

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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 №	66464 / 04-09-2024
BG/MA/MP -	
Доброление №	

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, леко двойноизпъкнали, с делителна черта от едната страна. Делителната черта не е предназначена за счупване 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.

Пиразинамид трябва да се използва в комбинация с други противотуберкулозни средства. При стандартно лечение на туберкулоза пиразинамид се прилага заедно с други противотуберкулозни лекарства по време на началната фаза на лечението за общо 8 седмици.

Обичайната доза пиразинамид при възрастни е 15 до 30 mg/kg дневно. Максималната дневна доза не трябва да надхвърля 2 g. Има възможност за лечение и с повишена 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

При пациенти с бъбречно увреждане със скорост на гломерулна филтрация $< 30 \text{ ml/min}$ да се използва интермитентно дозиране: 25 mg/kg три пъти седмично. Този режим на дозиране се отнася и за пациенти на диализа; пиразинамид трябва да се приема 4 до 6 часа преди* или



веднага след** диализа. Пиразинамид и неговите метаболити могат да бъдат хемодиализирани.

* по-нисък риск от токсичност, но потенциално преждевременно елиминиране на лекарството

** избягване на преждевременното елиминиране на лекарството, но потенциално по-висок риск от повишени нива на лекарството

Пациенти с чернодробно увреждане

Ако пациенти с чернодробно увреждане се лекуват с обичайните дози, пиразинамид се натрупва в организма, следователно тези пациенти трябва да се лекуват с по-ниски дози.

Изследванията на чернодробната функция са необходими и трябва да се извършват всяка седмица или няколко пъти седмично през първите няколко месеца, тъй като съществува повишен риск от увреждане на черния дроб.

Пиразинамид е противопоказан при тежко чернодробно увреждане.

Няма данни за деца и юноши с чернодробно увреждане; не може да се направи препоръка за дозиране.

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.

Съществуващо тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C), остри чернодробни заболявания (напр. хепатит) и до 6 месеца след възстановяване от хепатит.

Остър подагрозен пристъп.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

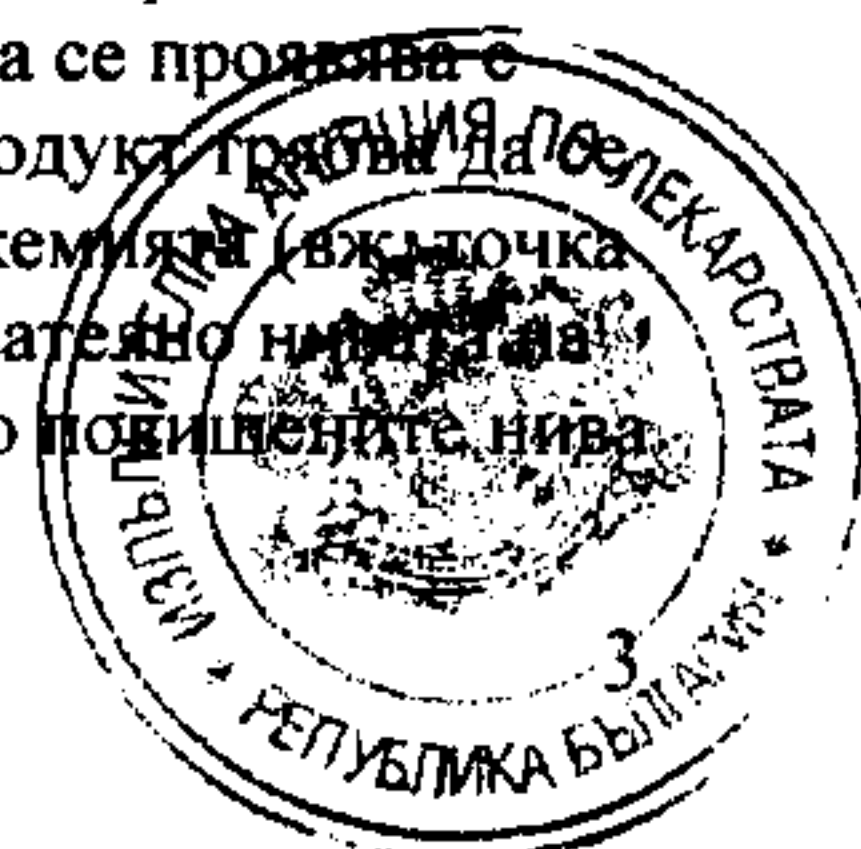
Пиразинамид трябва да се прилага предпазливо при пациенти с известна свръхчувствителност към етионамид, изониазид, ниацин или други химически сродни лекарства, тъй като те могат да бъдат свръхчувствителни също и към пиразинамид.

В резултат на увреждане на чернодробния паренхим, което може да възникне по време на лечение с пиразинамид, поради намаляване на синтеза на коагулационни фактори може да настъпи удължаване на времето за съсирване на кръвта.

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. Този лекарствен продукт трябва да се предписва само ако е необходимо спешно лечение. В редки случаи хиперурикемията (вж. точка 4.8) може да причини артралгия, особено при чувствителни пациенти. Следователно нивата на урея в кръвта трябва да се проследяват редовно (на всеки 3-4 седмици). Силно повишените нива на урея може да изискват лечение с урикозурици, като бензбромарон.



Ако се появят симптоми на хиперурикемия (остра подагрозна криза), лечението трябва да се преустанови.

При пациенти с бъбречна недостатъчност пиразинамид може да започне да кумулира в организма. Ако бъбречната функция е нарушена ($GFR < 30 \text{ ml / min}$), пиразинамид трябва да се прилага 3 пъти седмично.

Тъй като приложението на пиразинамид при пациенти на диализа може да доведе до натрупване на активното вещество, може да се наложи проследяване на плазмените концентрации.

По време на терапията с пиразинамид пациентите с диабет могат да изпитат трудности при регулиране на инсулиновите си нива, тъй като под въздействието на пиразинамид стойностите на кръвната захар могат да бъдат нестабилни.

При пациенти с порфирия пиразинамид може да предизвика остър пристъп на порфирия.

Лечението с пиразинамид може да предизвика фоточувствителност (вж. точка 4.8). Поради това пациентите, лекувани с пиразинамид, не трябва да се излагат на силна слънчева светлина.

Пиразинамид може да повлияе на следните лабораторни тестове: определяне на билирубин, на пикочна киселина, на нива на тироксин, както и на протромбиново време, на серумна аминотрансферазна активност и на серумно желязо, определяно с помощта на инструмента Fettochem II.

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 пристрастяване към алкохол). По време на лечение през 2 до 4 седмици и при поява на клинични признаци 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. Трябва да се обмисли постепенно въвеждане на пиразинамид (вж. точка 4.2).

Ако преди лечението стойностите на серумните трансаминази са достигнали >3 пъти над нормалната стойност, трябва да се обмисли терапия само с едно или две хепатотоксични противотуберкулозни лекарства. Ако серумните трансаминази се повишат $>100 \text{ U/l}$ или концентрацията на билирубин се повиши >2 пъти над нормалната стойност, терапията трябва да се прекъсне или да се прекрати.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират незабавно с лекар, ако се появят признаци на хепатотоксичен ефект (напр. слабост, загуба на апетит, гадене, повръщане).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с пиразинамид консумацията на алкохол трябва да се избягва, тъй като това може да увеличи риска от увреждане на черния дроб и значително да наруши реактивността. Трябва да се внимава, когато се използват едновременно лекарства, които са потенциално увреждащи черния дроб, тъй като рискът от хепатотоксичност се увеличава. 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 имunosупресивен ефект. При пациенти, лекувани с циклоспорин, е необходимо да се мониторира 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 признаци на интоксикация с фенитоин. При възникване на нежелани реакции от страна на ЦНС (напр. атаксия, хиперрефлексия, нистагъм, тремор) 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.

Рифампицин+пиразинамид: повишен риск от хепатотоксичност

Рифампицин: повишен клирънс, намалена AUC

Изисква се действие: Изследване на чернодробната функция преди и по време на лечението, не се изисква коригиране на дозата на нито едно от активните вещества.

Ацетилсалицилова киселина (ASA): дози на ASA > 3 000 mg дневно стимулират отделянето на пикочна киселина. Дозите на ASA, вариращи от 75 mg до 2 000 mg дневно, инхибират екскрецията на пикочна киселина, както и на пиразинамид. Поради това е възможно повишено инхибиране на екскрецията на пикочна киселина. Необходимо действие: Внимателно проследяване на нивата на пикочна киселина.

Пиразинамид може да отслаби ефекта на урикозуриците (алопуринол, колхицин, пробеницид, сулфинпиразон) или на лекарства с урикозурични свойства (аскорбинова киселина и контрастни вещества) върху серумната екскреция на пикочна киселина. Това може да доведе до повишени серумни нива на пикочна киселина при пациенти с подагра, лекувани с пиразинамид. Повишени дози на урикозурици може да са необходими за контролиране на хиперурикемия и подагра, когато лекарства против подагра се използват едновременно с пиразинамид и трябва да се извършва внимателно проследяване на нивата на пикочната киселина.

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.

Необходимо действие: внимателно проследяване на плазмените нива на пиразинамид.

Пиразинамид може да потенцира ефекта на хипогликемизиращите лекарства и водят до колебания в нивата на кръвната захар. Необходимо действие: Проследяване на нивата на кръвната захар.

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, рискът 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. Въпреки че се предполага, че концентрациите в човешкото мляко са твърде ниски, за да причинят нежелани реакции при кърмачето, поради ограничените данни не се препоръчва кърмене по време на лечение с пиразинамид. Лечението по време на кърмене трябва да се извършва само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

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	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	хиперурикемия			пристъпи на подагра, пелагра, порфирия
Стомашно-чревни нарушения	повръщане, гадене, анорексия, неразположение, отслабване, киселини, спазми в долната част на корема			
Нарушения на нервната система			главоболие, световъртеж, безсъние, раздразнимост	
Съдови нарушения				хипертония
Хепато-билиарни нарушения	жълтеница, увеличение на черния дроб, остра чернодробна атрофия и смърт, асимптоматично повишаване на черно-дробните трансаминази		тежка хепатотоксичност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	фото-чувствителност (вж. точка 4.4.)	кожни обриви, уртикария, сърбеж	хистамин-индуцирано зачервяване, акне	еритема мулти-форме
Нарушения на имунната система			реакции на свръх-чувствителност	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната		болка в мускулите	артралгия (болка в ставите)	



тъкан				
Ендокринни нарушения				нарушена адренокортикална функция (отделяне на 17-кетостероид в урината)
Нарушение на бъбреците и пикочните пътища			дизурия	интерстициален нефрит
Нарушения на кръвта и лимфната система				нарушения на хемопоетичната система, сидеробластна анемия, тромбоцитопения

Най-опасни нежелани лекарствени реакции са нарушенията на чернодробната функция: жълтеница, увеличен черен дроб, безсимптомно повишаване на чернодробните трансаминази 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/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Опитът с предозиране на пиразинамид е ограничен. Не са известни специфични симптоми на предозиране. Известните нежелани реакции (вж. точка 4.8) могат да се появят в засилена форма. При предозиране може да възникне повишаване на чернодробните трансаминази, остро чернодробно увреждане и хиперурикемия.

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 (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикробни, други лекарства за лечение на туберкулоза, АТС



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 рН, докато в неутрална среда е напълно неактивен. При туберкулозното възпаление рН 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 рН 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 елиминационен полуживот е около 12 часа. Той се екскретира също и в кърмата.

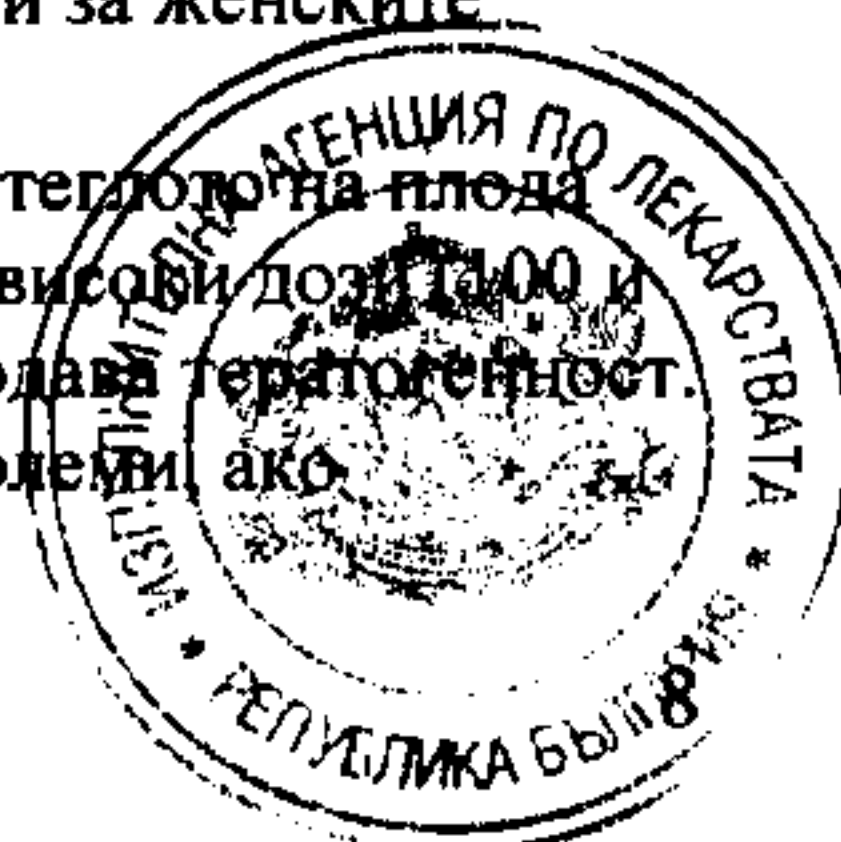
Пиразинамид може да се елиминира от организма чрез хемодиализа.

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 толерирани 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 лимфоци. Хромозомни аберации са наблюдавани при мишки, които са получили пиразинамид в дози 5-10 пъти по-високи от човешките дози. При тестовите 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 (1000 и 5000 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 нишестен гликолат (тип А)
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

Reg.№ 20000752

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

Дата на първо разрешаване: 12.12.2000 г.
Дата на последно подновяване: 13.07.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12 Юли 2024

