

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PIRAZİNİD 500 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pirazinamid 500.000 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz 36.667 mg

Kroskarmeloz sodyum (Acdisol) 3.000 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet. Beyaz bir yüzü çentikli diğer yüzünde P yazılı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Pirazinamid, tüberkülozun tüm formlarının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PIRAZİNİD, tüberküloz tedavisinde tek başına kullanılmamalı daima başka antitüberküloz ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır.

Günlük doz rejimi: 15-30 mg/kg/gün olup total doz günde 3-4 doza bölünerek verilebilir. Ayrıca bazı uygulamalarda total dozun bir defada verilmesi de önerilmektedir. Günlük doz 3 g'ı geçmemelidir.

Aralıklı doz rejimi: Haftada 3 defa 35 mg/kg (30 – 40 mg/kg)'dır.

PIRAZİNİD genellikle tüberküloz tedavisinin ilk 2 ayında kullanılır.

Uygulama şekli:

PIRAZİNİD oral yoldan uygulanır. Yemeklerden 1 saat önce ya da 2 saat sonra aç karnına alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altındaki hastalarda doz ayarlaması gerekir. Haftada 3 defa ve her seferinde 20-30 mg/kg dozunda uygulama tavsiye edilir.

Hemodiyalizdeki hastalarda: Diyaliz günlerinde PİRAZİNİD diyaliz sonrasında uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Ciddi karaciğer hastalıklarında PİRAZİNİD kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Yaş ile pirazinamidin etkisi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan uygun çalışmalar mevcut değildir. Bununla birlikte, bu zamana kadar pediyatrik hastalarda gözlenen özel herhangi bir sorun bildirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki hastaların genç hastalardan farklı yanıt gösterip göstermediğini saptamak için pirazinamid ile yapılan klinik çalışmalar, yeterli sayıda hasta içermemektedir. Diğer bildirilen klinik deneyimler ile yaşlı ve genç hastalar arasında yanıt farklılığı tanımlanmamıştır. Genel olarak yaşlı hastalar için doz seçimi dikkatli yapılmalı ve azalan karaciğer ya da böbrek fonksiyonları ve eş zamanlı hastalık ya da başka ilaç tedavileri nedeniyle genellikle en düşük doz ile başlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Pirazinamid'e ve ilacın içerisindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, ciddi karaciğer hastalığı bulunanlarda ve akut gut hastalığında kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pirazinamid tedavisine başlanmadan önce ve tedavi sırasında her 2-4 haftada bir hastaların serum ürik asit ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Pirazinamid, üratların renal atılımını inhibe ettiğinden, asemptomatik hiperürisemiye neden olabilir. İlacın karaciğer üzerine toksik etkileri olabileceğinden karaciğer hastalığı geçirmiş veya alkol bağımlıları gibi toksik hepatit riski yüksek olan hastaların yakın takibi yapılmalıdır. Karaciğer hasarı bulgusu veya hiperürisemiyle birlikte akut gut artiriti saptanan hastalarda ilaç derhal kesilmelidir.

Karaciğer toksisite riski nedeniyle önceden karaciğer yetmezliği (ALT > 3 x ULN) olan hastalarda mümkünse pirazinamid kullanımından kaçınılmalıdır.

İlaçla ilişkili hepatit gibi (örn. alkol alımı yüksek olan hastalar) karaciğer yetmezliği riskinde artış olan hastalar yakından takip edilmelidir.

Tüm hastalarda pirazinamid tedavisi sırasında serum transaminaz düzeyleri izlenmelidir. Eğer transaminaz düzeyleri, semptomlu ya da semptomsuz ULN (normal üst limit)'nin beş katı ya da sarılık ve/veya hepatit semptomu ile beraber ULN (normal üst limit)'nin üç katı ise PİRAZİNİD kesilmeli ve yeniden başlanmamalıdır.

Diyabetik hastalarda, diyabet tedavisi güçleşebileceğinden, ilaç çok dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek yetersizliği olan hastalar yakın takip edilmelidir.

Ciddi böbrek yetmezliği (Kreatinin klerinsi < 30 ml/dak.) olan hastalarda doz ayarı yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Etionamid, izoniazid, nikotinik asit ve pirazinamide kimyasal benzerlik gösteren diğer ilaçlara aşırı duyarlılık gösteren hastalar pirazinamide aşırı duyarlılık reaksiyonları gösterebilir.

PIRAZİNİD yardımcı madde olarak laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

PIRAZİNİD her bir tablet içerisinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (0.26mg/ 0,01 mmol) ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid: Pirazinamid ve probenesid arasında kompleks farmakokinetik ve farmakokinetik iki-yönlü etkileşim bulunmaktadır. Eş zamanlı tedavi için uygun probenesid dozu tespit edilmemiştir. Bu nedenle pirazinamid ile eş zamanlı kullanılmamalıdır.

Allopurinol: Allopurinol ile eş zamanlı kullanımı pirazinamidin aktif metaboliti olan pirazinoik asitin EAA'nı yaklaşık %70 oranında artırır. Pirazinoik asit allopurinolün üriner atılımını inhibe ettiği için, allopurinol pirazinamid nedenli hiperürisemi tedavisinde etkili değildir.

Ofloksasin ve levofloksasin: Ofloksasin veya levofloksasinin pirazinamid ile eş zamanlı kullanımı tedavinin kesilmesini gerektiren yüksek oranda advers etkiye oluşumu ile ilişkilidir (örn. hepatik, gastrointestinal, muskuloskeletal). Eş zamanlı tedavi mutlak suretle gerekli ise, hastaların dikkatle izlenmesi gerekir.

Hepatotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı (örn. rifampisin, izoniyazid, etiyonamid) hepatotoksisiteyi artırabilir.

Pirazinamid, idrarda keton tespiti için kullanılan sodyum nitroprussid testini değiştirebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Pirazinamid ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. Gebe kadınlara uygulandığı zaman fetal hasara neden olup olmayacağı ya da üreme kapasitesini etkileyebileceği bilinmemektedir.

Pirazinamid, östrojenlerin kontraseptif etkilerini azaltabilir.

Gebelik dönemi

Fetüse etkileri tam olarak bilinmediğinden sadece çok gerekliyse fayda-zarar oranı dikkate alınarak kullanımına karar verilmelidir.

Laktasyon dönemi

İlacın süte az miktarda geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle ya ilaç kesilmeli ya da emzirme yapılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalardan elde edilen klinik dışı verilerde insanlarda herhangi bir özel risk oluşturmadığı gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisine dair çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte araç ve makine kullanımı durumunda hastanın klinik durumu ve PİRAZİNİD'in advers etki profili dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Pirazinamidin en sık görülen yan etkisi hepatotoksisitedir. Serum transaminazlarında geçici yükselmeler, sarılık, hepatit ve ateş, iştahsızlık, kırıklık, karaciğer hassasiyeti, hepatosplenomegali belirtileri olan bir sendromun görülebileceği bildirilmiştir. Nadiren karaciğerin akut sarı atrofisi oluşabilir. Hepatotoksisitenin doza bağımlı olduğu düşünülmektedir ve tedavinin herhangi bir döneminde oluşabilir.

Advers etki sıklığı yeterli büyüklükteki randomize çalışmalara göre değil pazarlama sonrası yayınlanan verilere göre hesaplanmıştır. Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $<1/1,000$); çok seyrek ($<1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi, sinirlilik, uykusuzluk

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Bilinmiyor: Abdominal kramplar, anoreksi, diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış

Yaygın olmayan: Sarılık

Seyrek: Karaciğer yetmezliği

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperürisemi

Çok seyrek: Pellegra, ağır porfiri

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, dizüri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Raş, fotosensitivite reaksiyonu, ürtiker

Bilinmiyor: Kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Kızarma (flaşing)

Bilinmiyor: Halsizlik, ateş, kilo kaybı, alerjik reaksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anemi, trombositopeni, nütropeni, sideroblastik anemi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji

Bilinmiyor: Gut artiriti, miyalji

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor: Hipertansiyon

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bu konudaki deneyimler sınırlıdır. Yakın klinik takip ve destek tedavisi önerilmektedir.

Semptomlar: Pirazinamid doz aşımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Ancak, karaciğer toksisitesi ve hiperürisemi oluşabilir.

Tedavi: Kusturma ve gastrik lavaj, birkaç saat içinde yapılırsa yararlı olabilir. İlave tedavi genel olarak semptomatiktir. Spesifik antidotu yoktur. Pirazinamid diyalizle uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Antimikobakteriyel ilaçlar, tüberküloz tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar

ATC kodu : J04AK01

Pirazinamid, bir nikotinamid analogu olup, *Mycobacterium tuberculosis* üzerinde bakterisid etki gösteren bir ajandır. Pirazinamid, makrofajların içindeki asit ortamda bulunan dirençli tüberküloz basiline karşı etkilidir. Ancak ilacın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Pirazinamid, sindirim sisteminden iyi absorbe olur ve plazma pik konsantrasyonuna 2 saat içerisinde ulaşır. 8 saatte plazma pik konsantrasyonu ortalaması 7 µl/ml, 24 saat için bu değer 2 µl/ml'dir. 20-25 mg/kg'lık dozlar uygulandığında, genellikle 30-50 mcg/ml'lik plazma konsantrasyonları elde edilir.

Dağılım: Tüm vücut dokuları ve sıvılarına (akciğer, karaciğer, serebro-spinal sıvıda dahil) dağılır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 17'dir.

Biyotransformasyon:

Pirazinamid bir mikrozomal deaminaz ile hidrolize edilerek aktif metaboliti pirazinoik asite dönüşür. Sonrasında pirazinoik asit ksantin oksidaz ile hidroksillenerek 5-hidroksipirazinoik asite dönüşür.

Atılım: Karaciğer fonksiyonları ve böbrekleri normal kişilerde yarı ömrü 9-10 saat olup, primer olarak karaciğerde metabolize olur. Oral yolla alınan pirazinamid dozunun yaklaşık %70'i idrar ile atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Pirazinamid esas olarak aktif metaboliti olan pirazinoik asit formunda, renal yolla elimine edilir. Bu nedenle pirazinamid dozları böbrek yetmezliği olan hastalarda azaltılmalıdır. Hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir tek-doz çalışmasında, hemodiyaliz hastalarında pirazinamid EAA'sında yaklaşık 2 kat ve pirazinoik asit EAA'sında 5 kat artış olduğu gözlenmiştir. Pirazinamid ve pirazinoik asit yarı-ömrüleri sırasıyla 26 ve 22 saat olarak tespit edilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalığı olanlar (hipoalbuminemi, artmış INR, asit ve çoğu vakada hiperbilirubinemi) ile sağlıklı gönüllülerde pirazinamidin farmakokinetiğini karşılaştıran

bir tek-doz, paralel grup çalışmasında karaciğer hastalığı olanlarda pirazinamid klirensinin %40 azaldığı ve pirozinoik asit maruziyetinin 3 kat arttığı gösterilmiştir. Pirazinamid ve pirozinoik asit yarı-ömürleri sırasıyla yaklaşık %60 ve %100 artmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri :

Güvenlilik, farmakoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, kardiyojenik potansiyel veya üreme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalardan elde edilen klinik dışı verilerde insanlarda herhangi bir özel risk oluşturmadığı gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Laktoz
Talk
Magnezyum stearat
Kolloidal silikon dioksit
Kroskarmeloz sodyum

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden koruyarak muhafaza ediniz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 tablet içeren, amber renkli, pilverpulf kapaklı cam şişelerde kullanıma sunulmuştur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

“Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Bağlarbaşı , Gazi cad. 64-66 Üsküdar / İstanbul
Tel. : 0216 492 57 08 Faks : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

212/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.10.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ