

1.3.1	Pyrazinamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Pirazinamid Krka 500 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg pirazinamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele, okrogle, rahlo izbočene, z zarezo na eni strani. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vse oblike tuberkuloze (v kombinaciji z drugimi tuberkulostatiki). Pirazinamid se lahko uporablja le v kombinaciji z drugimi zdravili (izoniazidom, rifampicinom, etambutolom), ki delujejo na bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*. Če se pirazinamid uporablja sam, se hitro razvije rezistenca (v 6 do 8 tednih).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je vedno prilagojeno starosti bolnika in njegovim potrebam, zato ga mora vedno določiti zdravnik. Pri izračunu dnevne doze vedno upoštevamo idealno telesno maso.

Običajni odmerek pirazinamida za odrasle je 15 mg do 30 mg na kg telesne mase na dan, največji dnevni odmerek ne sme biti večji od 2 g. Možno je tudi zdravljenje s povečanim odmerkom, in sicer s 50 mg do 70 mg na kg telesne mase na dan, dvakrat ali trikrat na teden. Pri jemanju dvakrat na teden največji dnevni odmerek ne sme biti večji od 4 g, pri jemanju trikrat na teden pa ne sme biti večji od 3 g.

Starejši bolniki

Starejše bolnike običajno zdravimo z odmerki pirazinamida, ki so bližje spodnji meji običajnih odmerkov za odrasle.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Običajni odmerek pirazinamida za bolnike z blago okvaro ledvičnega delovanja je 12 mg do 20 mg na kg telesne mase na dan. Možno je tudi zdravljenje s 40 mg na kg telesne mase na dan, trikrat na teden, ali s 60 mg na kg telesne mase na dan, dvakrat na teden. Zdravljenju s pirazinamidom se izogibamo pri bolnikih, ki imajo kreatininski očistek manjši od 0,83 ml/s (50 ml/min).

Bolnike na hemodializi ali peritonealni dializi zdravimo z običajnimi odmerki za odrasle. Možno je tudi zdravljenje s 40 mg pirazinamida na kg telesne mase na dan, trikrat na teden, ali s 60 mg na kg telesne mase na dan, dvakrat na teden, po možnosti 24 ur pred dializo.

1.3.1	Pyrazinamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Če zdravimo bolnike z okvaro jeter z običajnimi odmerki, se pirazinamid kopiči v telesu, zato je treba te bolnike zdraviti z manjšimi odmerki.

Pediatrična populacija

Običajni odmerek pirazinamida za otroke je 35 mg (30-40 mg) na kg telesne mase na dan, največji dnevni odmerek pa ne sme biti večji od 2 g. Možno je tudi zdravljenje otrok s povečanim odmerkom, s 50 mg do 70 mg na kg telesne mase na dan, dvakrat ali trikrat na teden. Pri jemanju dvakrat na teden največji dnevni odmerek ne sme biti večji od 4 g, pri jemanju trikrat na teden pa ne sme biti večji od 3 g.

Način uporabe

Bolniki naj jemljejo tablete cele, z nekaj tekočine, v enem odmerku po zajtrku.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda jetrna okvara;
- akutni protin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pirazinamid dajemo previdno bolnikom z znano preobčutljivostjo na etionamid, izoniazid, niacin ali druga kemično sorodna zdravila, ker so lahko preobčutljivi tudi na pirazinamid.

Pred začetkom zdravljenja s pirazinamidom je priporočljivo določiti serumsko koncentracijo sečne kisline in opraviti teste jetrnega delovanja (zlasti ALT in AST).

Pirazinamid dajemo previdno bolnikom z jetrnimi obolenji in bolnikom s povečanim tveganjem za jetrno okvaro, ki bi jo lahko povzročilo zdravilo (npr. alkoholikom). Ustrezne teste jetrnega delovanja je treba opraviti med zdravljenjem vsaka 2 do 4 tedne in ob pojavu kliničnih znakov jetrne okvare. Če se pokažejo bolezenski znaki jetrne okvare, je treba zdravljenje prekiniti.

Pirazinamid dajemo previdno bolnikom s protinom v preteklosti (anamnezi). Pirazinamid zavira izločanje uratov skozi ledvice, kar se lahko pokaže kot hiperurikemija, običajno brez bolezenskih znakov. Če se pokažejo bolezenski znaki hiperurikemije (akutni protin), je treba zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem se pirazinamid lahko začne kopičiti v telesu.

Pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo s pirazinamidom je težko vzdrževati zaželene koncentracije krvnega sladkorja.

Pri bolnikih s porfirijo pirazinamid lahko povzroči akutne napade porfirije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med zdravljenjem s pirazinamidom odsvetujemo pitje alkoholnih pijač, ker pirazinamid lahko poveča škodljive učinke alkohola.

Med sočasnim jemanjem pirazinamida in izoniazida se lahko zmanjša serumsko koncentracija izoniazida, zlasti pri bolnikih, ki upočasnjeno presnavljajo izoniazid.

Sočasno jemanje pirazinamida in etionamida poveča tveganje za jetrno okvaro, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Med zdravljenjem s to kombinacijo zdravil je treba jetrno delovanje redno spremljati z ustreznimi laboratorijskimi testi. Če se pokažejo znaki jetrne okvare, je treba zdravljenje s to kombinacijo zdravil prekiniti.

Pirazinamid lahko pospeši presnavljanje ciklosporina, kar lahko zmanjša serumsko koncentracijo ciklosporina in njegov imunosupresivni učinek. Pri bolnikih, ki se zdravijo s ciklosporinom, je treba spremljati serumsko koncentracijo ciklosporina po uvajanju pirazinamida in po prekinitvi zdravljenja z njim.

Med sočasnim jemanjem pirazinamida in fenitoina lahko pride do povečanja serumske koncentracije fenitoina, zaradi česar se lahko pojavijo znaki zastrupitve s fenitoinom. Če se med sočasnim

1.3.1	Pyrazinamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zdravljenjem s pirazinamidom in fenitoinom pokažejo neželeni učinki v centralnem živčnem sistemu (npr. ataksija, hiperrefleksija, nistagmus, tremor), je treba jemanje zdravila prenehati, določiti serumsko koncentracijo fenitoina in ustrezno prilagoditi odmerke fenitoina.

Pirazinamid lahko zmanjša učinek zdravil za zdravljenje protina (alopurinol, kolhicin, probenecid, sulfipirazon). Med sočasnim zdravljenjem s pirazinamidom in zdravili za zdravljenje protina se lahko poveča serumska koncentracija sečne kisline, zato je treba ustrezno povečati odmerke zdravil za zdravljenje protina.

Sočasno jemanje pirazinamida in alopurinola lahko upočasni presnovo presnovkov pirazinamida, na presnovo pirazinamida pa nima bistvenega vpliva.

Zidovudin lahko močno zmanjša serumsko koncentracijo pirazinamida in poveča tveganje za anemijo. Pirazinamid lahko poveča učinek hipoglikemičnih zdravil.

Pirazinamid lahko vpliva na zanesljivost testnih lističev za določanje ketonov v seču (ACETEST® in KETOSTIX®); povzroča rdeče-rjavo obarvanost.

Pirazinamid lahko ovira določanje serumskega železa z instrumentom Ferrochem® II; daje navidezno manjše vrednosti serumskega železa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Čeprav ni dokazov, da ima pirazinamid škodljiv učinek na plod, tveganja ni mogoče izključiti.

Nosečnice naj zdravilo jemljejo le, če je pričakovana korist za mater večja od tveganja za otroka.

Dojenje

Pirazinamid se v majhnih količinah izloča v materino mleko, zato doječim materam med zdravljenjem odsvetujemo dojenje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s pirazinamidom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

	Pogosti	Občasni	Redki
Presnovne in prehranske motnje			pelagra, porfirija
Bolezni prebavil	slabost, neješčnost	bruhanje	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zlatenica, povečanje jeter, akutna jetrna atrofija in smrt
Bolezni kože in		preobčutljivostne	akne

1.3.1	Pyrazinamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

podkožja		reakcije (kožni izpuščaji, koprivica, srbenje, preobčutljivost za svetlobo)	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v sklepih*	bolečine v mišicah,** bolečine v sklepih**	
Bolezni sečil			dizurija, intersticijski nefritis
Preiskave		sideroblastična anemija, trombocitopenija	asimptomatsko povečanje aktivnosti jetrnih transaminaz

*- s povečano koncentracijo sečne kisline v serumu ali brez nje

** - s povečano telesno temperaturo

Najnevarnejši neželeni učinki so motnje v jetrnem delovanju: zlatenica, povečanje jeter, asimptomatsko povečanje aktivnosti jetrnih transaminaz in akutna jetrna atrofija, ki lahko povzroči smrt. Odvisni so od velikosti odmerka. Če se pojavijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pirazinamida je malo izkušenj. V enem primeru prevelikega odmerjanja so poročali o povečanju aktivnosti jetrnih transaminaz. Po prenehanju zdravljenja se je aktivnost transaminaz normalizirala.

Pri zaužitju večjega števila tablet priporočamo izpiranje želodca, aktivno oglje ter nadzorovanje jetrnega delovanja in serumske koncentracije uratov. Zdravljenje je simptomatsko. Pomembna je dobra hidracija bolnika. Izločanje pirazinamida lahko pospešimo s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami, druga zdravila z delovanjem na *Mycobacterium tuberculosis*, oznaka ATC: J04AK01.

Pirazinamid uporabljamo v prvi fazi zdravljenja tuberkuloze, ko želimo uničiti bacile v fazi znotrajcelične delitve. Vedno ga dajemo hkrati z dvema ali tremi protituberkuloznimi zdravili prvega reda.

1.3.1	Pyrazinamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pirazinamid je baktericiden za mikobakterijo tuberkuloze, ni pa učinkovit proti drugim mikobakterijam. In vitro je aktiven samo v kislem mediju, v nevtralnih pogojih je popolnoma neaktiven. V tuberkuloznem vnetju je okolje kislo in prav tako je kisel medij znotraj makrofagov, zato je pirazinamid aktiven tako proti počasi, kot tudi proti intermitentno rastočim bacilom in celo proti znotrajceličnim bacilom v kislem okolju makrofagov. V postopni regresiji vnetja, ko pH narašča, se baktericidna aktivnost pirazinamida zmanjšuje. Prav to dejstvo razloži, zakaj je pirazinamid tako zelo nujen in učinkovit v najzgodnejših fazah tuberkuloznega vnetja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pirazinamid se popolnoma absorbira iz prebavil. Največjo koncentracijo v krvi doseže v dveh urah po zaužitju.

Porazdelitev

V telesu se razporeja v vse organe in telesne tekočine, tudi v cerebrospinalni likvor. V njem dosega take koncentracije kot v serumu. Na plazemske beljakovine se veže samo okrog 5 odstotkov pirazinamida.

Biotransformacija

Presnavlja se v jetrih, glavni presnovek je pirazinoična kislina, ki tudi sama deluje na bacile tuberkuloze. Pirazinoična kislina doseže največjo koncentracijo v krvi v 6 urah po zaužitju pirazinamida.

Izločanje

Pirazinamid in njegovi presnovki se večinoma izločajo skozi ledvice.

Povprečna razpolovna doba izločanja je okrog 12 ur.

Izloča se tudi z mlekom doječih žensk.

Pirazinamid lahko iz telesa odstranimo s hemodializo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

LD₃₀ vrednosti pri podganah po oralnem dajanju znašajo 3 g/kg, pri miših po intraperitonealnem dajanju pa 705 mg/kg telesne mase. Ponavljajoče odmerjanje pirazinamida (0,5–1,5 mg/kg) so miši in podgane zelo dobro prenašale. Pirazinamid po ponavljajočem odmerjanju (7 dni) povzroča škodljive učinke na jetrih pri odmerkih, višjih od 2,5 g/kg telesne mase.

V *in vitro* testih (Ames test) pirazinamid ni deloval mutageno, povzročil pa je kromosomske aberacije v kulturi limfocitov človeka. Kromosomske aberacije so opazili pri miših, kjer so uporabili 5- do 20-krat višje odmerke pirazinamida, kot so odmerki za ljudi.

V doživljenjskem poskusu na miših in podganah so pirazinamid dajali s hrano v koncentracijah do 10000 ppm (približno 2 g/kg telesne mase miši oz. 40-kratni maksimalni odmerek za ljudi) in 0,5 g/kg telesne mase podgane (10-kratni odmerek za ljudi). Pirazinamid v teh testih ni bil kancerogen za podgane in samce miši, za samičke miši zaradi poginov tega niso mogli zaključiti.

Pirazinamid (300, 1500, 3000 mg/kg/dan, oralno 10–30 dni) zmanjšuje telesno maso zarodkov pri miših, podaljšuje trajanje gestacije in povečuje resorpcijo zarodkov. V visokih odmerkih (100 in 500 mg/kg; p.o.) je pirazinamid toksičen za zarodke podgan. Teratogenega delovanja niso opazili. Večji toksični učinki na reprodukcijo in razvoj zarodkov so opazni, če se pirazinamid uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

1.3.1	Pyrazinamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

koruzni škrob
predgelirani škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

Po uporabi vsebnik takoj dobro zaprite.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Stekleni vsebnik (steklo jantarne barve), aluminijška zaporka, vata: 100 tablet, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01263/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 10. 1993
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 9. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.1.2018