

**1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Pyrazinamid tablets 500 mg  
Пиразиnamид таблетки 500 мг

**2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 500 mg pyrazinamide.  
За помощните вещества виж 6.1.

**3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки: бели, кръгли, леко двойно изпъкнали, с делителна черта от едната страна.

**4 КЛИНИЧНИ ДАННИ**
**4.1 Терапевтични показания**

Всячки видове туберкулоза (в комбинация с други туберкулостатици).

**4.2 Дозировка и метод на приложение**

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.

Обичайната доза pyrazinamide при възрастни е 15 до 30 mg/kg телесно тегло 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 телесно тегло 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.

Обичайната доза pyrazinamide при деца е също 15 mg до 30 mg/kg телесно тегло дневно, а максималната дневна доза не трябва да надхвърля 2 g. Децата може също да се лекуват с повишени дози от 50 до 70 mg/kg телесно тегло 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.

Пациентите в напреднала възраст обикновено се лекуват с дози pyrazinamide, които са по-близки до долната граница на обичайната дозировка за възрастни.

Обичайната доза pyrazinamide при пациенти с леко бъбречно увреждане е 12 mg до 20 mg/kg телесно тегло дневно. Пациентите може да се лекуват също и с 40 mg/kg телесно тегло дневно, три пъти седмично или с 60 mg/kg телесно тегло дневно два пъти седмично. При пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min, лечението с pyrazinamide трябва да се избягва.

При пациенти на хемодиализа или перитонеална диализа трябва да се използва обичайната доза за възрастни. Тези пациенти може да се лекуват също и с 40 mg/kg телесно тегло дневно pyrazinamide три пъти седмично или с 60 mg/kg телесно тегло дневно два пъти седмично, за предпочитане 24 часа преди диализата.

Ако пациенти с чернодробно увреждане се лекуват с обичайната доза, pyrazinamide кумулира в организма, така че тези пациенти трябва да се лекуват с по-ниски дози.


Таблетките трябва да се приемат цели, с малко течност, като еднократна доза след закуска.

**4.3 Противопоказания**

Известна свръхчувствителност към pyrazinamide и другите съставки на лекарството, тежко чернодробно увреждане, остра подагра.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

 Приложение към  
разрешение за употреба № 11-52814/02.05.06

 694/11.07.06 


#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Pugazinamide трябва да се прилага предпазливо при пациенти с известна свръхчувствителност към ethionamide, isoniazid, niacin или други химически сродни лекарства, тъй като те може да бъдат свръхчувствителни също и към pugazinamide.

Препоръчва се преди началото на лечението с pugazinamide да се определят серумните концентрации на пикочната киселина и да се извършват функционалните чернодробни тестове (особено ALT и AST).

Pugazinamide 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.

Pugazinamide трябва да се прилага предпазливо при пациенти с анамнеза за подагра. Pugazinamide инхибира екскрецията на уратите през бъбреците, което може да се манифестира с хиперурикемия, обикновено без симптоми на заболяване. При възникване на болестни симптоми на хиперурикемия (остра подагра) лечението трябва да се преустанови.

При пациенти с бъбречна недостатъчност pugazinamide може да започне да кумулира в организма.

По време на лечение на пациенти с диабет трудно се поддържат желаните концентрации на кръвната захар.

При пациенти с порфирия pugazinamide предизвиква остър пристъп на порфирия.

#### 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва употребата на алкохол по време на лечение с pugazinamide, тъй като pugazinamide може да потенцира токсичните ефекти на алкохола.

При едновременно приложение на pugazinamide и isoniazid, серумните нива на isoniazid може да се намалят, особено при пациенти със забавен метаболизъм на isoniazid.

Едновременното приложение на pugazinamide и ethionamide 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.

Pugazinamide може да индуцира метаболизма на cyclosporine, което може да понижи серумните концентрации на cyclosporine и неговия имunosупресивен ефект. При пациенти, лекувани с cyclosporine, е необходимо да се мониторира серумните му концентрации след началото или след преустановяването на лечението с pugazinamide.

Едновременното приложение на pugazinamide и phenytoin може да доведе до повишение на серумните концентрации на phenytoin, след което може да се появят признаци на интоксикация с phenytoin. При възникване на нежелани ефекти от страна на ЦНС (напр. атаксия, хиперрефлексия, нистагъм, тремор) по време на едновременно лечение с pugazinamide и phenytoin, лечението трябва да се преустанови, да се определят серумните концентрации на phenytoin и дозировката му да се коригира съответно.

Pugazinamide може да намали ефекта на урикозуриците (allopurinol, colchicine,

probenecid, sulfipyrazone). По време на едновременно лечение с pyrazinamide и урикозурици серумните нива на пикочната киселина може да се повишат, поради това дозите им трябва да се увеличат съответно.

Едновременният прием на pyrazinamide и allopurinol може да забави метаболизма на метаболитите на pyrazinamide. Allopurinol не повлиява значително метаболизма на pyrazinamide.

Zidovudine може силно да понижи серумните концентрации на pyrazinamide и да увеличи риска от анемия.

Pyrazinamide може да потенцира ефекта на хипогликемизиращите лекарства.

Pyrazinamide може да повлияе надеждността на лентовия тест за определяне на кетони в урината (ACETEST® и KETOSTIX®); той предизвиква червено-кафяво оцветяване.

Pyrazinamide може да повлияе определянето на серумното желязо, когато се използва Ferrcochem® II; той предизвиква лъжливо по-ниски нива на серумното желязо.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Въпреки че не е доказано, че pyrazinamide 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. Pyrazinamide се екскретира в малки количества в кърмата и поради това не се препоръчва кърмене по време на лечение.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни ефекти на pyrazinamide върху психомоторните способности за шофиране на моторни превозни средства и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани ефекти

Най-опасните нежелани ефекти са нарушенията на чернодробната функция (жълтеница, увеличен черен дроб, асимптомно повишение на трансаминазната активност до редки случаи на остра активна чернодробна атрофия и смърт), които зависят от дозата.

Обичайните нежелани ефекти при лечение с pyrazinamide са гадене, загуба на апетит и артралгия (със или без повишение на серумните нива на пикочната киселина).

По-рядко се съобщава за повръщане, миалгия и артралгия с повишение на телесната температура, реакции на свръхчувствителност (кожен обрив, уртикария, сърбеж, фоточувствителност), сидеробластна анемия и тромбоцитопения.

Редки нежелани ефекти при лечението с pyrazinamide са акне, пелагра, порфирия, болки при уриниране (дизурия) и възпаление на бъбреците (интерстициален нефрит).

#### 4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на pyrazinamide е ограничен. При един случай на предозиране се съобщава за повишена активност на чернодробните трансаминази. Трансаминазната активност спонтанно се е върнала към нормата след преустановяване на приложението на лекарството.

При поглъщане на голям брой таблетки трябва да се приложат следните мерки: стомашна промивка, приложение на активирани въглен и проследяване на чернодробната функция и серумните нива на уратите. Лечението е симптоматично. Важно е пациентът да се хидратира добре. Елиминирането на pyrazinamide може да се засили чрез хемодиализа.

## 5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Според АТС класификацията, ругазинамид спада към групата на туберкулостатиците (J04AK01).

Ругазинамид 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. Ругазинамид винаги се прилага в комбинация с две или три противотуберкулозни лекарства от първа линия.

Ругазинамид 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, ругазинамид 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 ругазинамид намалява. Това обяснява защо ругазинамид е много ефективен и необходим в най-ранните стадии на туберкулозното възпаление.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Ругазинамид се резорбира напълно в стомашно-чревния тракт. Той достига максимални плазмени концентрации до 2 часа след приема. 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 ругазинамид се свързва с плазмените протеини. Метаболизира се в черния дроб и основният му метаболит е пиазиноевата киселина, която притежава собствена активност срещу *Mycobacterium tuberculosis*. Максималните кръвни нива на пиазиноевата киселина се достигат до 6 часа след приема на ругазинамид. Ругазинамид и метаболитите му се екскретират предимно през бъбреците. Средният елиминационен полуживот е около 12 часа. Той се екскретира също и в кърмата. Ругазинамид може да се елиминира от организма чрез хемодиализа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Пероралната LD<sub>50</sub> за ругазинамид е 3 g/kg при плъхове и мишки. Доказана е слаба генотоксичност на ругазинамид при мишки в дози надвишаващи 20 пъти човешката терапевтична доза. Няма съобщения за възможни репродуктивни ефекти на това лекарство. Не са публикувани и тератологични изследвания. Според данни от NCI (Национален институт за рака), IARC (Международна агенция за изследване на рака) и OSHA (Закон за трудова безопасност и здраве, 1970), ругазинамид няма канцерогенни ефекти.

## 6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Maize starch, pregelatinized starch, sodium carboxymethyl starch (type A), talc, magnesium stearate, sodium lauryl sulphate.

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни.



**6.3 Срок на годност**

5 години.

**6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се пази от влага и светлина. Да не се съхранява при температура над 25°C.  
Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

**6.5 Естество и съдържание на опаковката**

Стъклена бутилка, алуминиева запушалка: 100 таблетки в бутилка, в сгъваема кутия.

**6.6 Указания за употреба и работа с продукта**

Не се изискват специални указания.

**7 ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

**8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**9 ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10 ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА КХП**

17 октомври, 2003 г.

