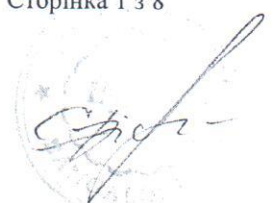


МА/17975/01/01
№669 від 17.03.2020

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ



1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Піразинамід таблетки, що диспергуються по 150 мг*

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка містить 150 мг піразинаміду
Повний список допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Біла або майже біла, кругла, плоска, зі скошеним краєм таблетка без плівкового покриття із тисненням '105' з одного боку і без тиснень на іншому боці.
Розподільча риска відсутня.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Піразинамід таблетки, що диспергуються по 150 мг, показаний у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами для лікування всіх форм туберкульозу, спричинених мікобактеріями туберкульозу в дітей.

Слід розглянути офіційні рекомендації щодо лікування туберкульозу, наприкладі ВОЗ:

[http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistanttb/treatment/resources/en/ i](http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistanttb/treatment/resources/en/i)

<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistanttb/treatment/resources/en/>

Даний лікарський засіб призначений для застосування у дітей. Тим не менш, інформація надається щодо питань, пов'язаних із здоров'ям для дорослих, наприклад, вагітність та лактація, щоб забезпечити повний доступ до всієї відповідної інформації.

4.2 Спосіб застосування та дози

Оральне застосування

Піразинамід в таблетках, що диспергуються по 150 мг, завжди слід назначати в поєднанні з іншими протитуберкульозними засобами.

Добовий режим

Діти:

35 мг/кг (30-40 мг/кг) маси тіла як разова добова доза.

Кількість таблеток для диспергування піразинаміду 150 мг для щоденного лікування відповідно до вагових діапазонів

Вага в кг	4-6	7-10	11-14	15-19	20-24
Кількість таблеток на день	1	2	3	4	5

* Торгові назви не перекваліфіковані ВООЗ. Це національний орган з регулювання лікарських засобів (NMRA). У даному WHOPAR власна назва наведена лише як приклад.

Періодичний режим

35 мг/кг (30-40 мг/кг) маси тіла 3 рази на тиждень.

Піразинамід 150 мг, таблетки, що диспергуються бажано приймати без їжі.

Необхідну кількість таблеток, що диспергуються, піразинамід 150 мг, слід диспергувати в приблизно 50 мл води і всю суміш потрібно проковтнути. Суміш (таблетки дисперговані у воді) слід використати протягом 10 хвилин. Потім необхідно негайно випити додатковий об'єм води.

Піразинамід 150 мг, таблетки, що диспергуються не підходить для пацієнтів вагою менше 4 кг.

Порушення функції нирок:

Корекція дози необхідна у пацієнтів з ККр <30 мл/хв. Рекомендується застосовувати 20-30 мг/кг на 1 кг маси тіла на прийом тричі на тиждень (не щодня).

Пацієнти на гемодіалізі: у дні діалізу Піразинамід 150 мг, таблетки, що диспергуються, повинні бути застосовані після сеансу діалізу.

Порушення функції печінки:

Піразинамід не слід застосовувати при важких захворюваннях печінки (див. Розділ 4.3).

Діти та підлітки:

Відповідних досліджень щодо віку за наслідками застосування піразинамід у педіатричній популяції не проводили. Однак на сьогодні жодних проблем застосування в педіатрії не зафіксовано

Тривалість терапії:

На стандартному першому етапі лікування туберкульозу піразинамід застосовується під час першої терапії - 2 місяці в поєднанні з двома-трьома іншими препаратами. Однак тривалість протитуберкульозної терапії залежить від обраної схеми, клінічної та рентгенографічної відповіді хворого, результатів мазка культури та дослідження чутливості до ізолятів *Mycobacterium tuberculosis* від пацієнта або від підозрюваного джерела.

Якщо терапія перервана, графік лікування слід продовжити на більш пізню дату завершення залежно, наприклад, від тривалості переривання, часу під час терапії (ранній або пізній) або від стану пацієнта (див., наприклад, рекомендації ВООЗ щодо лікування туберкульозу).

4.3 Протипоказання

Піразинамід таблетки, що диспергуються по 150 мг, протипоказаний пацієнтам із

- підвищеною чутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин,
- з тяжким порушенням роботи печінки або
- гострою подагрою.

4.4 Спеціальні застереження та спеціальні запобіжні заходи для використання

Пацієнти, що приймають піразинамід 150 мг таблетки визначати в сироватці крові вихідну сечову кислоту та функції печінки.

У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (ККр <30 мл/хв) дозу слід скорегувати (див. Розділ 4.2).

Пацієнтам з порушенням функції нирок, що мають в анамнезі подагру або діабет слід ретельно спостерігати.

Коли це можливо, слід уникати застосування піразинамід у пацієнтів з наявною печінковою недостатністю (АЛТ > 3 x ВМН) через ризик токсичності для печінки.

Пацієнти з підвищеним ризиком порушень функцій печінки, такі що мають гепатит, пов'язаний з залежністю (наприклад, пацієнти з високий рівнем споживання алкоголю) слід уважно спостерігати.

У всіх пацієнтів рівень трансамінази в сироватці крові повинен контролюватися під час лікування Піразинамідом, таблетки, що диспергуються 150 мг. Якщо рівень трансамінази перевищується в п'ять разів більше, ніж ВМН, з або без симптомів або втричі перевищує ВМН при наявності жовтяниці та/або симптомах гепатиту, Піразинамід таблетки, що диспергуються по 150 мг, слід припинити застосування і не поновлювати.

Перехресна чутливість: пацієнти, чутливі до етіонаміду, ізоніазиду, ніацину (нікотинової кислоти) або інших хімічно пов'язаних ліків можуть також бути чутливими до Піразинаміду 150 мг, таблетки, що диспергуються.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Пробенецид: Існує складна фармакокінетична та фармакодинамічна двостороння взаємодія між піразинамідом і пробенецидом. Відповідної дози пробенециду при спільному лікуванні не було встановлено. Тому слід уникати одночасного застосування.

Алопуринол: Одночасне застосування підвищувало AUC активного метаболіту піразинаміду, піразинової кислоти, приблизно на 70% (6). Оскільки піразинова кислота інгібує виведення уратів, алопуринол не ефективний для лікування гіперурикемії, пов'язаної з піразинамідом.

Офлоксацин і левофлоксацин: спільне лікування піразинамідом і будь-яким з цих фторхінолонів було пов'язано з високою частотою побічних явищ (наприклад, печінкових, шлунково-кишкових, опорно-рухового апарату), що призводить до припинення терапії (8, 9). Коли спільне лікування вважається необхідним, слід застосовувати ретельний моніторинг безпеки.

Спільне лікування з *гепатотоксичними препаратами* (наприклад, рифампіцином, ізоніазидом, етіонамідом): потенціуює гепатотоксичність.

Піразинамід може перешкоджати визначенню сечових кетонових тестів, які використовують натрій нітропрусидний метод.

4.6 Вагітність та годування груддю.

Не повідомлялося про побічні ефекти піразинаміду на плід. Однак його потрібно використовувати лише коли переваги перевищують потенційні ризики.

Піразинамід виводиться з грудним молоком годуючих матерів. Не повідомлялося про побічні ефекти у дітей.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не було проведено жодних досліджень щодо впливу на здатність швидкості реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Проте під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів Піразинамід таблетки, що диспергуються по 150 мг.

4.8 Побічні реакції

Найважливішим несприятливим ефектом піразинаміду є ураження печінки, починаючи від безсимптомного підвищення рівня сироваткових трансаміназ до симптоматичної дисфункції печінки, а в рідкісних випадках і летальної печінкової недостатності (4).

Побічні реакції, що які, як мінімум, пов'язані з лікуванням піразинамідом, перераховані нижче за системами організму, класами органів та частотою.

Оцінки частоти часто не базуються на рандомізованих дослідженнях відповідного розміру, а на опублікованих даних, отриманих під час використання після затвердження. Часто дані про частоту не можна наводити. За частотою ПР розподіляються на дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$), «невідомо».

Розлади нервової системи:

Невідомо: головний біль, запаморочення, нервозність, безсоння.

Шлунково-кишкові розлади:

Поширені: нудота, блювота

Невідомо: спазми в животі, анорексія.

Гепатобіліарні порушення:

Дуже часто: Підвищення рівнів ферментів печінки

Нечасто: жовтяниця

Рідкісні: печінкова недостатність.

Метаболізм і порушення харчування

Дуже часто: гіперурикемія

Дуже рідко: пелагра, загострення порфірії.

Розлади нирок і сечовиділення

Невідомо: Інтерстиціальний нефрит.

Розлади шкіри та підшкірної клітковини:

Рідкісні: висип, реакція світлочутливості, кропив'янка.

Загальні розлади

Дуже часто: почервоніння

Невідомо: нездужання, лихоманка, схуднення, алергічні реакції.

Розлади крові та лімфатичної системи:

Невідомо: анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

Розлади опорно-рухового апарату:

Дуже часто: артралгія

Невідомо: подагричний артрит.

Судинні порушення:

Невідомо: гіпертонія.

4.9 Передозування

Симптоми: Дані про передозування Піразинамідом малі. Однак токсичність для печінки та гіперурикемія можуть бути.

Лікування: Блювота та промивання шлунка можуть бути корисними, якщо проводити протягом декількох годин після прийому Піразинамиду. Далі лікування по суті є симптоматичним; специфічного антидоту немає. Піразинамід діалізується.

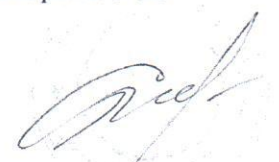
5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Протитуберкульозні засоби. Піразинамід. Код АТХ J04A K01.

Властивості

Піразинамід виявляє бактерицидну дію проти внутрішньоклітинних мікобактерій туберкульозу.



Механізм дії

Піразинамід - проліки, які перетворюються в його активну форму, піразинову кислоту, мікобактеріалом ферменту, піразинамідази, а також через обмін в печінці. Піразинова кислота бактерицидна до мікобактерії туберкульозу при кислотних значеннях рН, але не при нейтральному рН (13). Точний механізм дії невідомий. Піразинамід неактивний щодо атипичних мікобактерій (13). Швидко розвивається резистентність, якщо піразинамід використовується як єдиний протитуберкульозний засіб.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція:

Піразинамід майже повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту.

Після одноразового прийому трьох таблеток Піразинаміду 150 мг таблетки, що диспергуються в здорових добровольців середнє значення (СЗ) піразинаміду C_{max} становило 12,9 мкг/мл ($\pm 1,69$) і відповідні значення AUC_{0-t} становили 145 мкг*год/мл (± 27), а AUC_{0-inf} становило 152 мкг*год/мл (± 27). Середнє значення піразинаміду t_{max} становило 0,77 ($\pm 0,28$) години.

Розподіл:

Піразинамід широко розподіляється в тканинах та рідинах організму. Повідомлялося про розподіл 0,57-0,84 л/кг (10). Зв'язування піразинаміду з білками плазми є низьким, приблизно 10-20%.

Метаболізм:

Піразинамід гідролізується мікосомальною дезаміназою до активного метаболіту, піразинової кислоти, який потім гідроксидується ксантиноксидазою до 5-гідроксипіразинової кислоти.

Виведення:

Піразинамід виводиться нирковим шляхом, переважно у вигляді різних метаболітів. Приблизно 3% дози піразинаміду виводиться без змін (14). Період напіввиведення піразинаміду становить приблизно 10 годин. Період напіввиведення активного метаболіту піразинової кислоти після разової дози становить приблизно 10-20 годин.

Фармакокінетика у спеціальних популяціях

Порушення функції нирок: Піразинамід виводиться нирками, головним чином у формі активного метаболіту піразинової кислоти. Отже, дози піразинаміду, повинні бути зменшені пацієнтам з нирковою недостатністю. Одноразове дослідження у пацієнтів на гемодіалізі порівняно зі здоровими контролями показали приблизно дворазове збільшення AUC піразинаміду та 5-кратне збільшення AUC піразинової кислоти. Період напіввиведення піразинаміду та піразинової кислоти становить до 26 та 22 годин відповідно.

Порушення функції печінки: У разовій дозі, паралельне групове дослідження, порівнюючи фармакокінетику піразинаміду у пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки (гіпоальбумінемія, підвищення МНВ, асцит, у більшості випадків гіпербілірубінемія) і у здорових добровольців було виявлено зниження кліренсу піразинаміду на 40% і потрійне збільшення впливу піразинової кислоти. Період напіввиведення піразинаміду і піразинової кислоти збільшився приблизно на 60% і 100%, відповідно.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не показали особливу небезпеку для людей на основі традиційних досліджень безпеки з фармакології, токсичності при повторній дозі, генотоксичності, канцерогенного потенціалу або репродуктивної токсичності.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список допоміжних речовин

Целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, сукралоза, ароматизатор (аромат м'ята), тальк та магнію стеарат.



6.2 Несумісність.

Не описано

6.3 Термін придатності.

36 місяців.

90 днів (період використання після першого відкриття)

6.4 Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30° С. Захищати від вологи. Зберігати в оригінальній упаковці.

Використати протягом 90 днів після першого відкриття.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

6.5 Упаковка

Упаковка зі стріпами

По 10 таблеток у алюмінієвому стріпі. По 10 стріпів в картонній коробці.

Упаковка з флаконом

Білий флакон з HDPE, що містить 100/500/1000 таблеток, заповнений бавовняною катушкою і герметизується за допомогою гвинтового поліпропіленового закриття.

6.6 Особливі вимоги щодо утилізації

Немає особливих вимог до утилізації.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

7. Заявник

Мікро Лабс Лімітед

#31, Рейс Корс Роуд

Бангалор – 560001

Карнатака

Індія

Тел.: +91-80-2237 0451 до 2237 0457

Факс: +91-80-2237 046

8. Референтний номер ВОЗ (програма перекваліфікації)

ТВ335

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПЕРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

26 вересня 2017.


10. Дата перегляду тексту

Лютий 2018.

Розділ 6 оновлено в Жовтні 2019

Розділ 6 оновлено в Грудні 2019

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті ВООЗ
Програма перекваліфікації <https://extranet.who.int/prequal>



Список літератури

- 1) Peloquin et al. Pharmacotherapy 1998;18:1205-11
- 2) WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). WHO 2016 (WHO/HTM/TB/2016.04), Geneva, World Health Organization. 2016. Available at: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>
- 3) Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO 2014. Available at: http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/
- 4) Saukkonen et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935-52
- 5) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500205999.pdf. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500205999.pdf
- 6) Yu et al. Am J Med 1977; 63: 723-8
- 7) LaCroix et al. Eur Respir J 1988 ; 1: 807-11
- 8) Horsfall et al. Tubercle 1979; 60: 13-24
- 9) Horn et al. N Engl J Med 1994; 330: 1241
- 10) Papastavros et al. CMAJ 2002; 67: 131-6
- 11) Thompson Micromedex. Drugdex (2007), Pyrazinamide (systemic)
- 12) Briggs et al. Drugs In Pregnancy and Lactation. 7th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005
- 13) Lacroix et al. Eur J Clin Pharmacol. 1989; 37: 309-11
- 14) Dollery ed. Therapeutic Drugs, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 1999
- 15) Zinamide SPC. Merck Sharp & Dohme 15 Oct. 2001
- 16) Stamatakis et al. Clin Nephrol 1988 ; 4: 230-4
- 17) Lacroix et al. Arzneimittelforschung 1990; 40: 76-9