder ohne Ikterus:** Diese Erscheinung ist leicht und vorübergehend. Bei etwa 25 % der auf 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) allergisch reagierenden Patienten besteht eine Leberbeteiligung, die in bis zu 10 % der Fälle in ein Leberversagen mit letalem Ausgang übergehen kann.

**Mikrohämaturie, Albuminurie, Zylindurie:** Diese Erscheinungen sind leicht und vorübergehend.

**Anstieg der Blutharnstoff-Werte entsprechend einer urämischen Reaktion:** Über einen Anstieg der Blutharnstoff-Werte entsprechend einer urämischen Reaktion wurde berichtet, insbesondere von solchen Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionseinschränkung und azidotischer Stoffwechsellage. Bei vorbestehender Niereninsuffizienz kann eine Verschlechterung eintreten bis hin zur Urämie, deshalb wird die Überwachung der Retention harnpflichtiger Substanzen empfohlen.

**Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom, Lupus erythematoses-ähnliches Symptombild, Beteiligung von Milz, Leber, Niere, Verdauungstrakt, Knochenmark und Nervensystem [z. B. Wurzelschmerzen, Meningismus], Quincke-Ödem, Gelenkschwellungen und Arzneimittelfieber:** Wie bei anderen Mitteln ist ein anaphylaktischer Schock vorwiegend nach parenteraler Gabe von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) möglich, allerdings nach oraler Anwendung äußerst selten. Überempfindlichkeitsreaktionen können nach wenigen Tagen auftreten – vorwiegend jedoch zwischen der 2. – 7. Therapiewoche mit einer Häufung in der 4. – 5. Woche.

**4.9 Überdosierung**

Die Toxizität von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) ist gering.

Symptome einer Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt, jedoch sollte beachtet werden, dass die im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen in verstärkter Form auftreten können.

Maßnahmen bei Überdosierung

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) ist hämodialysierbar.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

**Pharmakotherapeutische Gruppe:**

Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose

ATC-Code: J04AA01

**Wirkmechanismus:**

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) ist ein bakteriostatisch wirkendes Chemotherapeutikum zur parenteralen und oralen Anwendung. Es ist wirksam gegen Mycobacterium tuberculosis als Erreger der Tuberkulose und gegen Mycobacterium bovis.



Der exakte Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt.

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) verhindert die Synthese von Folsäure durch kompetitive Blockade der Umwandlung von Aminobenzoensäure in Dihydrofolsäure, ähnlich den Sulfonamiden.

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) greift auch in die Aufnahme und Verwendung von Salicylsäure durch Bakterien ein und verändert so deren Eisen-transfer. Weiter kann 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) die Synthese des bakteriellen Zellwandbausteines Mycobaktin hemmen und so die Eisenaufnahme von Mycobacterium tuberculosis reduzieren.

Der Effekt von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) wird durch 4-Aminobenzoensäure inhibiert.

Die Penetration in Säugerzellen ist schlecht und das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis in Makrophagen scheint nicht gehemmt zu werden.

#### Resistenzmechanismus:

Die Resistenz von Mycobacterium tuberculosis und Mycobacterium bovis gegenüber 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) ist mit einer Mutation des Gens für Thymidylatsynthase, *thyA*, assoziiert, die eine reduzierte Aktivität des entsprechenden Enzyms zur Folge hat. Die Thymidylatsynthase ist ein Enzym der Biosynthese von dTMP (d für Desoxynucleotide; TMP für Thymidinmonophosphat). Die Anwesenheit ausreichender Mengen dTMP ist notwendig für die DNA-Reparatur und ihre Replikation.

Eine Resistenz gegen 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) tritt meist im Rahmen einer Mehrfachresistenz auf, seltener als Monoresistenz.

Eine sekundäre Resistenzentwicklung wird bei oraler Medikation und/oder bei Kombinationstherapie selten beobachtet (Mehrstufenresistenz). Die 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-Resistenz kann aber nach größeren Infusionsmengen und/oder Monotherapie Resistenzgrade und Resistenzhäufigkeit erreichen, die sich denen von Streptomycin oder Isoniazid nähern.

Eine Parallelresistenz zu anderen Antituberkulosemitteln besteht nicht. In der Kombinationstherapie mit anderen Antituberkulotika verhindert 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) das Auftreten von Resistenzen besonders für Isoniazid und Streptomycin.

#### Resistenzsituation:

Nationale Daten aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten zu Tuberkulosefällen, verursacht durch Mycobacterium tuberculosis oder Mycobacterium bovis, liegen nicht vor.

Das Nationale Referenzzentrum für Tuberkulose gibt die weltweite Resistenzsituation (2527 Fälle außerhalb Deutschlands, davon 25 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-resistent) mit < 1 % an. Die berichteten Fälle stammen aus mehreren Ländern und mehreren Jahren.

Die Wahl des Therapieregimes muss auf Basis einer Erregertypisierung und einer Resistenztestung vor Beginn der Therapie erfolgen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Absorption

Bei intravenöser Verabreichung des Antituberkulotikums 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) – besonders in Form der langsamen Infusion – sind erheblich höhere hohe Dosen mit bis zum 3-Fachen der oral tolerierten Dosis applizierbar. Hierbei lassen sich über einen Mehrstundenbereich Konzentrationen von über 400 µg/mL im Plasma aufrechterhalten.

Nach oraler Anwendung wird 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) rasch aber unterschiedlich aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Maximale Serumspiegel werden innerhalb von 1 (–2) Stunden erreicht.

#### Verteilung

Die Plasma-Proteinbindung beträgt 50–70 %. Das Verteilungsvolumen liegt bei 98 L/kg. 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) ist begrenzt gewebeängig, passiert die Plazentaschranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Infusion in den Liquorraum ist gering; bei Meningitis sind jedoch bis zu 50 % der Serumkonzentrationswerte im Liquor möglich.

#### Metabolisierung

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) wird im Organismus metabolisiert. Als Hauptmetaboliten werden N-Acetyl-4-amino-2-hydroxybenzoesäure (N-Acetyl-4-aminosalicylsäure) (Leber, Niere) und N-Glycyl-4-amino-2-hydroxybenzoesäure (N-Glycyl-4-aminosalicylsäure) (Niere) nachgewiesen, die nicht antibakteriell wirksam sind. Die Acetylierung ist sättigbar. Bei hoher Wirkstoff-Anflutung (parenterale Dosen) wird nur ein kleiner Anteil der Dosis metabolisiert, so dass die Wirkung bei der Infusion zusätzlich durch relativ mehr 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) gesteigert wird; kleine Dosen (orale Gaben) werden völlig acetyliert.

#### Ausscheidung

Die Serumhalbwertszeit beträgt bei intravenöser Applikation etwa 26, bei einmaliger oraler Gabe 45–60 Minuten. Die 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) wird schnell und hauptsächlich renal (80–88 %) ausgeschieden, aber auch über die Fäzes und die Galle. Neben glomerulärer Filtration wird die Hälfte – insbesondere die Metaboliten – durch tubuläre Sekretion eliminiert. Durch Probenecid-Gabe können die Konzentrationen im Blut erhöht werden; vorwiegend sind jedoch die Metaboliten an der Ausscheidung gehindert. Vorhandene Daten deuten darauf hin, dass die klinische Anwendung von Probenecid bei 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure)-Medikation keine praktische Bedeutung hat.

4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) ist hämo-, jedoch nicht peritoneal dialysierbar und sollte bei renaler Insuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

#### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberzirrhose, akuter viraler Hepatitis und Cholangitis war die Eliminationsrate von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) gegenüber gesunden Freiwilligen nicht verändert. Jedoch sollte 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) mit Vorsicht angewendet werden, da die Möglichkeit einer verminderten Toleranz gegenüber 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion besteht.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Elimination von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) ist bei Urämie nicht verändert. Kontinuierliche Acetylierung der Muttersubstanz führt jedoch zur ausschließlichen Akkumulation des inaktiven, acetylierten Metaboliten. Da eine Deacetylierung so gut wie nicht stattfindet, ist eine Akkumulation des Acetyl-Metaboliten wahrscheinlich. Dies könnte urämische gastrointestinalen Symptome sowie eine Azidose verstärken.

Bei Früh- und Neugeborenen sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist mit einer Verlängerung der Halbwertszeit zu rechnen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei tierexperimentellen Untersuchungen (Maus, Ratte) fanden sich nach oraler und parenteraler Gabe nur sehr geringe, akut toxische Wirkungen. Die LD<sub>50</sub>-Werte (Maus) bei parenteraler Gabe liegen bei 3850 mg/kg KG.

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannt Nebenwirkungen auftreten können.

Mutagenes und Tumorerzeugendes Potential: In vitro Untersuchungen in Bakterien verliefen negativ. Unter Behandlung mit 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) traten bei Patienten vermehrt Chromosomenaberrationen in Lymphozyten auf. Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential liegen nicht vor.

Zur Reproduktionstoxizität von 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure (4-Aminosalicylsäure) liegen keine Daten vor.

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

PAS-Fatol N enthält außer dem Wirkstoff keine weiteren Bestandteile.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Die Anwendung von PAS-Fatol N muss getrennt von der Anwendung von Lösungen mit Rifampicin und Protionamid erfolgen.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Pulver ist steril und 4 Jahre haltbar.

Die aus dem Pulver hergestellte Lösung sollte direkt verwendet werden.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte wasserhell bis leicht gelblich sein. Stark gelb bis braun gefärbte Lösungen sind nicht mehr verwendbar.

Haltbarkeit nach Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 20 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Infusionsflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituiertes PAS-Fatol N ist direkt zu verwenden (siehe Abschnitt 6.3).

#### 6.5 Art des Behältnisses

Pulver in Klarglas-Infusionsflaschen mit Bromobutyl-Gummistopfen. Jeder Infusionsflasche ist eine Transferkanüle zur Verflüssigung der Trockensubstanz aus weißem Polypropylen beigelegt („transflo“).

Die Rekonstitution erfolgt mit 500 mL aqua ad injectabilia.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

Packung mit 1 Infusionsflasche mit 13,49 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und 1 Transferkanüle

Packung mit 10 Infusionsflaschen mit 13,49 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und 10 Transferkanülen

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### 7. Inhaber der Zulassung

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150–151  
14199 Berlin  
phone +49 30 338427-0  
e-mail info.germany@esteva.com

#### 8. Zulassungsnummer

6192614.00.00

#### 9. Datum der Verlängerung der Zulassung

17.09.2009

#### 10. Stand der Information

November 2021

#### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt