

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tisamid 500 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg pyratsiiniamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti. Yksi tabletti sisältää 47,5 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, tasainen, viistoreunainen tabletti, Ø 13 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tuberkuloosi.

4.2 Annostus ja antotapa

Tuberkuloosin hoito perustuu virallisiin ohjeisiin. Resistenssin ehkäisemiseksi pyratsiiniamidi pitää aina yhdistää muihin tuberkuloosilääkkeisiin.

Annostus

Suositusannos aikuisille on

- 25 mg/kg (20–30 mg/kg) vuorokaudessa. Yli 2,5 g:n vuorokausiannosta ei pidä antaa.

tai

- 35 mg/kg (30–40 mg/kg) 3 kertaa viikossa. Yli 3 g:n vuorokausiannosta ei pidä antaa.

Pediatriset potilaat

- Yli 3 kuukauden ikäisille lapsille 35 mg/kg (30–40 mg/kg) vuorokaudessa. Yli 2 g:n vuorokausiannosta ei pidä antaa.

tai

- 50 mg/kg 3 kertaa viikossa. Yli 3 g:n vuorokausiannosta ei pidä antaa.

Lapsille, jotka painavat 25 kg tai enemmän, voidaan noudattaa aikuisten annossuosituksista.

Antotapa

Tabletit tulisi ottaa mieluiten tyhjään vatsaan.

4.3 Vasta-aiheet

Aktiivinen, epästabili maksasairaus, johon liittyy keltaisuutta, porfyria, yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Resistenssin ehkäisemiseksi pyratsiiniamidi pitää aina yhdistää muihin tuberkuloosilääkkeisiin.

Pyratsiiniamidin käyttöön on yleensä syytä suhtautua pidättyvästi maksasairauksien ja kihdin yhteydessä. Pyratsiiniamidia saavien potilaitten seerumin transaminaasi- ja uraattipitoisuus on mitattava ennen hoidon aloitusta ja kuukausittain hoidon aikana. Mikäli maksavaurion merkkejä (esim. jatkuva pahoinvointi, oksentelu, huonovointisuus, keltaisuus) ilmenee, on pyratsiiniamidihoito keskeytettävä eikä hoitoa pidä aloittaa uudelleen, jos on merkkejä maksasoluvaurioista. Hoito on myös keskeytettävä, jos potilaalla on hyperurikemia ja akuutti kihtiartriitti.

Runsas alkoholin käyttö tai samanaikainen muiden maksatoksisten lääkkeiden käyttö lisää riskiä maksahaittoihin.

Pyratsiiniamidi voi aiheuttaa valoherkkyyttä. Tämän vuoksi potilaiden on syytä välttää voimakasta aurinkoa.

Munuaisten vajaatoiminnassa pyratsiiniamidin eliminaatio saattaa hidastua. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, suositellaan annostelua kolmesti viikossa päivittäisen annostelun sijaan.

Diabetes-potilaiden sairauden hallinta on vaikeutunut, kun heille on annettu pyratsiiniamidia.

Pyratsiiniamidi voi häiritä värireaktion perustuvaa virtsan ketonien kvalitatiivista määrittystä.

Antimikrobihoidon aikana voi paradoksaalisesti ilmetä mykobakteeri-infektion ohimenevää pahenemista, elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymää (IRIS) tai uusia tautipesäkkeitä. Paradoksaaliset reaktiot ovat mahdollisia etenkin HIV-potilailla. Paradoksaalisia reaktioita ei pidä sekoittaa tehon puutteeseen.

Vakavia systeemisiä yliherkkyysreaktioita kuten yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) on ilmennyt tuberkuloosihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa yliherkkyysreaktio on johtanut potilaan kuolemaan.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Yksi tabletti sisältää 47,5 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pyratsiiniamidi voi alentaa isoniatsidin pitoisuuksia seerumissa, ilmiöllä ei yleensä ole kliinistä merkitystä. Probenesidi estää pyratsiiniamidin eritystä.

Pyratsiiniamidin ja levofloksasiinin samanaikainen käyttö voi lisätä etenkin tuki- ja liikuntaelimestöön, hermostoon ja ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Allopurinolin samanaikainen käyttö lisää pyratsiiniamidin aktiivisen metaboliitin, pyratsinohapon,

pitoisuutta, mikä voi johtaa hyperurikemiaan.

Alkoholin käyttöä on syytä välttää hoidon aikana, koska se lisää riskiä maksahaittoihin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vaikka tarkkoja tietoja mahdollisesta teratogeenisuudesta ei ole saatavilla, pyratsiiniamidin raskaudenaikainen käyttö on todennäköisesti turvallista.

Imetys

Pyratsiiniamidi erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta imeväisen saamat määrät ovat niin pieniä, että ne eivät aiheuta farmakologisia vaikutuksia. Allergisia reaktioita voi kuitenkin ilmetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tisamidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Pyratsiiniamidin tavallisin haittavaikutus on annoksesta riippuva maksatoksisuus. Se on tavallisimmin subkliininen ja ilmenee kohonneina seerumin transaminaasi- ja bilirubiinitasoina; rajoireinen hepatiitti on harvinainen. Annoksella 20–35 mg/kg/vrk pyratsiiniamidi ei lisää maksaan kohdistuvien haittojen riskiä rifampisiinia ja isoniatsidia saavilla potilailla.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, sideroplastinen anemia		Pernan suurentuminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperurikemia	Akuutti porfyria		Pellagra, niasiinipuutos	
Hermosto					Kouristukset, päänsärky, huimaus,
Ruuansulatus-elimistö	Pahoinvointi, ruokahaluttomuus, oksentelu,				Peptisen haavan paheneminen,
Maksa ja sappi	Kohonneet transaminaasi- ja bilirubiiniarvot	Hepatotoksisuus		Hepatiitti	Maksan suurentuma, keltaisuus, maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottumat, valoherkkyys	Angioedeema	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

					urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Kihti, nivelkivut				
Munuaiset ja virtsatiet			Interstitiaalinen nefriitti, dysuria		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Lääkekuume		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Pyratsiiniamidin akuutteja yliannostuksia ei tunneta. Oireet lienevät tavanomaisten haittavaikutusten voimistumia ja mahdollisesti kouristuksia (kuvattu kaksivuotiaalla lapsella haittavaikutuksena). Akuutteja maksavaurioita ja hyperurikemiaa on myös raportoitu.

Hoito

Yliannostuksen hoito on oireenmukainen; lääkehiili vähentää imeytymistä. Spesifistä antidootia ei ole. Pitkäkestoisessa suuriannoksissa (> 40 mg/kg/vrk) hepatiitin riski on huomattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tuberkuloosilääkkeet, ATC-koodi: J04AK01.

Pyratsiiniamidi on happamassa ympäristössä bakterisidinen *Mycobacterium tuberculosis* -bakteeria vastaan, sen MIC on yleensä alle 20 mg/litra, ja se tehoaa erityisesti hitaasti lisääntyviin basilleihin. Pyratsiiniamidin täsmällistä vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta lääkkeen aktivaatioon vaadittaneen deaminaatio pyratsinohapoksi.

Pyratsiiniamidiresistenssi voi olla luonnollista tai hankittua. Resistenssi syntyy nopeasti, mikäli lääkettä käytetään yksin. Resistenssi saattaa johtua bakteerien kyvyttömyydestä deaminoida pyratsiiniamidi.

5.2 Farmakokineetiikka

Pyratsiiniamidi imeytyy lähes täydellisesti ruuansulatuskanavasta. Plasman huippupitoisuus saavutetaan alle tunnissa annostelusta ja on tavanomaisella annoksella 35–65 mg/litra. Pyratsiiniamidi jakaantuu melko nopeasti (jakaantumisvaiheen puoliintumisaika 100 minuuttia) ja läpäisee myös veri-aivoesteet. Sen jakaantumistilavuus on 0,7 litraa/kg ja valkuaisiin sitoutumisaste 50 %.

Sekä maksa että herkäät basillit deaminoivat pyratsiiniamidin aktiiviseksi pyratsinohapoksi, joka edelleen hydroksyloidaan 5-hydroksipyratsinohapoksi. Pyratsiiniamidista eritetään virtsaan yli 90 % aineenvaihduntatuotteina ja vain pieni osa sellaisenaan. Pyratsiiniamidin eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on noin 10 tuntia ja pyrasinohapon näennäinen puoliintumisaika 12 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuuskokeissa sekä Amesin mutageenisuuskokeessa pyratsiiniamidi on ollut haitaton. Ihmisen imusoluviljelmissä sen on havaittu aiheuttaneen kromosomimuutoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti (karkea)
Laktoosimonohydraatti (hieno)
Liivate
Glyseroli 85 %
Risiiniöljy, hydrattu
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi C)
Perunatärkkelys
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 tablettia; HPDE-tölkki ja -kierrekorkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

2578

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.11.1965

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.05.2019