

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pyrazinamid Farmapol 500 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 500 mg pirazynamidu (*Pyrazinamidum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki są koloru białego, z napisem PYRAZINAMID, o średnicy 12 mm–13 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt Pyrazinamid Farmapol stosuje się:

- w pierwszej fazie leczenia gruźlicy, tj. podczas leczenia intensywnego (pierwsze dwa miesiące) w skojarzeniu z ryfampicyną i izoniazidem; zwiększa to skuteczność leczenia, przyspiesza odprątkowanie i zmniejsza liczbę nawrotów;
- w leczeniu gruźlicy płuc i gruźlicy pozapłucnej, wywołanej przez prątki odporne na główne chemioterapeutyki przeciwgruźlicze (izoniazyd lub ryfampicynę), zawsze w skojarzeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Pyrazinamid Farmapol należy przyjmować doustnie, popijając wodą.

Zwykle stosuje się 20 do 30 mg/kg masy ciała w jednej dawce dobowej.

U dorosłych najczęściej podaje się 1,5 g raz na dobę. Nie należy podawać dawki większej niż 2 g na dobę.

Dawkę należy zmniejszyć w przypadku niewydolności nerek.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.
- Niewydolność wątroby.
- Dna moczanowa.

- Porfiria.

Nie należy stosować preparatu u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność pirazynamidu jest znaczna już w dawkach leczniczych i zależy przede wszystkim od wielkości zastosowanej dawki.

Pirazynamid w dawce powyżej 1,5 g na dobę może doprowadzić do uszkodzenia wątroby i żółtaczk. Dawka 3,0 g na dobę może spowodować wystąpienie ostrego żółtego zaniku wątroby. Pirazynamid hamuje wydalanie nerkowe moczanów, powodując często nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, co zwykle powoduje wystąpienie objawów dny.

U pacjentów, u których rozpoczęto leczenie pirazynamidem, należy na początku leczenia oznaczyć w surowicy stężenie kwasu moczowego i bilirubiny całkowitej oraz aktywność enzymów wątrobowych.

Należy ściśle obserwować pacjentów z przebytymi wcześniej chorobami wątroby oraz pacjentów o zwiększonym ryzyku zapalenia wątroby w związku ze stosowaniem preparatu (np. nadużywających alkohol).

Nie należy kontynuować leczenia pirazynamidem dopóki widoczne są oznaki uszkodzeń komórek wątrobowych i objawy ostrego dnawego zapalenia stawów.

Należy zachować następujące środki ostrożności:

- u dzieci zaleca się stosowanie pirazynamidu tylko w lecznictwie zamkniętym,
- u dorosłych wskazane jest rozpoczęcie leczenia w oddziale lecznictwa zamkniętego, a dalsze prowadzenie leczenia pod kierunkiem lekarza fizjyatry,
- zaleca się systematyczną (co 10-14 dni) i porównawczą kontrolę czynności wątroby (oznaczenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej, określenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi i urobilinogenu w moczu),
- nie stosować pirazynamidu u chorych na gruźlicę z przebytymi schorzeniami wątroby, u alkoholików i u osób, u których wyniki prób wątrobowych już przed rozpoczęciem leczenia wskazują na niewydolność wątroby,
- jeśli wystąpi hiperurykemia i spowoduje ostre zapalenie stawów, pirazynamid należy odstawić,
- pirazynamid należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek,
- pirazynamid należy ostrożnie stosować u pacjentów z cukrzycą, gdyż może powodować trudności w jej leczeniu.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- U chorych na cukrzycę, którym jednocześnie podawano insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe i pirazynamid, zwiększa się trudność kontrolowania stężenia glukozy we krwi.
- Pirazynamid może podwyższać stężenia kwasu moczowego w surowicy i zmniejszać skuteczność leczenia dny; dlatego w trakcie leczenia pirazynamidem niezbędna jest korekta dawek allopurynolu, kolchicyny, probenecydu czy sulfinpirazonu.
- Pirazynamid może zmniejszać stężenie cyklosporyny, co może być przyczyną niedostatecznej immunosupresji; dlatego w trakcie jednoczesnego stosowania obydwu leków należy monitorować stężenia cyklosporyny i ewentualnie korygować dawki.
- Probenecyd hamuje wydalanie pirazynamidu.
- Podczas równoczesnego podawania pirazynamidu i lewofloksacyny mogą występować u pacjentów działania niepożądane dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego, żołądka i jelit, ośrodkowego układu nerwowego oraz skóry.

4.6. Ciąża i laktacja

Nie stosować preparatu w okresie ciąży i karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu na sprawność psychofizyczną, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Podstawowe działanie niepożądane po podawaniu pirazynamidu to hepatotoksyczność. Ryzyko uszkodzenia miększu wątroby wzrasta z dawką i czasem leczenia.

Podawanie pirazynamidu w dawce nie przekraczającej 30 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z izoniazydem i ryfampicyną przez 2 pierwsze miesiące leczenia nie zwiększa istotnie hepatotoksyczności zestawu.

Pirazynamid stosowany w dawce ponad 1,5 g na dobę może uszkadzać miąższ wątroby i powodować wystąpienie żółtaczki (zwiększa się aktywność AlAT i AspAT we krwi).

Toksyczne działanie na wątrobę zależy od dawki i może wystąpić w dowolnym momencie leczenia.

Pirazynamid może wywołać nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, dnę moczanową.

Przewód pokarmowy: pirazynamid może wywołać zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, tj. nudności, wymioty, brak łaknienia (anoreksję).

Układ krwionośny i układ limfatyczny: niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedokrwistość syderoblastyczna, trombocytopenia; rzadko występują zaburzenia mechanizmu krzepnięcia krwi.

Inne: lekki ból stawów i ból mięśni; złe samopoczucie, odczyny alergiczne, tj. wysypka skórna, pokrzywka, świąd; rzadko występuje gorączka, trądzik, nadwrażliwość na światło, porfiria, trudności w oddawaniu moczu, śródmiąższowe zapalenie nerek.

4.9. Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania pirazynamidu są ograniczone.

W jednym przypadku przedawkowania pirazynamidu wystąpiły zaburzenia czynności wątroby, które samoistnie ustąpiły po zaprzestaniu podawania pirazynamidu.

Po przedawkowaniu należy stosować leczenie podtrzymujące czynności życiowe i kontrolować czynność wątroby oraz stężenie kwasu moczowego w surowicy.

W ciężkich przypadkach należy przeprowadzić dializę krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw mykobakteriom, inne leki przeciwgruźlicze.

Kod ATC: J 04 AK 01.

Gruźlica jest wywoływana przez bakterie należące do zespołu *Mycobacterium tuberculosis*. Choroba zwykle obejmuje płuca, chociaż w około jednej trzeciej

przypadków zajęte są także inne narządy. Jeżeli gruźlica jest wywoływana przez szczepy prątków wrażliwych na leki, to prawidłowa terapia prowadzi zawsze do wyleczenia. Gruźlica nie poddana leczeniu po upływie 5 lat kończy się zgonem u ponad połowy chorych. Wprowadzenie leków przeciwprątkowych w znaczny sposób wpłynęło na naturalny przebieg choroby.

Preparaty stosowane w leczeniu gruźlicy dzieli się na leki pierwszego i drugiego rzutu.

Pirazynamid jest jednym z pięciu leków przeciwprątkowych zaliczanych do grupy pierwszego rzutu.

Pirazynamid odgrywa ważną rolę w pierwszej fazie leczenia, ponieważ wykazuje szczególnie silne działanie przeciwprątkowe ze względu na specyficzne warunki występujące w początkowym etapie rozwoju choroby. Zachodzące na tym etapie zakwaszenie miejsca zakażenia, wywołane rozwojem komórek bakteryjnych, jest korzystne, gdyż ważnym czynnikiem warunkującym działanie pirazynamidu jest pH środowiska – im mniejsze pH tym silniejsze działanie leku.

Pirazynamid stosowany z ryfampicyną powoduje zabicie większości prątków gruźlicy.

Mechanizm działania pirazynamidu jest prawdopodobnie najmniej wyjaśnionym i zrozumiałym spośród mechanizmów działania wszystkich preparatów stosowanych w leczeniu tej choroby. Pirazynamid jest prolekiem, który przekształcany jest do aktywnej pochodnej kwasu pirazynowego przez bakteryjny enzym nikotynamidazę. Powstała w ten sposób pochodna wykazuje działanie przeciwko *Mycobacterium tuberculosis*.

Mechanizm wychwytywania pirazynamidu przez komórki *Mycobacterium tuberculosis* jest nie do końca wyjaśniony.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Pirazynamid szybko i prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym stężenie maksymalne pirazynamidu w osoczu występuje po 1 do 2 h, a kwasu pirazynowego po 4 do 5 h.

Pirazynamid dobrze przenika do płynów ustrojowych i wszystkich tkanek – do wątroby, płuc i płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym osiąga od 87% do 105% wartości stężeń występujących w surowicy. Pirazynamid przenika do makrofagów

oraz osiąga duże stężenia w wydzielinie płucnej i oskrzelowej, co warunkuje jego wysoką skuteczność przeciwgruźliczą.

Pirazynamid wiąże się z białkami w niewielkim stopniu (10%-20%), także w niewiele większym stopniu (około 31%) wiąże się kwas pirazynowy.

Pirazynamid w niewielkim stopniu przenika przez łożysko i do mleka matek karmiących.

Pirazynamid w wątrobie z udziałem deaminazy mikrosomalnej jest hydrolizowany do aktywnego metabolitu – kwasu pirazynowego, który jest przekształcany przez oksydazę ksantynową do kwasu 5-hydroksypirazynowego, głównego wydalanego metabolitu. Pirazynamid może być w niewielkim stopniu hydrolizowany w żołądku i pęcherzyku żółciowym.

U chorych z prawidłową czynnością wątroby i nerek biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) pirazynamidu waha się od 9 do 10 h, a $t_{0,5}$ kwasu pirazynowego ma wartość około 12 h. U chorych z niewydolnością nerek $t_{0,5}$ pirazynamidu wydłuża się do około 26 h, a kwasu pirazynowego do 22 h.

Pirazynamid i jego metabolity są wydalane przez nerki, głównie w wyniku przesączania kłębuszkowego.

W ciągu pierwszych 24 h po doustnym przyjęciu leku około 70% dawki jest wydalane z moczem. Po 72 h wydalana się około 33% kwasu pirazynowego, 36% kwasu 5-hydroksypirazynowego i około 3% niezmienionego leku.

5.3. Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Brak danych przedklinicznych dotyczących preparatu Pirazynamid Farmapol.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana, talk farmaceutyczny, karboksymetyloskrobia sodowa.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C, w suchym miejscu.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polipropylenowy z wieczkiem z polietylenu z plombą, zawierający 250 tabletek.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakład Chemiczno-Farmaceutyczny „FARMAPOL” Sp. z o.o.

ul. Św. Wojciech 29

61-749 Poznań

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zezwolenie Nr 750

R/2635

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

07.01.1963 r.

18.06.1999 r.

06.08.2004 r.

27.05.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO