

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Pirazinamid Krka 500 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 500 mg pirazinamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete su bijele, okrugle, blago bikonveksne, zakošenih rubova, s urezom na jednoj strani, promjera 13 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje aktivne tuberkuloze uzrokovane s *Mycobacterium tuberculosis* (u kombinaciji s drugim antituberkuloticima).

Pirazinamid se smije koristiti jedino u kombinaciji s drugim lijekovima (izoniazidom, rifampicinom, etambutolom) koji djeluju na bakteriju *Mycobacterium tuberculosis*. Ako se pirazinamid koristi sam, brzo dolazi do rezistencije (unutar 6 do 8 tjedana). Pirazinamid nije aktivan protiv atipičnih mikobakterija.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju lijekova za liječenje tuberkuloze.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu uvijek treba prilagoditi dobi i potrebama bolesnika, tako da je uvijek treba odrediti liječnik s iskustvom u liječenju tuberkuloze. Za izračun dnevnih doza treba koristiti idealnu tjelesnu masu.

Pirazinamid je potrebno primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv tuberkuloze. Kod uobičajenog liječenja tuberkuloze pirazinamid se daje zajedno s drugim antituberkuloticima tijekom početne faze liječenja u trajanju od ukupno 8 tjedana.

Odrasli

- *Svakodnevno liječenje*

Potrebno je propisati režim svakodnevnog liječenja kad god je to moguće. Preporučena dnevna doza pirazinamida je 25 mg/kg tjelesne težine (u rasponu od 20 do 30 mg/kg tjelesne težine). Maksimalna dnevna doza je 2,5 g.

Preporučene dnevne doze prema tjelesnoj težini su sljedeće:

Tjelesna težina	Preporučena dnevna doza
-----------------	-------------------------

H A L M E D
23 - 07 - 2024
O D O B R E N O

Manje od 50 kg	1,5 g = 3 tablete
51 – 75 kg	2,0 g = 4 tablete
Više od 75 kg	2,5 g = 5 tableta

- *Intermitentno liječenje*

Režim s intermitentnim doziranjem treba koristiti samo ako svakodnevna primjena nije moguća. Preporučena doza pirazinamida je 35 mg/kg tjelesne težine (u rasponu od 30 do 40 mg/kg tjelesne težine) primijenjeno tri puta tjedno. Maksimalna dnevna doza je 2,5 g.

Preporučene doze prema tjelesnoj težini *primijenjene tri puta tjedno* su sljedeće:

Tjelesna težina	Preporučena doza
Manje od 50 kg	2,0 g = 4 tablete
Više od 50 kg	2,5 g = 5 tableta

Pedijatrijska populacija

- *Svakodnevno liječenje*

Uobičajena doza pirazinamida za djecu je 35 (30-40) mg/kg tjelesne mase na dan. Najviša doza od 40 mg/kg je neophodna kod teških oblika tuberkuloze, kao što je meningitis. Maksimalna dnevna doza je 2 g.

- *Intermitentno liječenje*

Režim s intermitentnim doziranjem treba koristiti samo ako svakodnevna primjena nije moguća. Preporučena dnevna doza je 50 mg/kg pirazinamida primijenjena tri puta tjedno.

Zbog nedostatka specifičnih podataka, pirazinamid se ne smije koristiti u djece mlađe od 3 mjeseca.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega s brzinom glomerularne filtracije <30 ml/min koristite intermitentno doziranje: 25 mg/kg tri puta tjedno. Ovaj režim doziranja također se primjenjuje i u bolesnika na dijalizi, a pirazinamid je potrebno uzeti 4 do 6 sati prije* dijalize ili neposredno nakon* dijalize. Pirazinamid i njegovi metaboliti mogu se eliminirati hemodijalizom.

* manji rizik od toksičnosti, ali moguća prerana eliminacija lijeka

** izbjegavanje prerane eliminacije lijeka, ali moguć veći rizik od povišenih razina lijeka

Oštećenje funkcije jetre

Ako se bolesnici s oštećenom funkcijom jetre liječe uobičajenim dozama, pirazinamid se nakuplja u organizmu i stoga je takve bolesnike potrebno liječiti nižim dozama.

Potrebni su testovi funkcije jetre te se moraju ponavljati svaki tjedan ili više puta tjedno tijekom prvih nekoliko mjeseci jer postoji povećan rizik za oštećenje jetre.

Pirazinamid je kontraindiciran kod teškog oštećenja funkcije jetre.

Nema podataka za djecu i adolescente s oštećenom funkcijom jetre pa nije moguće dati preporuke o doziranju.

Trajanje liječenja

Kod standardnog liječenja tuberkuloze pirazinamid se daje zajedno s drugim antituberkuloticima tijekom početne faze liječenja u trajanju od ukupno 2 mjeseca. Da bi se spriječila rekurentna infekcija, primjena pirazinamida može se nastaviti do najviše 3 mjeseca.

Pirazinamid se također može primjenjivati u bolesnika s relapsom bolesti ili nakon neuspjele kure liječenja kao dio nekih režima liječenja tuberkuloze rezistentne na višestruke lijekove. U takvim slučajevima trajanje liječenja potrebno je odrediti na temelju važećih smjernica za liječenje i u skladu s bolesnikovim potrebama.

Način primjene

Tablete treba uzeti čitave, s malo tekućine, u pojedinačnoj dozi nakon doručka.

Pirazinamid se primjenjuje u kombinaciji s drugim antituberkuloticima.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prisutno teško oštećenje funkcije jetre (Child Pugh klasa C), akutne bolesti jetre (npr. hepatitis) te do 6 mjeseci nakon oporavka od hepatitisa.

Akutni giht.

Porfirija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pirazinamid treba oprezno primjenjivati u bolesnika s poznatom preosjetljivosti na etionamid, izoniazid, niacin ili druge kemijski srodne lijekove jer bi mogli biti preosjetljivi i na pirazinamid. Pretrage prije početka liječenja trebaju uključivati testove funkcije bubrega, funkcije jetre, a osobito određivanje početne vrijednosti mokraćne kiseline. Moraju se redovito provoditi testovi funkcije jetre i bubrega te pratiti razine ureje u serumu svaka 2 – 4 tjedna uz kliničko praćenje.

Kao rezultat oštećenja jetrenog parenhima, do kojeg može doći tijekom terapije pirazinamidom, moguće je produljenje vremena zgrušavanja krvi zbog smanjenja sinteze koagulacijskih faktora.

Nuspojave pirazinamida prvenstveno uključuju jetru, a mogu biti u rasponu od asimptomatskih povišenih rezultata testova jetrene funkcije do ozbiljnih kliničkih manifestacija bolesti jetre; stoga je prije početka terapije potrebno obaviti testove funkcije jetre, te posebno odrediti razine aspartat transferaze (AST), alanin transferaze (ALT) i bilirubina, a zatim to ponavljati svaka dva do četiri tjedna tijekom terapije. Ako se pojave simptomi oštećenja jetre, nužno je prekinuti liječenje. Potrebno je uzeti u obzir postupno uvođenje pirazinamida (vidjeti dio 4.2).

Ako su vrijednosti transaminaze u serumu već >3 ULN prije liječenja, potrebno je u obzir uzeti terapiju sa samo jednim ili dva hepatotoksična lijeka protiv tuberkuloze. Ako vrijednosti transaminaza u serumu porastu na >100 U/l ili koncentracija bilirubina poraste na vrijednost koja je >2 puta veća nego normalna vrijednost, terapija se mora privremeno ili trajno prekinuti.

Bolesnike je potrebno uputiti da se odmah savjetuju s liječnikom u slučaju bilo kakvih znakova hepatotoksičnog učinka (npr. slabosti, gubitka apetita, mučnine, povraćanja).

Pod osobitim su rizikom bolesnici koji redovito konzumiraju velike količine alkohola ili zlorabe alkohol, bolesnici s otprije postojećim oštećenjem jetre te bolesnici koji uzimaju druge hepatotoksične lijekove ili tvari.

Bolesnicima je potrebno reći kako prepoznati znakove bolesti jetre i zatražiti hitan liječnički savjet ako se razviju simptomi poput dugotrajne mučnine, povraćanja, malaksalosti ili žutice.

Pirazinamid treba oprezno primjenjivati u bolesnika s gihtom u anamnezi. Ovaj se lijek smije propisati samo u slučaju kada je potrebno hitno liječenje. Pirazinamid inhibira izlučivanje urata putem bubrega, što se može očitovati hiperuricemijom (obično asimptomatskom). U manje čestim slučajevima, hiperuricemija (dio 4.8) može uzrokovati artralgiu, osobito u podložnih bolesnika. Zato je potrebno redovito nadzirati razine ureje u krvotoku (svaka 3-4 tjedna). Jako povišene razine ureje mogu zahtijevati liječenje urikozuricima, poput benzobromarona.

U slučaju simptoma hiperuricemije (akutnog gihta) potrebno je prekinuti liječenje.

U bolesnika sa zatajenjem bubrega pirazinamid se može početi nakupljati u tijelu.

Ako je funkcija bubrega oštećena (GFR <30 ml/min), pirazinamid je potrebno primjenjivati 3 puta tjedno.

Budući da u bolesnika na dijalizi primjena pirazinamida može dovesti do nakupljanja djelatne tvari u

H A L M E D

23 - 07 - 2024

ODOBRENO

organizmu, možda će biti potrebno nadzirati koncentraciju u plazmi.

Liječenje pirazinamidom može izazvati fotoosjetljivost (vidjeti dio 4.8). Stoga se bolesnici liječeni pirazinamidom ne smiju izlagati jakom suncu.

Tijekom terapije pirazinamidom bolesnici s dijabetesom mogu imati poteškoće s prilagođavanjem razina inzulina jer vrijednosti glukoze u krvi mogu biti nestabilne zbog utjecaja pirazinamida.

U bolesnika s porfirijom pirazinamid može uzrokovati akutne napadaje porfirije.

Pirazinamid može interferirati sa sljedećim testovima: određivanje razina bilirubina, mokraćne kiseline, tiroksina, a može utjecati i na protrombinsko vrijeme, aktivnost aminotransferaze u serumu i željezo u serumu kod uporabe instrumenta Ferrochem II.

Pirazinamid može utjecati na pouzdanost kontrolnih trakica za određivanje ketona u urinu (ACETEST® i KETOSTIX®); dovodi do nastanka crveno-smeđe boje.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dnevnoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tijekom istodobne primjene pirazinamida i izoniazida može doći do smanjenja razine izoniazida u serumu, osobito u bolesnika koji sporije metaboliziraju izoniazid.

Istodobna primjena pirazinamida i etionamida povećava rizik od oštećenja jetre, osobito u bolesnika sa šećernom bolesti. Treba provoditi redovita testiranja jetrene funkcije tijekom primjene ove kombinacije lijekova. Ako nastanu simptomi oštećenja jetre, liječenje ovom kombinacijom lijekova treba prekinuti.

Pirazinamid može pojačati hepatotoksične učinke rifampicina i stoga se pirazinamid ne bi trebao primjenjivati u liječenju latentne infekcije tuberkulozom. Zabilježeni su slučajevi teškog oštećenja funkcije jetre, neki s fatalnim ishodom. U slučaju aktivne tuberkuloze, korist od kombiniranog liječenja veća je od rizika. Potrebno je praćenje bolesnika.

Rifampicin+pirazinamid: povećan rizik za hepatotoksičnost

Rifampicin: povećan klirens, smanjen AUC

Potrebna mjera: test funkcije jetre prije i tijekom liječenja, nije potrebna prilagodba doze nijednog od lijekova.

Acetilsalicilatna kiselina (ASK): doze ASK-a > 3000 mg dnevno potiču izlučivanje mokraćne kiseline. Doze ASK-a u rasponu od 75 do 2000 mg dnevno inhibiraju izlučivanje mokraćne kiseline, a isto čini i pirazinamid. Stoga je moguća povećana inhibicija izlučivanja mokraćne kiseline. Potrebna mjera: pomno praćenje razina mokraćne kiseline.

Pirazinamid može ubrzati metabolizam ciklosporina, što može smanjiti koncentraciju ciklosporina u serumu kao i njegov imunosupresivni učinak. U bolesnika koji se liječe ciklosporinom neophodno je pratiti koncentraciju ciklosporina u serumu nakon uvođenja ili ukidanja pirazinamida.

Istodobna primjena pirazinamida i fenitoina može dovesti do povišene koncentracije fenitoina u serumu te može doći posljedičnih znakova intoksikacije fenitoinom. Ako tijekom istodobne primjene pirazinamida i fenitoina nastanu neželjeni učinci na SZS (npr. ataksija, hiperrefleksija, nistagmus, tremor), lijekove treba ukinuti, odrediti koncentraciju fenitoina u serumu te prema tome prilagoditi dozu fenitoina.

Pirazinamid može smanjiti učinak urikozurika (alopurinola, kolhicina, probenecida, sulfipirazona) ili

drugih lijekova s urikozuričnim svojstvima (askorbinska kiselina i kontrastna sredstva). Tijekom istodobnog liječenja pirazinamidom i urikozuricima može doći do porasta razine mokraćne kiseline u serumu te prema tome treba primjereno povećati dozu urikozurika i pomno pratiti razine mokraćne kiseline.

Istodobna primjena pirazinamida i alopurinola može usporiti metabolizam metabolita pirazinamida. Alopurinol nema značajan učinak na metabolizam pirazinamida.

Zidovudin može znatno smanjiti koncentraciju pirazinamida u serumu i time smanjiti djelotvornost pirazinamida, te povećati rizik pojave anemije. Potrebna mjera: pomno pratiti razine pirazinamida u plazmi.

Pirazinamid može pojačati učinak hipoglikemičnih lijekova i dovesti do fluktuirajućih razina glukoze u krvi. Potrebna mjera: praćenje razina glukoze u krvi.

Tijekom terapije pirazinamidom ne preporučuje se konzumacija alkohola jer bi to moglo povećati rizik od oštećenja jetre i značajno oslabiti reaktivnost. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova koji su potencijalno štetni za jetru, jer je povećan rizik od hepatotoksičnosti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iako nema dokaza o štetnim učincima pirazinamida na fetus, rizik se ne može isključiti. Trudnice smiju uzimati lijek jedino ako je moguća korist za majku veća od rizika za fetus.

Dojenje

Pirazinamid se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko.

Iako se pretpostavlja da su koncentracije u majčinom mlijeku preniske da bi izazvale nuspojave u dojenčeta, zbog ograničenih podataka dojenje se ne preporučuje.

Liječenje tijekom dojenja treba provoditi samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o učinku na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod razmatranja bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, u obzir se moraju uzeti bolesnikovo kliničko stanje, odgovor na liječenje te navike bolesnika (npr. konzumiranje alkohola).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najopasnije nuspojave su poremećaji funkcije jetre: žutica, povećanje jetre, asimptomatsko povećanje jetrenih transaminaza, te akutno zatajenje jetre koje može dovesti do smrti. Ovisne su o dozi i zahtijevaju prekid liječenja.

Primjena pirazinamida često dovodi do hiperuricemije koja je obično asimptomatska, ali može dovesti do artralgijske u podložnih bolesnika. U slučaju pojave gihta (uričnog artritisa), nužno je prekinuti liječenje.

Tablični popis nuspojava

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Poremećaji hematopoetskog sustava, sideroblastična anemija, trombocitopenija (s purpurom ili bez nje) Mogućnost duljeg vremena potrebnog za zgrušavanje ili smanjene razine fibrinogena
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti	
Endokrini poremećaji				Oštećena adrenokortikalna funkcija (izlučivanje (17-ketosteroida u urin)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperuricemija			Napadaji gihta, Pelagra, porfirija
Poremećaji živčanog sustava			Glavobolja, omaglica, razdražljivost, nesanica	
Krvožilni poremećaji				Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Gubitak apetita, mučnina, osjećaj mučnine, povraćanje, žgaravica, grčevi u abdomenu, gubitak tjelesne težine			
Poremećaji jetre i žuči	Povišene razine transaminaza u serumu, žutica, povećana jetra, akutna atrofija jetre i smrt		Teška hepatotoksičnost	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Fotoosjetljivost (vidjeti dio 4.4)	Osip na koži, urtikarija, svrbež	Histaminom izazvane navale crvenila, akne	Multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u mišićima	Artralgija (bol u zglobovima)	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Dizurija	Intersticijski nefritis

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

H A L M E D 23 - 07 - 2024 ODOBRENO

Simptomi

Iskustvo s predoziranjem pirazinamidom je ograničeno. Nisu poznati specifični simptomi predoziranja. Poznate nuspojave (vidjeti dio 4.8) mogu se javiti u pojačanom obliku. Kod predoziranja može doći do povišenja jetrenih transaminaza, akutne ozljede jetre i hiperuricemije.

Liječenje

U slučaju predoziranja u obzir je potrebno uzeti uklanjanje pirazinamida ispiranjem želuca. Nema specifičnog antidota. Eliminacija pirazinamida može se pojačati hemodijalizom (vidjeti dio 5.2).

Liječenje predoziranja je simptomatsko; potrebno je poduzeti opće potporne mjere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i razinu mokraćne kiseline.

Važno je da je bolesnik dobro hidriran. Potrebno je izbjegavati izlaganje hepatotoksičnim sredstvima, poput alkohola.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje infekcija mikobakterijama, terapija tuberkuloze, ostali antituberkulotici, ATK oznaka: J04AK01

Pirazinamid se koristi tijekom početne faze liječenja tuberkuloze kada je liječenje usmjereno uništenju bacila tijekom faze njihove unutarstanične diobe. Pirazinamid se uvijek koristi u kombinaciji s dva ili tri antituberkulotika prve linije.

Mehanizam djelovanja

Pirazinamid ima tek slab baktericidni učinak na *Mycobacterium tuberculosis*, ali pokazuje potentnu sterilizacijsku aktivnost, osobito u relativno kiselj medustaničnoj okolini makrofaga te na područjima akutne upale. Stoga je pirazinamid aktivan kako protiv sporo rastućih tako i protiv srednje rastućih bacila, pa čak i protiv intracelularnih bacila u kiselom okruženju makrofaga. Pri postupnom smanjenju upale, kada pH raste, smanjuje se baktericidna aktivnost pirazinamida. Ovo objašnjava zašto je pirazinamid učinkovit u najranijim fazama tuberkulozne upale. Kada se koriste u kombinaciji, pirazinamid pridonosi sterilizacijskoj aktivnosti, dok se baktericidni učinak pripisuje drugim lijekovima protiv tuberkuloze.

Nije poznat točan mehanizam djelovanja pirazinamida protiv patogena tuberkuloze. Zbog svoje sličnosti s nikotinamidom konvertira se u pirazinoičnu kiselinu putem pirazinamidaze, što je reakcija koja se odvija samo intracelularno. Pirazinoična kiselina ima antimikobakterijsku aktivnost i djeluje protiv *Mycobacterium tuberculosis*.

Mehanizam rezistencije

Stečena rezistencija osjetljivih patogena iz kliničkih izolata uglavnom je uzrokovana mutacijom gena *pncA*. Ovaj gen kodira enzim pirazinamidazu, koja konvertira pirazinamid u njegov aktivni oblik, pirazinoičnu kiselinu. Mutacija na genu *pncA* ili njegovoj promotorskoj regiji koči ovaj proces kod bakterija. Većina sojeva bakterije *Mycobacterium tuberculosis* rezistentnih na pirazinamid nosi ovu mutaciju, dok mali dio rezistentnih sojeva ne pokazuje nikakvu ili pokazuje smanjenu aktivnost pirazinamidaze u odsutnosti ove mutacije. Zabilježene su promjenjive stope rezistencije. Rezistencija *Mycobacterium tuberculosis* na pirazinamid se brzo razvija u *in vitro* uvjetima i u bolesnika liječenih monoterapijom.

Status rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije pirazinamida kod tuberkuloze uzrokovane bakterijom *Mycobacterium tuberculosis* varira, ovisno o vremenu i lokaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pirazinamid se u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Postiže vršne koncentracije u krvi kroz 2 sata nakon unosa.

Distribucija

Pirazinamid se raspodjeljuje u sve organe i tjelesne tekućine, uključujući cerebrospinalnu tekućinu (CSF). U CSF-u postiže jednake razine kao i u serumu. Samo se oko 5% pirazinamida veže za proteine plazme.

Biotransformacija

Metabolizira se u jetri, a njegov glavni metabolit je pirazinoična kiselina, koja je aktivna protiv uzročnika tuberkuloze, *Mycobacterium tuberculosis*. Vršne koncentracije pirazinoične kiseline postižu se kroz 6 sati nakon unosa pirazinamida.

Eliminacija

Pirazinamid i njegovi metaboliti većinom se izlučuju putem bubrega. Prosječno vrijeme polueliminacije je oko 12 sati. Također se izlučuje u majčino mlijeko. Pirazinamid se može iz tijela odstraniti hemodijalizom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Oralna LD₅₀ u štakora je 3 g/kg. LD₅₀ u miševa nakon intraperitonealne primjene je 705 mg/kg tjelesne mase. Ponavljane doze pirazinamida (0,5–1,5 mg/kg) vrlo su dobro podnosili i miševi i štakori. Ponavljana primjena (7 dana) pirazinamida dovodi do hepatotoksičnosti pri dozama preko 2,5 g/kg tjelesne težine.

U *in vitro* testovima (Amesov test) pirazinamid nije bio mutagen, ali je uzrokovao kromosomske aberacije u kulturama ljudskih limfocita. Kromosomske aberacije uočene su u miševa koji su primali pirazinamid u dozama 5 do 10 puta većim nego u ljudi.

U doživotnom testu u miševa i štakora, pirazinamid je davan putem prehrane u koncentracijama do 10000 ppm (oko 2 g/kg tjelesne mase u miševa, tj. 40 puta maksimalnoj dozi u ljudi te 0,5 g/kg tjelesne mase u štakora, tj. 10 puta ljudske doze). U ovim testovima pirazinamid nije bio kancerogen u štakora i mužjaka miševa, ali se ovo nije moglo zaključiti za ženke miševa zbog njihove smrti.

Pirazinamid (300, 1500, 3000 mg/kg/dan, oralno 10–30 dana) smanjuje masu fetusa u miševa, produljuje gestaciju te povećava fetalnu resorpciju. U visokim dozama (100 i 500 mg/kg; p.o.), pirazinamid je toksičan za fetuse štakora. Teratogenost nije primijećena. Toksični učinci na reprodukciju i fetalni razvoj veći su ako se pirazinamid koristi u kombinaciji s drugim lijekovima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Kukuruzni škrob
Škrob, prethodno geliran
Natrijev škroboglikolat, vrste A
Talk
Magnezijev stearat
Natrijev laurilsulfat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

100 tableta u smeđoj staklenoj bočici s aluminijskim zatvaračem, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-779435052

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. svibnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. listopada 2017.

10. DATUM REVIZIJE

12. srpnja 2024.