

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Піразинамід таблетки по 500 мг*

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка містить 500 мг піразинаміду.

Кожна таблетка містить 124,50 мг лактози моногідрату

Повний список допоміжних речовин наведено в розділі 6.1

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Білі, плоскі, круглі таблетки, без оболонки зі скошеними краями, діаметром 12,7 мм, з розподільчою рискою з одного боку і без тиснень на іншому боці, товщиною близько 5 мм.

Таблетку можна розділити на рівні половини.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Піразинамід таблетки по 500 мг показаний лікування всіх форм туберкульозу (у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами), спричинених *Mycobacterium tuberculosis*.

Слід розглядати офіційні настанови щодо лікування туберкульозу, наприклад, видані ВОЗ.

4.2 Спосіб застосування та дози

Оральне застосування.

Піразинамід таблетки по 500 мг завжди слід призначати в поєднанні з іншими протитуберкульозними засобами.

Добовий режим

Діти:

35 мг/кг (30-40 мг/кг) маси тіла у вигляді одноразової добової дози (2).

Дорослі:

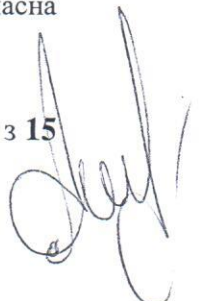
25 мг /кг (20-30 мг /кг) маси тіла у вигляді одноразової добової дози (3).

Періодичний режим

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

Кількість таблеток піразинаміду 500 мг для лікування відповідно до вагових діапазонів

* Торгові назви не прекваліфікуються ВООЗ. Це відповідальність, що покладена на національний орган з регулювання лікарських засобів (NMRA). У даному WHOPAR власна назва наводиться лише як приклад.



Добовий режим

Вага в кг	20-25	>25-30	>30-50	>50-65	>65-75	>75
Кількість таб-леток на день	1.5	2	2.5	3	3.5	4

Піразинамід 500 мг таблетки бажано приймати без їжі. Таблетки бажано ковтати цілими, запиваючи водою. У пацієнтів, які не можуть ковтати таблетки цілими, їх можна подрібнити та змішати з невеликою кількістю їжі, щоб замаскувати смак. Суміш слід приймати негайно.

Піразинамід 500 мг таблетки не підходять для лікування пацієнтів із вагою менше 20 кг, оскільки неможливо зробити відповідні корекції дози.

Порушення функції нирок:

Корекція дози необхідна у пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв. Рекомендується призначати 20-30 мг/кг на дозу тричі на тиждень (не щодня).

Пацієнти на гемодіалізі: у дні діалізу Піразинамід таблетки по 500 мг повинні бути прийняті після сеансу діалізу.

Порушення функції печінки:

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

Діти та підлітки:

Відповідних досліджень щодо залежності ефектів піразинаміду від віку у педіатричній популяції не проводили. Однак, жодних специфічних проблем застосування лікарського засобу в педіатрії не зафіксовано.

Тривалість терапії:

У стандартному лікуванні туберкульозу піразинамід застосовується в якості першої лінії терапії протягом перших 2 місяців терапії у поєднанні з двома або трьома додатковими препаратами. Однак тривалість протитуберкульозної терапії залежить від обраної схеми, клінічної та рентгенографічної відповіді хворого, результатів дослідження мазка, чутливості культури та ізолятів *Mycobacterium tuberculosis* від даного пацієнта або від підозрюваного джерела інфекції.

Якщо терапія переривається, графік лікування слід продовжити до більш пізньої дати завершення залежно, наприклад, від тривалості перерви, часу її під час терапії (на ранній або пізній стадії) або стану пацієнта (див., наприклад, рекомендації ВООЗ щодо лікування туберкульозу).

4.3 Протипоказання

Піразинамід таблетки по 500 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 запобіжні заходи

Пацієнти, що починають приймати Піразинамід таблетки по 500 мг, повинні робити аналіз на базовий рівень сечової кислоти в сироватці крові і визначення функції печінки.

У пацієнтів з важким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) дозу слід коригувати (див. Розділ 4.2).

Пацієнтам з порушенням функції нирок, подагрою або діабетом в анамнезі, слід знаходитися під ретельним наглядом.

Коли це можливо, слід уникати застосування піразинаміду у пацієнтів з попереднім печінковим порушенням (АЛТ > 3 x ВМН) через ризик токсичності для печінки (4).

За пацієнтами з підвищеним ризиком печінкової недостатності, такими, що мають гепатит, пов'язаний із залежністю (наприклад, пацієнти з високий рівнем споживання алкоголю) слід уважно стежити (4).

У всіх пацієнтів під час лікування піразинамідом таблетками по 500 мг слід контролювати рівень сироваткової трансамінази. Якщо рівень трансаміназ перевищує п'ятикратну верхню межу норми, із симптомами або без них, або втричі перевищує ВМН із симптомами жовтяниці та / або гепатиту, прийом таблеток піразинаміду 500 мг слід припинити і не відновлювати (4).

Перехресна чутливість:

Пацієнти, які мають гіперчутливість до етіонаміду, ізоніазиду, ніацину (нікотинової кислоти) або інших хімічно пов'язаних ліків, також можуть бути гіперчутливими до таблеток піразинаміду по 500 мг.

Допоміжні речовини:

Піразинамід таблетки по 500 мг містять лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози (наприклад, галактоземія, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози) можуть відчувати симптоми непереносимості при їх застосуванні.

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 їхнього одночасного застосування (5).

Алопуринол: Одночасне застосування підвищувало АUC активного метаболіту піразинаміду, піразиноївої кислоти, приблизно на 70% (6). Оскільки піразинова кислота інгібує виведення уратів, алопуринол не ефективний для лікування гіперурикемії, пов'язаної з піразинамідом (7).

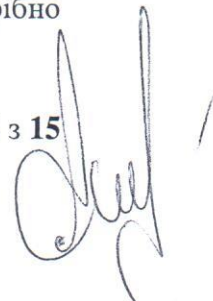
Офлоксацин і левофлоксацин: спільне лікування піразинамідом і будь-яким з цих фторхінолонів було пов'язано з високою частотою побічних явищ (наприклад, печінкових, шлунково-кишкових, з боку опорно-рухового апарату), що призводило до припинення терапії (8, 9). Коли спільне лікування вважається необхідним,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

Спільне лікування *гепатотоксичними препаратами* (наприклад, рифампіцином, ізоніазидом, етіонамідом): потенціює гепатотоксичність (4).

Піразинамід може перешкоджати показникам сечових кетонових тестів, для проведення яких використовують натрій-нітропрусидний метод (10).

4.6 Вагітність та лактація

Не повідомлялося про побічні ефекти піразинаміду на плід. Однак його потрібно використовувати, лише коли переваги перевищують потенційні ризики (11).



Піразинамід виводиться з грудним молоком годуючих матерів. Не повідомлялось про несприятливі ефекти у дітей (11).

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

Не було проведено жодних досліджень щодо впливу на швидкість 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 Піразинаміду таблеток по 500 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). Нижче наведені побічні реакції, що пов'язані з лікуванням піразинамідом, за системами організму, класами органів та частотою. Оцінка частоти часто не базується на рандомізованому дослідженні адекватного розміру, але опирається на опубліковані дані, отримані під час використання після виходу на ринок. Часто дані про частоту не можна навести. За частотою побічні реакції поділяються 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: підвищені рівні 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.

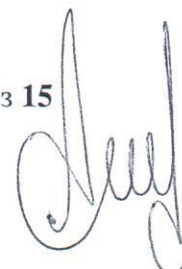
Загальні розлади

Дуже часто: промивання

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: гіпертензія.

4.9 Передозування

Симптоми: Дані щодо передозування піразинаміду обмежені. Однак можуть виникнути токсичність для печінки та гіперурикемія.

Лікування: Блювання та промивання шлунка можуть бути корисними, якщо почати проводити їх протягом декількох годин після прийому Піразинаміду. Далі лікування по суті є симптоматичним; специфічного антидоту немає. Піразинамід діалізується (12).

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Протитуберкульозні засоби.

Код АТХ J04A K01.

Властивості

Піразинамід виявляє бактерицидну дію проти внутрішньоклітинних мікобактерій туберкульозу (13).

Механізм дії

Піразинамід - це пропрепарат, який перетворюється в свою активну форму, піразинову кислоту, за допомогою мікобактеріального ферменту піразинамідази, а також через метаболізм у печінці. Піразинова кислота є бактерицидною проти мікобактерій туберкульозу при кислотних значеннях рН, але не при нейтральному рН (13). Точний механізм дії невідомий. Піразинамід неактивний щодо атипових мікобактерій (13). Стійкість швидко розвивається, якщо піразинамід використовується як єдиний протитуберкульозний засіб (10).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція:

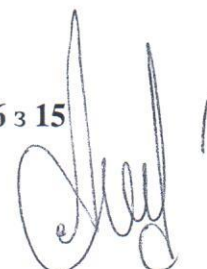
Піразинамід майже повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту (10).

Після одноразового введення однієї таблетки піразинаміду 500 мг у здорових добровольців середнє значення C_{max} піразинаміду (SD) становило 9,4 мкг/мл ($\pm 2,62$), а відповідні значення AUC_{0-t} становили 98,9 мкг*год/мл ($\pm 32,2$) а AUC_{0-inf} становила 114 мкг*год/мл ($\pm 31,1$). Середнє значення t_{max} піразинаміду становило 1,6 ($\pm 0,94$) години.

Розподіл:

Піразинамід широко розподіляється в тканинах та рідинах організму. Повідомлялося, що об'єм розподілу становить 0,57-0,84 л / кг (10). Зв'язування піразинаміду з білками плазми є низьким, приблизно 10-20% (14).

Метаболізм:



Піразинамід гідролізується мікросомальною дезаміназою до активного метаболіту, піразиноївої кислоти, який потім гідроксильється ксантинооксидазою до 5-гідроксипіразиноївої кислоти (10).

Виведення:

Піразинамід виводиться нирками, переважно у формі різних метаболітів. Приблизно 3% дози піразинаміду виводиться у незмінному вигляді (14). Період напіввиведення піразинаміду становить приблизно 10 годин. Період напіввиведення активного метаболіту піразиноївої кислоти після одноразового прийому становить приблизно 10-20 годин (15,16).

Фармакокінетика у окремих популяціях

Порушення функції нирок: Піразинамід виводиться нирками, головним чином у формі активного метаболіту піразиноївої кислоти. Отже, дози піразинаміду слід, ймовірно, зменшити у пацієнтів з нирковою недостатністю. Дослідження одноразової дози у хворих на гемодіалізі порівняно зі здоровими контролями показало приблизно дворазове збільшення AUC піразинаміду та 5-кратне збільшення AUC піразиноївої кислоти. Період напіввиведення піразинаміду та піразиноївої кислоти оцінювався відповідно як 26 та 22 години (15).

Порушення функції печінки: Одноразове паралельне групове дослідження, що порівнювало фармакокінетику піразинаміду у пацієнтів з тяжкими захворюваннями печінки (гіпоальбумінемія, підвищення рівня МНВ, асцит, у більшості випадків гіпербілірубінемія) та у здорових добровольців, продемонструвало зниження кліренсу піразинаміду на 40% та збільшення втричі впливу піразиноївої кислоти. Період напіввиведення піразинаміду та піразиноївої кислоти збільшився приблизно на 60% та 100% відповідно (16).

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не показали особливої небезпеки 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

Кремнію діоксид колоїдний безводний, касторова олія гідрогенізована, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль попередньо желатинизований і тальк очищений

6.2 Несумісність.

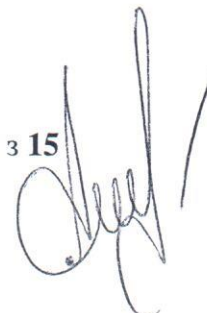
Не описано.

6.3 Термін придатності.

36 місяців.

6.4 Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30° С.



Зберігати в недоступному для дітей місці.

6.5 Упаковка

1000 таблеток у закритому поліетиленовому пакеті, всередині контейнера з ПЕНЩ із силікагелем та алюмінієвим герметичним ущільнювачем.

Картонна упаковка (100 таблеток) по 10 блістерних смужок по 10 таблеток або (90 таблеток) по 9 блістерних смужок по 10 таблеток: первинна упаковка - це блістер з алюмінієвої фольги та ПВХ / ПЕВЩ-фольги.

Картонна упаковка (672 таблетки) з 24 блістерних смужок, кожна по 28 таблеток: первинна упаковка - це блістер з алюмінієвої фольги та ПВХ / ПЕВЩ-фольги.

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. ПОСТАЧАЛЬНИК

Мікро Лабс Лімітед
№ 31, Рейс Корс Роуд
Бангалор
Карнатака 560001
Індія
Тел.: +91-80-2237 0451-54
Факс: +91-80-2237 0463

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВОЗ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ)

ТВ172

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ/ОСТАННЬОЇ РЕКВАЛІФІКАЦІЇ

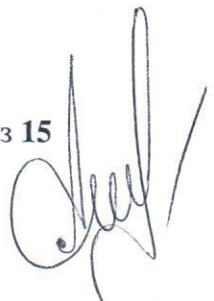
29 червня 2009

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Березень 2010
Розділ 6 оновлено: січень 2020
Оновлено: лютий 2019
Розділ 7 оновлено: квітень 2020

Список літератури

- 1) Peloquin et al. Pharmacotherapy 1998;18:1205-11
- 2) http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf (accessed on 15th Jan, 2014)



- 3) http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf (accessed on 15th Jan 2014)
- 4) Saukkonen et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935-52
- 5) Yu et al. Am J Med 1977; 63: 723-8
- 6) LaCroix et al. Eur Respir J 1988 ; 1: 807-11
- 7) Horsfall et al. Tubercle 1979; 60: 13-24
- 8) Horn et al. N Engl J Med 1994; 330: 1241
- 9) Papastavros et al. CMAJ 2002; 67: 131-6
- 10) Thompson Micromedex. Drugdex (2007), Pyrazinamide (systemic)
- 11) Briggs et al. Drugs In Pregnancy and Lactation. 7th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005
- 12) Lacroix et al. Eur J Clin Pharmacol. 1989; 37: 309-11
- 13) Dollery ed. Therapeutic Drugs, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 1999
- 14) Zinamide SPC. Merck Sharp & Dohme 15 Oct. 2001
- 15) Stamatakis et al. Clin Nephrol 1988 ; 4: 230-4
- 16) Lacroix et al. Arzneimittelforschung 1990; 40: 76-9



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pyrazinamide 500 mg Tablets*

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains pyrazinamide 500 mg
Each tablet contains 124.50 mg of lactose monohydrate
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

12.7 mm white, flat, circular bevel-edged uncoated tablets with a break line on one surface and plain on the reverse. The tablets are about 5 mm thick.

The tablet can be divided into equal halves.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications:

Pyrazinamide 500 mg Tablets is indicated in combination with other antituberculosis agents for the treatment of all forms of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

Consideration should be given to official guidelines on treatment of tuberculosis, e.g. by WHO.

4.2 Posology and method of administration

Oral use

Pyrazinamide 500 mg Tablets must always be given in combination with other antituberculosis agents.

Daily regimen

Children:

35 mg/kg (30-40 mg/kg) body weight as a single daily dose (2).

Adults:

25 mg/kg (20-30 mg/kg) body weight as a single daily dose (3).

Intermittent regimen

35 mg/kg (30-40 mg/kg) body weight 3 times a week.

Number of Pyrazinamide 500 mg Tablets for treatment according to weight bands

* Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory authority's (NMRA) responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.

Daily regimen

Weight in kg	20-25	>25-30	>30-50	>50-65	>65-75	>75
Number of tablets per day	1.5	2	2.5	3	3.5	4

Pyrazinamide 500 mg Tablets should preferably be taken without food. Tablets should preferably be swallowed whole with drinking water. In patients unable to swallow the tablets whole they can be crushed and mixed with a small amount of food to mask the taste. The mixture should be taken immediately.

Pyrazinamide 500 mg Tablets is not suitable for patients weighing less than 20 kg, as appropriate dose adjustments can not be made.

Renal impairment:

Dose adjustment is necessary in patients with CrCL <30 ml/min. It is recommended to administer 20-30 mg/kg per dose three times per week (not daily).

Patients on haemodialysis: On dialysis days, Pyrazinamide 500 mg Tablets should be administered after the dialysis session.

Hepatic impairment: Pyrazinamide must not be used in severe liver disease (see section 4.3).

Children and adolescents: Appropriate studies on the relationship of age to the effects of pyrazinamide have not been performed in the paediatric population. However, no paediatrics-specific problems have been documented to date.

Duration of therapy: In standard, first-line treatment of Mycobacterium tuberculosis, pyrazinamide is used during the first 2 months of therapy, in combination with two or three further drugs. However, the duration of antituberculous therapy depends on the regimen chosen, the patient's clinical and radiographical responses, smear and culture results, and susceptibility studies of Mycobacterium tuberculosis isolates from the patient or the suspected source case.

If therapy is interrupted, the treatment schedule should be extended to a later completion date depending, e.g. on the length of the interruption, the time during therapy (early or late) or the patient's status (see e.g. WHO guidelines on treatment of TB).

4.3 Contraindications

Pyrazinamide 500 mg Tablets is contraindicated in patients with

- hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- severe liver impairment or
- acute gout

4.4 Special warnings and special precautions for use

Patients started on Pyrazinamide 500 mg Tablets should have baseline serum uric acid and liver function determinations.

In patients with severe renal impairment (CrCl < 30 ml/min) the dose should be adjusted (see section 4.2).

Patients with impaired renal function, with a history of gout or with diabetes should be carefully monitored.

Whenever possible, the use of pyrazinamide should be avoided in patients with preexisting hepatic impairment (ALT > 3 x ULN) due to the risk of liver toxicity (4).

Patients at increased risk for hepatic impairment, such as drug-related hepatitis (e.g. patients with a high level of alcohol consumption) should be followed closely (4).

In all patients, serum transaminase levels should be monitored during treatment with Pyrazinamide 500 mg Tablets. If transaminase levels exceed five times the ULN, with or without symptoms, or three times the ULN with jaundice and/or hepatitis symptoms, Pyrazinamide 500 mg Tablets should be discontinued and is not to be resumed (4).

Cross-sensitivity:

Patients hypersensitive to ethionamide, isoniazid, niacin (nicotinic acid), or other chemically related medications may also be hypersensitive to Pyrazinamide 500 mg Tablets.

Excipients:

Pyrazinamide 500 mg Tablets contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance (e.g. galactosaemia, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption) may experience symptoms of intolerance when using it.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Probenecid: There is a complex pharmacokinetic and pharmacodynamic two-way interaction between pyrazinamide and probenecid. The appropriate dose of probenecid in co-treatment has not been established. Therefore, concomitant use should be avoided (5).

Allopurinol: Co-administration increased the AUC of the active metabolite of pyrazinamide, pyrazinoic acid, by approximately 70% (6). Since pyrazinoic acid inhibits urate elimination, allopurinol is not effective in treating pyrazinamide-associated hyperuricaemia (7).

Ofloxacin and levofloxacin: Co-treatment with pyrazinamide and either of these fluoroquinolones has been associated with a high levels of adverse events (e.g. hepatic, gastrointestinal, musculoskeletal), leading to discontinuation of therapy (8,9). When co-treatment is deemed necessary, careful safety monitoring should be applied.

Co-treatment with *hepatotoxic drugs* (e.g. rifampicin, isoniazid, ethionamide): Co-treatment may potentiate hepatotoxicity (4).

Pyrazinamide may interfere with urinary ketone determination tests that utilise the sodium nitroprusside method (10).

4.6 Pregnancy and breast-feeding

No adverse effects of pyrazinamide on the fetus have been reported. However, it is to be used only when the benefits outweigh the potential risks (11).

Pyrazinamide is excreted into the breast milk of breast-feeding mothers. No adverse effects in the baby have been reported (11).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse reaction profile of Pyrazinamide 500 mg Tablets should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

The most important adverse effect of pyrazinamide is liver damage, ranging from asymptomatic increases of serum transaminases to symptomatic liver dysfunction, and in rare cases also fatal liver failure (4). Adverse events considered at least possibly related to pyrazinamide treatment are listed below by body system, organ class and frequency. Frequency estimates are in many cases not based on adequately sized randomised trials, but on published data generated during post-approval use. Often, no frequency data can be given. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100, <1/10$), uncommon ($\geq 1/1000, <1/100$), rare ($\geq 1/10000, <1/1000$), very rare ($<1/10000$), 'not known'.

Nervous system disorders:

Not known: headache, dizziness, nervousness, insomnia.

Gastrointestinal disorders:

Common: nausea, vomiting

Not known: abdominal cramps, anorexia.

Hepatobiliary disorders:

Very common: Increased liver enzymes

Uncommon: jaundice

Rare: liver failure.

Metabolism and nutrition disorders

Very common: hyperuricaemia

Very rare: pellagra, aggravated porphyria.

Renal and urinary disorders

Not known: Interstitial nephritis.

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Rare: rash, photosensitivity reaction, urticaria.

General disorders

Very common: flushing

Not known: malaise, fever, weight loss, allergic reactions

Blood and lymphatic systems disorders:

Not known: anaemia, thrombocytopenia, neutropenia.

Musculoskeletal disorders:

Very common: arthralgia

Unknown: gouty arthritis.

Vascular disorders:

Not known: hypertension.

4.9 Overdose

Symptoms: Data on pyrazinamide overdosing are scarce. However, liver toxicity and hyperuricaemia might occur.

Treatment: Emesis and gastric lavage may be of value if undertaken within few hours. Further treatment is essentially symptomatic; there is no specific antidote. Pyrazinamide is dialyzable (12).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antimycobacterial

ATC Code: J04AK01

Properties

Pyrazinamide is bactericidal against intracellular mycobacterium tuberculosis (13).

Mechanism of action

Pyrazinamide is a prodrug that is converted into its active form, pyrazinoic acid, by a mycobacterial enzyme, pyrazinamidase, as well as through hepatic metabolism. Pyrazinoic acid is bactericidal to Mycobacterium tuberculosis at acid pH values but not at neutral pH (13). The precise mechanism of action is unknown. Pyrazinamide is inactive against atypical mycobacteria (13). Resistance develops rapidly if pyrazinamide is used as sole antitubercular agent (10).

5.2 Pharmacokinetic properties*Absorption:*

Pyrazinamide is almost completely absorbed from the gastrointestinal tract (10).

Following single dose administration of one tablet Pyrazinamide 500 mg in healthy volunteers, the mean (SD) pyrazinamide C_{max} value was 9.4 µg/ml (±2.62) and the corresponding values for AUC₀₋₄ was 98.9 µg*hr/ml (±32.2) and AUC_{0-inf} was 114 µg*hr/ml (±31.1). The mean pyrazinamide t_{max} value was 1.6 (± 0.94) hours.

Distribution:

Pyrazinamide is widely distributed to most fluid compartments and tissues. The volume of distribution has been reported as 0.57-0.84 l/kg (10). The plasma protein binding of pyrazinamide is low, approximately 10-20% (14).

Metabolism:

Pyrazinamide is hydrolysed by a microsomal deaminase to the active metabolite, pyrazinoic acid, which is then hydroxylated by xanthine oxidase to 5-hydroxypyrazinoic acid (10).

Elimination:

Pyrazinamide is eliminated renally, mostly in the form of various metabolites. Approximately 3% of a pyrazinamide dose is eliminated unchanged (14). The half-life of pyrazinamide is approximately 10 hours. The half-life for the active metabolite pyrazinoic acid after a single dose is approximately 10-20 hours (15,16).

Pharmacokinetics in special populations

Impaired renal function: Pyrazinamide is excreted through renal elimination, mainly in the form of the active metabolite pyrazinoic acid. Hence, pyrazinamide doses should probably be reduced in patients with renal failure. A single-dose study in haemodialysis patients compared with healthy controls showed an approximately twofold increase in pyrazinamide AUC and a 5-fold increase in the AUC of pyrazinoic acid. The half-lives of pyrazinamide and pyrazinoic acid were estimated to 26 and 22 hours respectively (15).

Hepatic impairment: In a single dose, parallel group study comparing the pharmacokinetics of pyrazinamide in patients with severe liver disease (hypoalbuminaemia, increased INR, ascites, in most cases hyperbilirubinaemia) and healthy volunteers demonstrated a 40% reduction in pyrazinamide clearance and a threefold increase in the exposure to pyrazinoic acid. The half-lives of pyrazinamide and pyrazinoic acid were increased by approximately 60% and 100%, respectively (16).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, or reproduction toxicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**6.1 List of Excipients**

Colloidal anhydrous silica, hydrogenated castor oil, lactose monohydrate, maize starch, pregelatinised starch and purified talc.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

48 months (HDPE container)

36 months (Blister pack)

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

Keep out of the reach and sight of children.

6.5 Nature and contents of container

1,000 tablets in a sealed polythene bag, inside an HDPE container with silica gel and aluminium tagger seal.

Carton pack (100 tablets) of 10 blister strips each of 10 tablets or (90 tablets) of 9 blister strips each of 10 tablets: primary packaging is a blister of aluminium foil and PVC/PVDC foil.

Carton pack (672 tablets) of 24 blister strips each of 28 tablets: primary packaging is a blister of aluminium foil and PVC/PVDC foil.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER

Micro Labs Limited
#31, Race Course Road
Bangalore 560 001
Karnataka
India
Tel: +91-80-22370451-54
Fax: +91-80-22370463

8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

TB172

9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION/ LAST RENEWAL

29 June 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT:

March 2010
Section 6 was updated in January 2017
Updated in February 2019
Section 7 was updated in April 2020

References

- 1) Peloquin et al. Pharmacotherapy 1998;18:1205-11
- 2) http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf (accessed on 15th Jan, 2014)
- 3) http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf (accessed on 15th Jan 2014)
- 4) Saukkonen et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935-52

- 5) Yu et al. *Am J Med* 1977; 63: 723-8
- 6) LaCroix et al. *Eur Respir J* 1988 ; 1: 807-11
- 7) Horsfall et al. *Tubercle* 1979; 60: 13-24
- 8) Horn et al. *N Engl J Med* 1994; 330: 1241
- 9) Papastavros et al. *CMAJ* 2002; 67: 131-6
- 10) Thompson Micromedex. *Drugdex* (2007), Pyrazinamide (systemic)
- 11) Briggs et al. *Drugs In Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005
- 12) Lacroix et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989; 37: 309-11
- 13) Dollery ed. *Therapeutic Drugs*, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 1999
- 14) Zinamide SPC. Merck Sharp & Dohme 15 Oct. 2001
- 15) Stamatakis et al. *Clin Nephrol* 1988 ; 4: 230-4
- 16) Lacroix et al. *Arzneimittelforschung* 1990; 40: 76-9