

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Souhrn údajů o přípravku

1. Název léčivého přípravku

Pyrazinamid Krka 500 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá tableta obsahuje 500 mg pyrazinamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety jsou bílé, kulaté, lehce bikonvexní, se zkosenými okraji, s rýhou na jedné straně, o průměru 13 mm.

Rýha neslouží k rozlomení tablety.

4. Klinické údaje

4.1. Terapeutické indikace

Léčba aktivní tuberkulózy vyvolané *Mycobacterium tuberculosis* (v kombinaci s dalšími antituberkulotiky).

Pyrazinamid se smí používat pouze v kombinaci s dalšími léčivými přípravky (isoniazidem, rifampicinem, ethambutolem), které působí na bakterii *Mycobacterium tuberculosis*. Pokud se pyrazinamid používá samostatně, rychle dochází k rozvoji rezistence (během 6 až 8 týdnů). Pyrazinamid není účinný proti atypickým mykobakteriím.

Je nutné vzít v úvahu oficiální pokyny pro správné užívání léčivých přípravků pro léčbu tuberkulózy.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávku je třeba vždy přizpůsobit věku a potřebám pacienta. Vždy ji musí určit lékař, který má zkušenosti s léčbou tuberkulózy. Pro výpočet denní dávky je třeba použít ideální tělesnou hmotnost.

Dospělí

- Denní léčba

Je nutné předepsat režim každodenní léčby kdykoli je to možné. Doporučená denní dávka pyrazinamidu je 25 mg/kg tělesné hmotnosti (v rozmezí od 20 do 30 mg/kg tělesné hmotnosti). Maximální denní dávka je 2,5 g.

Doporučené denní dávky dle tělesné hmotnosti jsou následující:

Tělesná hmotnost	Doporučená denní dávka
Méně než 50 kg	1,5 g = 3 tablety
51 – 75 kg	2,0 g = 4 tablety
Více než 75 kg	2,5 g = 5 tablet

- *Přerušovaná léčba*

Režim s přerušovaným dávkováním je možné aplikovat pouze v případech, kdy každodenní léčba není možná. Doporučená dávka pyrazinamidu je 35 mg/kg tělesné hmotnosti (v rozmezí od 30 do 40 mg/kg tělesné hmotnosti) podávaná třikrát týdně. Maximální denní dávka je 2,5 g.

Doporučené dávky dle tělesné hmotnosti podávané třikrát týdně jsou následující:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka
Méně než 50 kg	2,0 g = 4 tablety
Více než 50 kg	2,5 g = 5 tablet

Pediatrická populace

- *Denní léčba*

Běžná dávka pyrazinamidu u dětí je 35 (30-40) mg/kg tělesné hmotnosti denně. Nejvyšší dávka 40 mg/kg je nutná u těžkých průběhů tuberkulózy, jako je meningitida. Maximální denní dávka je 2 g.

- *Přerušovaná léčba*

Režim s přerušovaným dávkováním je možné aplikovat pouze v případech, kdy každodenní léčba není možná. Doporučená denní dávka je 50 mg/kg pyrazinamidu podávaná třikrát týdně.

Z důvodu nedostatku specifických údajů, by se pyrazinamid neměl podávat dětem mladším 3 měsíců.

Porucha funkce ledvin

Léčba pyrazinamidem v dávce 25 mg/kg třikrát týdně se doporučuje u pacientů s ledvinovou insuficiencí (4. i 5. stádium chronické nemoci ledvin; clearance kreatininu pod 30 ml/min). Takovým režimem léčby se zajišťují terapeutické koncentrace, a zároveň se vyhýbá toxickým koncentracím.

Léčbu v dávce 25 mg/kg třikrát týdně je rovněž nutno aplikovat u pacientů na hemodialýze. Léčbu je možné aplikovat ihned po hemodialýze (tímto se zabrání předčasnému odstranění léčivého přípravku, ale zvyšuje se riziko vysokých hladin léčiva) nebo 4 – 6 hodin před hemodialýzou (menší riziko toxicity, ale možné předčasné odstranění léčiva). Dobu aplikace je nutné přizpůsobit každému pacientovi individuálně.

Poškození funkce jater

U pacientů s poškozením funkce jater není nutná žádná úprava dávky.

Doba trvání léčby

U standardní léčby tuberkulózy se pyrazinamid podává spolu s dalšími antituberkulotiky během první fáze léčby celkem 2 měsíce. Ve snaze zabránit rekurentní infekci, je možné s léčbou pyrazinamidem pokračovat nejdéle do 3 měsíců.

Pyrazinamid je možné používat rovněž u pacientů s relapsem onemocnění nebo po neúspěšné léčbě jako součást některých režimů léčby multirezistentní tuberkulózy. V takových případech se trvání léčby musí určit na základě aktuálních pokynů pro léčbu a v souladu s potřebami pacienta.

Způsob užívání

Tablety je nutné spolknout celé, s trochou tekutiny, v jedné dávce po snídani. Pyrazinamid se užívá v kombinaci s dalšími antituberkulotiky.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo některou z pomocných látek, uvedených v části 6.1.

Těžké poškození jater, akutní onemocnění jater (např. hepatitida) a až 6 měsíců od vzniku hepatitidy.

Akutní dna.

Porfyrie.

4.4. Zvláštní upozornění a bezpečnostní opatření pro použití

Pyrazinamid je třeba opatrně používat u pacientů se známou přecitlivělostí na ethionamid, isoniazid, niacin nebo jiné chemicky podobné léčivé přípravky, jelikož by mohli vykazovat přecitlivělost i na pyrazinamid. Vyšetření před začátkem léčby by měla zahrnovat testy funkce ledvin, funkce jater, a obzvláště důležité počáteční hodnoty kyseliny močové. Testy funkce jater a ledvin musí být pravidelně prováděny a testy hladiny urey v séru musí být prováděny každé 2 až 4 týdny s klinickým sledováním.

Nežádoucí účinky především postihují játra, a mohou se objevovat v rozmezí od asymptomatických zvýšených výsledků jaterních testů až po závažné klinické manifestace onemocnění jater: proto je důležité před začátkem léčby provést jaterní testy, především stanovit hladiny aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a bilirubinu, a pak je opakovat každé 2 až 4 týdny během terapie. Pokud se projeví symptomy poškození jater, je nutné přerušit léčbu. Zvláštní riziko existuje u pacientů, kteří pravidelně konzumují velké množství alkoholu nebo zneužívají alkohol, pacientů s již existujícím poškozením jater a pacientů, kteří užívají další hepatotoxické léčivé přípravky nebo látky.

Je nutné pacientům vysvětlit, jak rozpoznat příznaky onemocnění jater a že musí vyhledat odbornou pomoc, pokud se objeví symptomy jako je dlouhotrvající nevolnost, zvracení, slabost, nebo žloutenka.

Pyrazinamid by měl být používán opatrně u pacientů, kteří v anamnéze mají dnu. Pyrazinamid inhibuje vylučování urátu ledvinami, což se může projevit hyperurikémií (běžně asymptomaticky).

Hyperurikémie může vyvolat artralgiu, zvláště u náchylných pacientů. Pokud se vyskytnou symptomy hyperurikémie (akutní dny), léčba musí být přerušena.

U pacientů se selháním ledvin se pyrazinamid může začít hromadit v těle. Musí se aplikovat režim s intermitentním dávkováním (viz část 4.2., Poškození funkce ledvin). Před začátkem a během léčby se musí provádět testy funkce ledvin.

Během léčby pacientů s diabetem je těžké udržet požadované hladiny krevního cukru.

Doporučuje se sledování pacientů s diabetem, aby byly zjištěny možné větší problémy v léčbě.

Léčba pyrazinamidem může vyvolat fotosenzitivitu (viz část 4.8.). Z tohoto důvodu se pacienti léčení pyrazinamidem nesmí vystavovat silnému slunečnímu záření.

Pyrazinamid může ovlivňovat spolehlivost testovacích proužků pro určení ketolátek v moči (ACETEST® a KETOSTIX®); může vzniknout červeno-hnědá barva.

Pyrazinamid může ovlivňovat stanovení železa v séru, pokud se používá přístroj Ferrochem® II; vede k zdánlivě nižším hodnotám železa v séru.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v denní dávce, tzn. zanedbatelné množství sodíku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakcí

Pokud se pyrazinamid a isoniazid užívají současně, může dojít ke snížení hladiny isoniazidu v séru, obzvláště u pacientů, kteří pomaleji metabolizují isoniazid.

Současné užívání pyrazinamidu a ethionamidu zvyšuje riziko poškození jater, obzvláště u pacientů

s diabetem. Je třeba pravidelně provádět jaterní testy během aplikace této kombinace léčivých přípravků. Pokud se objeví symptomy poškození jater, léčba touto kombinací léčivých přípravků se musí přerušit.

Pyrazinamid může zvýšit hepatotoxické účinky rifampicinu a proto by se pyrazinamid neměl podávat při léčbě latentní tuberkulózní infekce. Byly zaznamenány případy těžkého poškození jater, některé s fatálním výsledkem. V případě aktivní tuberkulózy je přínos z kombinované léčby větší než riziko. Pacient musí být sledován.

Pyrazinamid může snížit hladinu rifampicinu v krvi (snížená biologická dostupnost a zvýšená clearance rifampicinu). Klinický význam tohoto zaznamenaného účinku je nejasný.

Pyrazinamid může zrychlit metabolismus cyklosporinu, čímž se může snížit koncentrace cyklosporinu v séru a jeho imunosupresivní účinek. U pacientů léčených cyklosporinem se musí sledovat koncentrace cyklosporinu v séru po uvedení nebo zrušení pyrazinamidu.

Současná aplikace pyrazinamidu a fenytoinu může vést ke zvýšené koncentraci fenytoinu v séru a může dojít k výsledným příznakům intoxikace fenytoinem. Pokud se během současného podávání pyrazinamidu a fenytoinu objeví nežádoucí účinky na centrální nervovou soustavu (např. ataxie, hyperreflexie, nystagmus, tremor), léčbu je třeba přerušit, určit koncentraci fenytoinu v séru a podle toho rozhodnout o dávce fenytoinu.

Pyrazinamid může snížit účinek urikosurik (alopurinolu, kolchicinu, probenecidu, sulfinpyrazonu). Během současné léčby pyrazinamidem a urikosuriky může dojít ke zvýšení hladiny kyseliny močové v séru a podle toho je třeba odpovídajícím způsobem zvýšit dávku urikosurik.

Současné podávání pyrazinamidu a alopurinolu může zpomalit metabolismus pyrazinamidových metabolitů. Alopurinol nemá významný účinek na metabolismus pyrazinamidu.

Zidovudin může významně snížit koncentraci pyrazinamidu v séru a tím snížit účinnost pyrazinamidu, a zvýšit riziko vzniku anémie.

Pyrazinamid může zvýšit účinek hypoglykemik.

Během léčby pyrazinamidem je třeba se vyhnout konzumaci alkoholu, jelikož toto může zvýšit riziko hepatotoxicity a významně snížit reakci na léčbu.

4.6. Plodnost, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují důkazy o škodlivých účincích pyrazinamidu na lidský plod, riziko však nelze vyloučit. Těhotné ženy smí užívat léčivý přípravek pouze pokud je možný přínos pro matku větší než riziko pro plod.

Kojení

Pyrazinamid se v malém množství vylučuje do mateřského mléka. Proto kojení není doporučeno během léčby.

4.7. Vliv na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhování strojů

Nebyly provedeny studie o účinku na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhování strojů. Při určování pacientovy schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje se musí brát v úvahu pacientův klinický stav, odezvu na léčení a návyky pacienta (např. konzumace alkoholu).

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejnebezpečnější nežádoucí účinky jsou poruchy funkce jater: žloutenka, zvětšení jater,

asymptomatické zvýšení jaterních transamináz, a akutní selhání jater, které může vést k smrti. Tyto účinky jsou závislé na dávce a vyžadují přerušení léčby.

Užívání pyrazinamidu často vede k hyperurikémii, která je běžně asymptomatická, ale může vést k artralgií u citlivých pacientů. Pokud vznikne dna (arthritis urica), je nutné přerušit léčbu.

Tabulkový soupis nežádoucích účinků

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- Není známo (není možné určit z dostupných údajů)

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				Poruchy hematopoetického systému, sideroblastická anémie, trombocytopenie (s purpurou nebo bez ní) Možnost delší doby pro srážení nebo snížená hladina fibrinogenu	Splenomegalie
Poruchy imunitního systému			Reakce přecitlivělosti	Angioedém	
Endokrinní poruchy				Poškozená adrenokortikální funkce (vylučování (17-ketosteroidu do moči)	
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperurikémie			Pelagra, porfyrie	
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy, závrať, podrážděnost, nespavost		
Cévní poruchy				Hypertenze	
Poruchy trávicího systému	Ztráta chuti k jídlu, nevolnost, zvracení, pálení žáhy, křeče v břiše, ztráta tělesné hmotnosti				Zhoršení peptického vředu
Poruchy jater a žlučníku	Zvýšené hladiny transamináz v séru, poruchy funkce jater				Hepatomegalie, žloutenka, hepatotoxicita, akutní selhání jater (může být smrtelné)
Poruchy kůže a	Fotosenzitivita			Multiformní erytém	Zarudlost,

podkožní tkáň					vyrážka, kopřivka, pruritus
Poruchy muskuloskeletální soustavy a pojivových tkání			Artralgie	Záchvaty dny	
Poruchy ledvin a močové soustavy				Intersticiální nefritida	Dysurie
Obecné poruchy a reakce v místě aplikace					nevolnost, horečka

Nahlašování podezření na nežádoucí účinky

Poté, co léčivý přípravek byl schválen, je důležité nahlašování podezření na jeho nežádoucí účinky. Tím se umožňuje stálé sledování poměru mezi užitkem a rizikem léčivého přípravku. Od zdravotníků je vyžadováno, aby nahlásili každé podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku použitím národního systému pro hlášení nežádoucích účinků: uvedeného v Dodatku V.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

4.9. Předávkování

Symptomy

Zkušenost s předávkováním pyrazinamidem je omezená. Nejsou známy specifické symptomy otravy. Nicméně, známé nežádoucí účinky mohou být silnější. U předávkování jsou možné toxicita jater a hyperurikémie.

Léčba

V případě předávkování se musí provést odstranění pyrazinamidu výplachem žaludku. Neexistuje specifické antidotum. Eliminace pyrazinamidu se může zesílit hemodialýzou.

Léčení předávkování je symptomatické; je třeba provést obecná podpůrná opatření. Je třeba sledovat funkci jater a hladinu kyseliny močové.

Pacient musí být dobře hydratován a musí se vyhnout konzumaci hepatotoxických látek, jakou je třeba alkohol.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykobakteriální léčiva, léčiva k terapii tuberkulózy, jiná léčiva k terapii tuberkulózy, ATC skupina: J04AK01

Pyrazinamid se užívá během počáteční fáze léčby tuberkulózy, kdy se léčba zaměřuje na zničení bakterií během fáze jejich vnitrobuněčného dělení. Pyrazinamid se vždy užívá v kombinaci se dvěma nebo třemi antituberkulotiky první linie.

Mechanismus působení

Pyrazinamid má slabý baktericidní účinek na *Mycobacterium tuberculosis*, ale vykazuje značnou sterilizační aktivitu, obzvláště v relativně kyselém mezibuněčném prostředí makrofágu a v oblastech akutních zánětů. Proto je pyrazinamid aktivní jak proti pomalu rostoucím, tak i proti středně rostoucím bakteriím, dokonce i proti intracelulárním bacilům v kyselém prostředí makrofágu. Při postupném

snížení zánětu, kdy pH roste, snižuje se baktericidní aktivita pyrazinamidu. Toto vysvětluje, proč je pyrazinamid účinný v nejranějších fázích tuberkulózního zánětu. Když se používá v kombinaci, pyrazinamid přispívá sterilizační aktivitě, a baktericidní účinek se připisuje jiným léčivým přípravkům proti tuberkulóze.

Není znám přesný mechanismus působení pyrazinamidu proti patogenům tuberkulózy. Pro svoji podobnost s nikotinamidem se přeměňuje na kyselinu pyrazinovou pomocí pyrazinamidázy, což je reakce, která se odehrává pouze intracelulárně. Pyrazinová kyselina má antimykobakteriální aktivitu a působí proti *Mycobacterium tuberculosis*.

Mechanismus rezistence

Získaná rezistence citlivých patogenů z klinických izolátů je hlavně způsobena mutací genu *pncA*. Tento gen kóduje enzym pyrazinamidázu, který konvertuje pyrazinamid na jeho aktivní formu, kyselinu pyrazinovou. Mutace v genu *pncA* nebo v jeho promotérské oblasti inhibuje tento proces u bakterií. Většina kmenů bakterie *Mycobacterium tuberculosis*, rezistentních na pyrazinamid nosí tuto mutaci, zatímco malá část rezistentních kmenů nevykazuje žádnou nebo vykazuje sníženou aktivitu pyrazinamidázy v nepřítomnosti této mutace. Byly zaznamenány různé míry rezistence. Rezistence *Mycobacterium tuberculosis* na pyrazinamid se rozvíjí rychle v *in vitro* podmínkách a u pacientů léčených monoterapií.

Stav rezistence

Prevalence získané rezistence na pyrazinamid u tuberkulózy způsobené bakterií *Mycobacterium tuberculosis* se liší podle času a místa.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pyrazinamid se zcela absorbuje z trávicího systému. Maximální koncentrace v krvi dosahuje do 2 hodin po užití.

Distribuce

Pyrazinamid je distribuován do všech orgánů a tělesných tekutin, včetně cerebrospinální tekutiny (CSF). V cerebrospinální tekutině dosahuje stejných hladin jako v séru. Pouze cca 5% pyrazinamidu se váže na proteiny plazmy.

Biotransformace

Metabolizuje se v játrech a jeho hlavním metabolitem je kyselina pyrazinová, která je aktivní proti původcům tuberkulózy, *Mycobacterium tuberculosis*. Maximální koncentrace kyseliny pyrazinové jsou dosaženy do 6 hodin po užití pyrazinamidu.

Eliminace

Pyrazinamid a jeho metabolity se většinou vylučují ledvinami. Průměrná doba poločasu eliminace je kolem 12 hodin. Rovněž se vylučuje do mateřského mléka. Je možné odstranit pyrazinamid z těla hemodialýzou.

5.3. Neklinické informace o bezpečnosti aplikace

Orální LD₅₀ u krysa je 3 g/kg. LD₅₀ u myši po intraperitoneální aplikaci je 705 mg/kg tělesné hmotnosti. Opakované dávky pyrazinamidu (0,5–1,5 mg/kg) byly velmi dobře snášeny jak myši, tak i krysy. Opakované podání (7 dní) pyrazinamidu vede k hepatotoxicitě při dávkách nad 2,5 g/kg tělesné hmotnosti.

V *in vitro* testech (Amesův test) pyrazinamid nebyl mutagenní, ale způsoboval chromozomální aberace v kulturách lidských lymfocytů. Chromozomální aberace byly zaznamenány u myši, které dostávaly pyrazinamid v dávkách 5 až 10krát větších než u lidí.

V celoživotním testu u myši a krysa, pyrazinamid je podáván ve stravě v koncentracích do 10000 ppm

(kolem 2 g/kg tělesné hmotnosti u myši, tj. 40násobek maximální dávky u lidí, a 0,5 g/kg tělesné hmotnosti u krys, tj. 10násobek lidské dávky). V těchto testech pyrazinamid nebyl kancerogenní u krys a myších samců, ale toto nebylo možné posoudit u myších samic z důvodu jejich smrti.

Pyrazinamid (300, 1500, 3000 mg/kg/den, perorálně po dobu 10–30 dní) snižuje hmotnost plodu u myši, prodlužuje gestaci a zvyšuje fetální resorpci. Ve vysokých dávkách (100 a 500 mg/kg; p.o.), pyrazinamid je toxický pro plody u krys. Teratogenita nebyla zaznamenána. Toxické účinky na reprodukci a fetální vývoj jsou vyšší, pokud se pyrazinamid užívá v kombinaci s dalšími léčivými přípravky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE

6.1. Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob
Předželatinovaný škrob
Sodná sůl glykolátu škrobu, typ A
Mastek
Magnesium stearát
Laurylsulfát sodný

6.2. Nekompatibilita

Nelze aplikovat.

6.3. Doba použitelnosti

5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání léčivého přípravku

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním balení, aby přípravek byl chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5. Druh a obsah balení

100 tablet v hnědé skleněné lahvičce s hliníkovým víkem, v krabičce.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci

Neexistují žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. ČÍSLO(A) REGISTRACE

HR-H-779435052

9. DATUM PRVNÍHO SCHVÁLENÍ/DATUM PRODLOUŽENÍ SCHVÁLENÍ

Datum prvního schválení: 11. května 1994.
Datum posledního prodloužení povolení: 28. října 2017.

10. DATUM REVIZE

26.04.2021.

Razítko: HALMED

26.04.2021

Povoleno