

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Pyrazinamid Krka 500 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 500 mg pirazinamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete su bijele, okrugle, blago bikonveksne, zakošenih rubova, s urezom na jednoj strani, promjera 13 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje aktivne tuberkuloze uzrokovane s *Mycobacterium tuberculosis* (u kombinaciji s drugim antituberkuloticima).

Pirazinamid se smije koristiti jedino u kombinaciji s drugim lijekovima (izoniazidom, rifampicinom, etambutolom) koji djeluju na bakteriju *Mycobacterium tuberculosis*. Ako se pirazinamid koristi sam, brzo dolazi do rezistencije (unutar 6 do 8 tjedana). Pirazinamid nije aktivan protiv atipičnih mikobakterija.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju lijekova za liječenje tuberkuloze.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu uvijek treba prilagoditi dobi i potrebama bolesnika, tako da je uvijek treba odrediti liječnik s iskustvom u liječenju tuberkuloze. Za izračun dnevnih doza treba koristiti idealnu tjelesnu masu.

Odrasli

- *Svakodnevno liječenje*

Potrebno je propisati režim svakodnevnog liječenja kad god je to moguće. Preporučena dnevna doza pirazinamida je 25 mg/kg tjelesne težine (u rasponu od 20 do 30 mg/kg tjelesne težine). Maksimalna dnevna doza je 2,5 g.

Preporučene dnevne doze prema tjelesnoj težini su sljedeće:

| Tjelesna težina | Preporučena dnevna doza |
|-----------------|-------------------------|
| Manje od 50 kg | 1,5 g = 3 tablete |
| 51 – 75 kg | 2,0 g = 4 tablete |
| Više od 75 kg | 2,5 g = 5 tableta |

- *Intermitentno liječenje*

Režim s intermitentnim doziranjem treba koristiti samo ako svakodnevna primjena nije moguća. Preporučena doza pirazinamida je 35 mg/kg tjelesne težine (u rasponu od 30 do 40 mg/kg tjelesne težine) primijenjeno tri puta tjedno. Maksimalna dnevna doza je 2,5 g.

Preporučene doze prema tjelesnoj težini *primijenjene tri puta tjedno* su sljedeće:

| Tjelesna težina | Preporučena doza |
|-----------------|-------------------|
| Manje od 50 kg | 2,0 g = 4 tablete |
| Više od 50 kg | 2,5 g = 5 tableta |

Pedijatrijska populacija

- *Svakodnevno liječenje*

Uobičajena doza pirazinamida za djecu je 35 (30-40) mg/kg tjelesne mase na dan. Najviša doza od 40 mg/kg je neophodna kod teških oblika tuberkuloze, kao što je meningitis. Maksimalna dnevna doza je 2 g.

- *Intermitentno liječenje*

Režim s intermitentnim doziranjem treba koristiti samo ako svakodnevna primjena nije moguća. Preporučena dnevna doza je 50 mg/kg pirazinamida primijenjena tri puta tjedno.

Zbog nedostatka specifičnih podataka, pirazinamid se ne smije koristiti u djece mlađe od 3 mjeseca.

Oštećenje funkcije bubrega

Primjenu pirazinamida u dozi od 25 mg/kg tri puta tjedno preporučuje se koristiti u bolesnika s insuficijencijom bubrega (4. i 5. stadij kronične bolesti bubrega; klirens kreatinina ispod 30 ml/min). Takvim se režimom liječenja osigurava postizanje terapijskih koncentracija, dok se istovremeno izbjegavaju toksične koncentracije.

Liječenje u dozi od 25 mg/kg tri puta tjedno potrebno je također primjenjivati u bolesnika na hemodijalizi. Liječenje se može primijeniti odmah nakon hemodijalize (čime se sprječava prerano uklanjanje lijeka, ali povećava rizik od visokih razina lijeka) ili 4 – 6 sati prije dijalize (manji rizik od toksičnosti, ali moguće prerano uklanjanje lijeka). Vrijeme primjene potrebno je prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doza u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Trajanje liječenja

Kod standardnog liječenja tuberkuloze pirazinamid se daje zajedno s drugim antituberkuloticima tijekom početne faze liječenja u trajanju od ukupno 2 mjeseca. Da bi se spriječila rekurentna infekcija, primjena pirazinamida može se nastaviti do najviše 3 mjeseca.

Pirazinamid se također može primjenjivati u bolesnika s relapsom bolesti ili nakon neuspjele kure liječenja kao dio nekih režima liječenja tuberkuloze rezistentne na višestruke lijekove. U takvim slučajevima trajanje liječenja potrebno je odrediti na temelju važećih smjernica za liječenje i u skladu s bolesnikovim potrebama.

Način primjene

Tablete treba uzeti čitave, s malo tekućine, u pojedinačnoj dozi nakon doručka.

Pirazinamid se primjenjuje u kombinaciji s drugim antituberkuloticima.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje jetre, akutna bolest jetre (npr. hepatitis) te do 6 mjeseci od pojave hepatitisa.

Akutni giht.

Porfirija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pirazinamid treba oprezno primjenjivati u bolesnika s poznatom preosjetljivosti na etionamid, izoniazid, niacin ili druge kemijski srodne lijekove jer bi mogli biti preosjetljivi i na pirazinamid. Pretrage prije početka liječenja trebaju uključivati testove funkcije bubrega, funkcije jetre, a osobito određivane početne vrijednosti mokraćne kiseline. Moraju se redovito provoditi testovi funkcije jetre i bubrega te pratiti razine ureje u serumu svaka 2 – 4 tjedna uz kliničko praćenje.

Nuspojave pirazinamida prvenstveno uključuju jetru, a mogu biti u rasponu od asimptomatskih povišenih rezultata testova jetrene funkcije do ozbiljnih kliničkih manifestacija bolesti jetre; stoga je prije početka terapije potrebno obaviti testove funkcije jetre, te posebno odrediti razine aspartat transferaze (AST), alanin transferaze (ALT) i bilirubina, a zatim to ponavljati svaka dva do četiri tjedna tijekom terapije. Ako se pojave simptomi oštećenja jetre, nužno je prekinuti liječenje. Pod osobitim su rizikom bolesnici koji redovito konzumiraju velike količine alkohola ili zlorabe alkohol, bolesnici s otprije postojećim oštećenjem jetre te bolesnici koji uzimaju druge hepatotoksične lijekove ili tvari.

Bolesnicima je potrebno reći kako prepoznati znakove bolesti jetre i zatražiti hitan liječnički savjet ako se razviju simptomi poput dugotrajne mučnine, povraćanja, malaksalosti ili žutice.

Pirazinamid treba oprezno primjenjivati u bolesnika s gihtom u anamnezi. Pirazinamid inhibira izlučivanje urata putem bubrega, što se može očitovati hiperuricemijom (obično asimptomatskom). Hiperuricemija može uzrokovati artralgiju, osobito u podložnih bolesnika. Ako se pojave simptomi hiperuricemije (akutnog gihta), liječenje treba prekinuti.

U bolesnika sa zatajenjem bubrega pirazinamid se može početi nakupljati u tijelu. Mora se koristiti režim s rjeđim doziranjem (vidjeti dio 4.2., Oštećenje funkcije bubrega). Prije početka liječenja i tijekom liječenja treba se testirati funkcija bubrega.

Tijekom liječenja bolesnika sa šećernom bolesti teško je održati željene razine šećera u krvi. Savjetuje se praćenje da bi se utvrdile moguće veće poteškoće u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti.

Liječenje pirazinamidom može uzrokovati fotoosjetljivost (vidjeti dio 4.8.). Zbog toga se bolesnici liječeni pirazinamidom ne smiju izlagati jakom suncu.

Pirazinamid može utjecati na pouzdanost kontrolnih trakica za određivanje ketona u urinu (ACETEST® i KETOSTIX®); dovodi do nastanka crveno-smeđe boje.

Pirazinamid može utjecati na određivanje željeza u serumu kada se koristi instrument Ferrochem® II; dovodi do naizgled nižih vrijednosti željeza u serumu.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dnevnoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tijekom istodobne primjene pirazinamida i izoniazida može doći do smanjenja razine izoniazida u serumu, osobito u bolesnika koji sporije metaboliziraju izoniazid.

Istodobna primjena pirazinamida i etionamida povećava rizik od oštećenja jetre, osobito u bolesnika sa šećernom bolesti. Treba provoditi redovita testiranja jetrene funkcije tijekom primjene ove kombinacije lijekova. Ako nastanu simptomi oštećenja jetre, liječenje ovom kombinacijom lijekova treba prekinuti.

Pirazinamid može pojačati hepatotoksične učinke rifampicina i stoga se pirazinamid ne bi trebao

primjenjivati u liječenju latentne infekcije tuberkulozom. Zabilježeni su slučajevi teškog oštećenja funkcije jetre, neki s fatalnim ishodom. U slučaju aktivne tuberkuloze, korist od kombiniranog liječenja veća je od rizika. Potrebno je praćenje bolesnika.

Pirazinamid može smanjiti razine rifampicina u krvi (smanjena bioraspoloživost i pojačan klirens rifampicina). Klinički značaj ovog zabilježenog učinka je nejasan.

Pirazinamid može ubrzati metabolizam ciklosporina, što može smanjiti koncentraciju ciklosporina u serumu kao i njegov imunosupresivni učinak. U bolesnika koji se liječe ciklosporinom neophodno je pratiti koncentraciju ciklosporina u serumu nakon uvođenja ili ukidanja pirazinamida.

Istodobna primjena pirazinamida i fenitoina može dovesti do povišene koncentracije fenitoina u serumu te može doći do posljedičnih znakova intoksikacije fenitoinom. Ako tijekom istodobne primjene pirazinamida i fenitoina nastanu neželjeni učinci na SZS (npr. ataksija, hiperrefleksija, nistagmus, tremor), lijekove treba ukinuti, odrediti koncentraciju fenitoina u serumu te prema tome prilagoditi dozu fenitoina.

Pirazinamid može smanjiti učinak urikozurika (alopurinola, kolhicina, probenecida, sulfinpirazona). Tijekom istodobnog liječenja pirazinamidom i urikozuricima može doći do porasta razine mokraćne kiseline u serumu te prema tome treba primjereno povećati dozu urikozurika.

Istodobna primjena pirazinamida i alopurinola može usporiti metabolizam metabolita pirazinamida. Alopurinol nema značajan učinak na metabolizam pirazinamida.

Zidovudin može znatno smanjiti koncentraciju pirazinamida u serumu i time smanjiti djelotvornost pirazinamida, te povećati rizik pojave anemije.

Pirazinamid može pojačati učinak hipoglikemika.

Tijekom liječenja pirazinamidom potrebno je izbjegavati konzumaciju alkohola jer on može povećati rizik od hepatotoksičnosti i značajno smanjiti odgovor na liječenje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iako nema dokaza o štetnim učincima pirazinamida na fetus, rizik se ne može isključiti.

Trudnice smiju uzimati lijek jedino ako je moguća korist za majku veća od rizika za fetus.

Dojenje

Pirazinamid se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se dojenje ne preporučuje tijekom liječenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o učinku na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod razmatranja bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, u obzir se moraju uzeti bolesnikovo kliničko stanje, odgovor na liječenje te navike bolesnika (npr. konzumiranje alkohola).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najopasnije nuspojave su poremećaji funkcije jetre: žutica, povećanje jetre, asimptomatsko povećanje jetrenih transaminaza, te akutno zatajenje jetre koje može dovesti do smrti. Ovisne su o dozi i zahtijevaju prekid liječenja.

Primjena pirazinamida često dovodi do hiperuricemije koja je obično asimptomatska, ali može dovesti do artralgijske u podložnih bolesnika. U slučaju pojave gihta (uričnog artritisa), nužno je prekinuti

liječenje.

Tablični popis nuspojava

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

| | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|-----------------------------------|---|-------------|--|--|---|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | | | Poremećaji hematopoetskog sustava, sideroblastična anemija, trombocitopenija (s purpurom ili bez nje) Mogućnost duljeg vremena potrebnog za zgrušavanje ili smanjene razine fibrinogena | Splenomegalija |
| Poremećaji imunološkog sustava | | | Reakcije preosjetljivosti | Angioedem | |
| Endokrini poremećaji | | | | Oštećena adrenokortikalna funkcija (izlučivanje (17-ketosteroida u urin) | |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Hiperuricemija | | | Pelagra, porfirija | |
| Poremećaji živčanog sustava | | | Glavobolja, omaglica, razdražljivost, nesаница | | |
| Krvožilni poremećaji | | | | Hipertenzija | |
| Poremećaji probavnog sustava | Gubitak apetita, mučnina, povraćanje, žgaravica, grčevi u abdomenu, gubitak tjelesne težine | | | | Pogoršanje peptičkog ulkusa |
| Poremećaji jetre i žuči | Povišene razine transaminaza u serumu, poremećaji funkcije jetre | | | | Hepatomegalija, žutica, hepatotoksičnost, akutno zatajenje jetre (može biti smrtonosno) |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Fotoosjetljivost | | | Multiformni eritem | Navale crvenila, osip, urtikarija, pruritus |
| Poremećaji mišićno- | | | Artralgija | Napadaji gihta | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|-------------------------|----------------------|
| koštanog sustava i vezivnog tkiva | | | | | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | | Intersticijski nefritis | Dizurija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | | | | Malaksalost, vrućica |

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Iskustvo s predoziranje pirazinamidom je ograničeno. Nisu poznati specifični simptomi otrovanja. Međutim, poznate nuspojave mogu biti pojačane. Kod predoziranja su moguće toksičnost za jetru i hiperuricemija.

Liječenje

U slučaju predoziranja u obzir je potrebno uzeti uklanjanje pirazinamida ispiranjem želuca. Nema specifičnog antidota. Eliminacija pirazinamida može se pojačati hemodijalizom.

Liječenje predoziranja je simptomatsko; potrebno je poduzeti opće potporne mjere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i razinu mokraćne kiseline.

Važno je da je bolesnik dobro hidriran. Potrebno je izbjegavati izlaganje hepatotoksičnim sredstvima, poput alkohola.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje infekcija mikobakterijama, terapija tuberkuloze, ostali antituberkulotici, ATK oznaka: J04AK01

Pirazinamid se koristi tijekom početne faze liječenja tuberkuloze kada je liječenje usmjereno uništenju bacila tijekom faze njihove unutarstanične diobe. Pirazinamid se uvijek koristi u kombinaciji s dva ili tri antituberkulotika prve linije.

Mehanizam djelovanja

Pirazinamid ima tek slab baktericidni učinak na *Mycobacterium tuberculosis*, ali pokazuje potentnu sterilizacijsku aktivnost, osobito u relativno kiselom međustaničnoj okolini makrofaga te na područjima akutne upale. Stoga je pirazinamid aktivan kako protiv sporo rastućih tako i protiv srednje rastućih bacila, pa čak i protiv intracelularnih bacila u kiselom okruženju makrofaga. Pri postupnom smanjenju upale, kada pH raste, smanjuje se baktericidna aktivnost pirazinamida. Ovo objašnjava zašto je pirazinamid učinkovit u najranijim fazama tuberkulozne upale. Kada se koristi u kombinaciji, pirazinamid pridonosi sterilizacijskoj aktivnosti, dok se baktericidni učinak pripisuje drugim lijekovima protiv tuberkuloze.

Nije poznat točan mehanizam djelovanja pirazinamida protiv patogena tuberkuloze. Zbog svoje sličnosti s nikotinamidom konvertira se u pirazinoičnu kiselinu putem pirazinamidaze, što je reakcija koja se odvija samo intracelularno. Pirazinoična kiselina ima antimikobakterijsku aktivnost i djeluje protiv *Mycobacterium tuberculosis*.

Mehanizam rezistencije

Stečena rezistencija osjetljivih patogena iz kliničkih izolata uglavnom je uzrokovana mutacijom gena *pncA*. Ovaj gen kodira enzim pirazinamidazu, koja konvertira pirazinamid u njegov aktivni oblik, pirazinoičnu kiselinu. Mutacija na genu *pncA* ili njegovoj promotorskoj regiji koči ovaj proces kod bakterija. Većina sojeva bakterije *Mycobacterium tuberculosis* rezistentnih na pirazinamid nosi ovu mutaciju, dok mali dio rezistentnih sojeva ne pokazuje nikakvu ili pokazuje smanjenu aktivnost pirazinamidaze u odsutnosti ove mutacije. Zabilježene su promjenjive stope rezistencije. Rezistencija *Mycobacterium tuberculosis* na pirazinamid se brzo razvija u *in vitro* uvjetima i u bolesnika liječenih monoterapijom.

Status rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije pirazinamida kod tuberkuloze uzrokovane bakterijom *Mycobacterium tuberculosis* varira, ovisno o vremenu i lokaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pirazinamid se u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Postiže vršne koncentracije u krvi kroz 2 sata nakon unosa.

Distribucija

Pirazinamid se raspodjeljuje u sve organe i tjelesne tekućine, uključujući cerebrospinalnu tekućinu (CSF). U CSF-u postiže jednake razine kao i u serumu. Samo se oko 5% pirazinamida veže za proteine plazme.

Biotransformacija

Metabolizira se u jetri, a njegov glavni metabolit je pirazinoična kiselina, koja je aktivna protiv uzročnika tuberkuloze, *Mycobacterium tuberculosis*. Vršne koncentracije pirazinoične kiseline postižu se kroz 6 sati nakon unosa pirazinamida.

Eliminacija

Pirazinamid i njegovi metaboliti većinom se izlučuju putem bubrega. Prosječno vrijeme polueliminacije je oko 12 sati. Također se izlučuje u majčino mlijeko. Pirazinamid se može iz tijela odstraniti hemodijalizom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna LD₃₀ u štakora je 3 g/kg. LD₃₀ u miševa nakon intraperitonealne primjene je 705 mg/kg tjelesne mase. Ponavljane doze pirazinamida (0,5–1,5 mg/kg) vrlo su dobro podnosili i miševi i štakori. Ponavljana primjena (7 dana) pirazinamida dovodi do hepatotoksičnosti pri dozama preko 2,5 g/kg tjelesne težine.

U *in vitro* testovima (Amesov test) pirazinamid nije bio mutagen, ali je uzrokovao kromosomske aberacije u kulturama ljudskih limfocita. Kromosomske aberacije uočene su u miševa koji su primali pirazinamid u dozama 5 do 10 puta većim nego u ljudi.

U doživotnom testu u miševa i štakora, pirazinamid je davan putem prehrane u koncentracijama do 10000 ppm (oko 2 g/kg tjelesne mase u miševa, tj. 40 puta maksimalnoj dozi u ljudi te 0,5 g/kg tjelesne mase u štakora, tj. 10 puta ljudske doze). U ovim testovima pirazinamid nije bio kancerogen u štakora i mužjaka miševa, ali se ovo nije moglo zaključiti za ženke miševa zbog njihove smrti.

Pirazinamid (300, 1500, 3000 mg/kg/dan, oralno 10–30 dana) smanjuje masu fetusa u miševa, produkuje

gestaciju te povećava fetalnu resorpciju. U visokim dozama (100 i 500 mg/kg; p.o.), pirazinamid je toksičan za fetuse štakora. Teratogenost nije primijećena. Toksični učinci na reprodukciju i fetalni razvoj veći su ako se pirazinamid koristi u kombinaciji s drugim lijekovima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Kukuruzni škrob
Škrob, prethodno geliran
Natrijev škroboglikolat, vrste A
Talk
Magnezijev stearat
Natrijev laurilsulfat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

100 tableta u smeđoj staklenoj bočici s aluminijskim zatvaračem, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-779435052

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. svibnja 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. listopada 2017.

10. DATUM REVIZIJE

26.04.2021.