

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пиразинамид Крка 500 mg таблетки

Pyrazinamide Krka 500 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000752
Разрешение №	26611, 31-07-2014
Одобрение №	

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg пиразинамид (*pyrazinamide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките са: бели кръгли, кръгли, леко двойноизпъкнали, с делителна черта от едната страна. Делителната черта не е предназначена за разтрояване на таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Всички видове туберкулоза (в комбинация с други туберкулостатици).

Пиразинамид може да се използва само в комбинация с други лекарства (изониазид, рифампицин, етамбутол), които действат на бактерията *Mycobacterium tuberculosis*. При самостоятелното използване на пиразинамид бързо се развива резистентност (от 6 до 8 седмици).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата трябва винаги да се адаптира според възрастта и нуждите на пациента, поради това тя трябва винаги да се определя от лекар. За изчисление на дневните дози трябва да се използва идеалното телесно тегло.

Обичайната доза пиразинамид при възрастни е 15 до 30 mg/kg дневно. Максималната дневна доза не трябва да надхвърля 2g. Има възможност за лечение и с повищена дозировка, напр. 50 mg до 70 mg/kg дневно, два или три пъти седмично. При дозиране два пъти дневно, максималната дневна доза не трябва да надхвърля 4 g, а при дозиране три пъти дневно тя не трябва да надхвърля 3 g.

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст обикновено се лекуват с дози пиразинамид, които са по-близки до долната граница на обичайната дозировка за възрастни.

Пациенти с бъбречно увреждане

Обичайната доза пиразинамид при пациенти с леко бъбречно увреждане е 12 mg до 20 mg/kg дневно. Пациентите може да се лекуват също и с 40 mg/kg дневно, три пъти седмично или с 60 mg/kg дневно два пъти седмично. При пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min, лечението с пиразинамид трябва да се избягва.

При пациенти на хемодиализа или перitoneална диализа трябва да се използва обичайната доза за възрастни. Тези пациенти може да се лекуват също и с 40 mg/kg дневно пиразинамид.



пъти седмично или с 60 mg/kg дневно два пъти седмично, за предпочтане 24 часа преди диализата.

Пациенти с чернодробно увреждане

Ако пациенти с чернодробно увреждане се лекуват с обичайната доза, пиразинамид кумулира в организма, така че тези пациенти трябва да се лекуват с по-ниски дози.

Педиатрична популация

Препоръчителната доза при деца е 35 mg/kg (30-40 mg/kg). По-високата дозировка се препоръчва в случаи на тежка форма на болестта (менингит).

Не може да се препоръча доза при деца под 3-месечна възраст.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат цели, с течност, като еднократна доза след закуска.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пиразинамид трябва да се прилага предпазливо при пациенти с известна свръхчувствителност към етионамид, изониазид, ниацин или други химически сродни лекарства, тъй като те могат да бъдат свръхчувствителни също и към пиразинамид.

Препоръчва се преди началото на лечението с пиразинамид да се определят серумните концентрации на пикочната киселина и да се извършват функционални чернодробни тестове (особено ALT и AST).

Пиразинамид трябва да се прилага предпазливо при пациенти с анамнеза за подагра.

Пиразинамид инхибира екскрецията на уратите през бъбреците, което може да се проявява с хиперурикемия, обикновено без симптоми на заболяване. При възникване на болестни симптоми на хиперурикемия (остра подагра) лечението трябва да се преустанови.

При пациенти с бъбречна недостатъчност пиразинамид може да започне да кумулира в организма.

По време на лечение на пациенти с диабет трудно се поддържат желаните концентрации на кръвната захар.

При пациенти с порфирия пиразинамид предизвиква оствър пристъп на порфирия.

Чернодробно увреждане

Пиразинамид трябва да се прилага предпазливо при пациенти с чернодробно заболяване и при болни с повишен риск от чернодробно увреждане, свързано с приложение на лекарства (напр. при пристрастване към алкохол). По време на лечение през 2 до 4 седмици и при поява на клинични признания на чернодробно увреждане трябва да се извършват адекватни изследвания на чернодробната функция. При поява на болестни симптоми на чернодробно увреждане лечението трябва да се преустанови.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва употребата на алкохол по време на лечение с пиразинамид, тъй като



пиразинамид може да потенцира токсичните ефекти на алкохола.

При едновременно приложение на пиразинамид и изониазид, серумните нива на изониазид може да се намалят, особено при пациенти със забавен метаболизъм на изониазид.

Едновременното приложение на пиразинамид и етионамид повишава риска от чернодробно увреждане, особено при пациенти с диабет. По време на употребата на тази лекарствена комбинация трябва да се извършват редовно функционални чернодробни тестове. При възникване на симптоми на чернодробно увреждане лечението с тази лекарствена комбинация трябва да се преустанови.

Пиразинамид може да индуцира метаболизма на циклоспорин, което може да понижи серумните концентрации на циклоспорин и неговия имуносупресивен ефект. При пациенти, лекувани с циклоспорин, е необходимо да се мониторират серумните му концентрации след началото или след преустановяването на лечението с пиразинамид.

Едновременното приложение на пиразинамид и фенитоин може да доведе до повишение на серумните концентрации на фенитоин, след което може да се появят признания на интоксикация с фенитоин. При възникване на нежелани реакции от страна на ЦНС (напр. атаксия, хиперрефлексия, нистагъм, трепор) по време на едновременно лечение с пиразинамид и фенитоин, лечението трябва да се преустанови, да се определят серумните концентрации на фенитоин и дозировката му да се коригира съответно.

Пиразинамид може да отслаби ефекта на урикуриците (алопуринол, колхицин, пробеницид, сулфинпиразон). По време на едновременно лечение с пиразинамид и урикурици серумните нива на пикочната киселина може да се повишат, поради това дозите им трябва съответно да се увеличат.

Едновременният прием на пиразинамид и алопуринол може да забави метаболизма на метаболитите на пиразинамид. Алопуринол не повлиява значително метаболизма на пиразинамид.

Зидовудин може силно да понижи серумните концентрации на пиразинамид и да увеличи риска от анемия.

Пиразинамид може да потенцира ефекта на хипогликемизиращите лекарства.

Пиразинамид може да повлияе надеждността на лентовия тест за определяне на кетони в урината (ACETEST® и KETOSTIX®); той предизвиква червено-кафяво оцветяване.

Пиразинамид може да повлияе определянето на серумното желязо, когато се използва Ferrochem® II; той предизвиква лъжливо по-ниски нива на серумното желязо.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Въпреки, че не е доказано, че пиразинамид предизвиква увреждане на плода, рисъкът не може да се изключи. Бременните жени трябва да приемат лекарството само ако потенциалната полза за майката надхвърля риска за плода.

Кърмене

Пиразинамид се екскретира в малки количества в кърмата и поради това не се препоръчва кърмене по време на лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни ефекти на пиразинамид върху способностите за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, които могат да възникнат по време на лечение с пиразинамид са класифицирани в следните групи, в зависимост от честотата:

- много чести ($\geq 1/10$),
- чести ($> 1/100, < 1/10$),
- нечести ($> 1/1\ 000, < 1/100$),



- редки ($> 1/10\ 000, < 1/1000$)
- много редки ($< 1/10\ 000$)
- с неизвестна честота (не могат да се определят от наличните данни).

Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в ред на отслабване на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по клас органи и системи и честота:

	чести	нечести	редки
Нарушения на метаболизма и храненето			пелагра, порфирия
Стомашно-чревни нарушения	гадене, анорексия	повръщане	
Хепато-билиарни нарушения			жълтеница, увеличение на черния дроб, остра активна чернодробна атрофия и смърт
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		реакции на свръхчувствителност (кожни обриви, уртикария, сърбеж, фоточувствителност)	акне
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	болка в ставите*	болка в мускулите,** болка в ставите**	
Нарушение на бъбреците и пикочните пътища			дизурия, интерстициален нефрит
Изследвания		сiderобластна анемия, тромбоцитопения	асимптоматично повишаване на чернодробните трансаминази

* със или без повишение на серумните нива на пикочната киселина

**с температура

Най-опасни нежелани лекарствени реакции са нарушенията на чернодробната функция: жълтеница, увеличен черен дроб, бессимптомно повишаване на чернодробните трансаминазите и остра чернодробна атрофия, която може да доведе до смърт. Те са свързани с дозата и изискват прекратяване на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изискава да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Симптоми

Опитът с предозиране на пиразинамид е ограничен. При един случай на предозиране се съобщава за повищена активност на чернодробните трансаминази. Трансаминазната активност спонтанно се е върнала към нормата след преустановяване на приложението на лекарството.

Предприемане на мерки

При поглъщане на голям брой таблетки трябва да се приложат следните мерки: стомашна промивка, приложение на активиран въглен и проследяване на чернодробната функция и серумните нива на уратите. Лечението е симптоматично. Важно е пациентът да се хидратира добре. Елиминирането на пиразинамид може да се засили чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикробни, други лекарства за лечение на туберкулоза, ATC код: J04AK01.

Механизъм на действие

Пиразинамид се използва през началната фаза на терапията на туберкулозата, когато лечението има за цел унищожаване на бактериите по време на фазата на вътреклетъчното им деление.

Пиразинамид винаги се прилага в комбинация с две или три противотуберкулозни лекарства от първа линия.

Пиразинамид има бактерицидно действие срещу *Mycobacterium tuberculosis*, но не е ефективен срещу други микобактерии. *In vitro*, той е активен само при кисело pH, докато в неутрална среда е напълно неактивен. При туберкулозното възпаление pH е кисело и средата вътре в макрофагите също е кисела. Поради това, пиразинамид е активен срещу бавно и умерено растящи бактерии и дори срещу вътреклетъчни бактерии в киселата среда на макрофагите. При постепенното намаление на възпалението, когато pH се увеличава, бактерицидната активност на пиразинамид намалява. Това обяснява защо пиразинамид е много ефективен и необходим в най-ранните стадии на туберкулозното възпаление.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пиразинамид се резорбира напълно в стомашно-чревния тракт. Той достига максимални плазмени концентрации до 2 часа след приема.

Разпределение

Разпространява се широко във всички органи и телесни течности, включително в цереброспиналната течност (ЦСТ). В ЦСТ достига същите концентрации както и в серума. Само около 5% от пиразинамид се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Метаболизира се в черния дроб и основният му метаболит е пиразиноевата киселина, която притежава собствена активност срещу *Mycobacterium tuberculosis*. Максималните кръвни нива на пиразиноевата киселина се достигат до 6 часа след приема на пиразинамид.

Елиминиране

Пиразинамид и метаболитите му се екскретират предимно през бъбреците. Средният времетраене на елиминационен полуживот е около 12 часа. Той се екскретира също и в кърмата.

Пиразинамид може да се елиминира от организма чрез хемодиализа.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Пероралната LD₅₀ за пиразинамид е 3 g/kg при плъхове и мишки.

LD₃₀ при мишки след интраперитонеално приложение е 705 mg/kg. Многократните дози пиразинамид (0,5-1,5 mg/kg) са много добре толериирани от мишки и плъхове. Повторното прилагане (7 дни) на пиразинамид причинява чернодробна токсичност при дози над 2,5 mg/kg. При *in vitro* тестове (Ames тест), пиразинамид не е мутагенен, но причинява хромозомни аберации в култури на човешки лимфоцити. Хромозомни аберации са наблюдавани при мишки, които са получили пиразинамид в дози 5-10 пъти по-високи от човешките дози. При тестовете през целия живот при мишки и плъхове, пиразинамид е даван в храната в концентрации до 10 000 ppm (около 2 g/kg при мишки, т.е. 40 пъти над максималната доза на човека, и 0,5 g/kg при плъхове, т.е. 10 пъти повече от човека доза). При тези тестове, пиразинамид не е канцерогенен при плъхове и мишки от мъжки пол, но това не може да бъде заключението и за женските мишки, поради тяхната смърт.

Пиразинамид (300, 1500, 3000 mg/kg/ден, перорално за 10-30 дни) намалява теглото на плода при мишки, удължава бременността и увеличава феталната резорбция. При високи дози (100 и 500 mg/kg; p.o.), пиразинамид е токсичен за плода при плъхове. Не се наблюдава тератогенност. Токсичните ефекти върху възпроизводството и развитието на плода са по-големи, ако пиразинамид се използва в комбинация с други лекарства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте

Прежелатинизирано нишесте

Натриев царевичен гликолат (тип A)

Талк (E553b)

Магнезиев стеарат (E572)

Натриев лаурилсулфат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Стъклен контейнер (тъмно стъкло), алуминиева запушалка, памук: 100 таблетки, в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ II 12914/02.05.2006г.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

13.07.2011г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2013 год.

