

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 annossuosituksia.

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 maksatoksisien 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 värireaktioon perustuvaa virtsan ketonien kvalitatiivista määrittystä.

Paradoksaaliset reaktiot hoidon aikana

Antimikrobihoidon aikana voi paradoksaalisesti ilmetä mykobakteeri-infektion ohimenevää pahenemista, elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymää (IRIS) tai uusia tautipesäkkeitä. Paradoksaaliset reaktiot ja IRIS ovat mahdollisia etenkin potilailla, joilla on samanaikaisesti tuberkuloosi ja HIV-infektio ja jotka aloittavat antiretroviraalisen lääkityksen.

Vaikka tuberkuloosin oireet olisivat parantuneet Tisamid-hoidon aikana, ne voivat pahentua uudelleen. Potilailla on havaittu olemassa olevien tautipesäkkeiden kliinistä tai radiologista pahenemista tai uusien tautipesäkkeiden kehittymistä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana tuberkuloosihoidon aloittamisesta. Bakteeriviljelyt ovat yleensä negatiivisia, eikä paradoksaalisia reaktioita pidä sekoittaa hoidon epäonnistumiseen.

Paradoksaalisen reaktion syy on epäselvä, mutta mahdolliseksi syyksi epäillään liiallista immuunireaktiota. Jos paradoksaalista reaktiota epäillään, on tarvittaessa aloitettava oireenmukainen hoito liiallisen immuunireaktion vaimentamiseksi. Lisäksi suositellaan suunnitellun tuberkuloosin yhdistelmähoidon jatkamista.

Potilaita on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos oireet pahenevat. Oireet ovat yleensä spesifisiä kudoksille, joissa tuberkuloosipesäkkeitä esiintyy. Mahdollisia yleisoireita ovat yskä, kuume, väsymys, hengenahdistus, päänsärky, ruokahaluttomuus, painon lasku tai heikkous (ks. kohta 4.8).

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 laktoosia (monohydraattina). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 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 koneidenkäyttökykyyn

Tisamidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Pyratsiiniamidin tavallisin haittavaikutus on annoksesta riippuva maksatoksisuus. Se on tavallisimmin subkliininen ja ilmenee kohonneina seerumin transaminaasi- ja bilirubiinitasoina; rajuoireinen 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 esiintyvyyden arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, sideroplastinen anemia		Pernan suurentuminen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyperurikemia	Akuutti porfyria		Pellagra, niasiinin puutos	
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	Paradoksaalinen reaktio*		Lääkekuume		

* Paradoksaaliseksi reaktioksi kutsutaan tuberkuloosin oireiden uusiutumista tai uusien tuberkuloosioireiden, fyysisten ja radiologisten merkkien ilmaantumista potilaalle, jonka tila on aiemmin parantunut asianmukaisella tuberkuloosilääkityksellä. Paradoksaalinen reaktio todetaan sen jälkeen, kun on poissuljettu potilaan huono hoitomyöntyvyys, lääkeresistenssi, tuberkuloosilääkityksen haittavaikutukset ja sekundaariset bakteeri- tai sieni-infektiot.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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 antidoottia ei ole. Pitkäkestoisessa suuriannoksisessa (> 40 mg/kg/vrk) hepatiitin riski on huomattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mykobakteerilääkkeet, 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.

Pyratsiinamidiresistenssi 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-aivoesteen. 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 pyratsinohapon 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 Kestoaika

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
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

13.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tisamid 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mg pyrazinamid.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat. En tablett innehåller 47,5 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit eller nästan vit, jämn tablett med fasade kanter, Ø 13 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tuberkulos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling av tuberkulos baserar sig på officiella anvisningar. För att förebygga resistens ska pyrazinamid alltid kombineras med andra antituberkulosmedel.

Dosering

Den rekommenderade dosen för vuxna är

- 25 mg/kg (20–30 mg/kg) per dygn. En dygnsdos på över 2,5 g ska inte ges.

eller

- 35 mg/kg (30–40 mg/kg) 3 gånger per vecka. En dygnsdos på över 3 g ska inte ges.

Pediatrisk population

- För barn över 3 månader 35 mg/kg (30–40 mg/kg) per dygn. En dygnsdos på över 2 g ska inte ges.

eller

- 50 mg/kg 3 gånger per vecka. En dygnsdos på över 3 g ska inte ges.

För barn som väger 25 kg eller mera kan dosrekommendationen för vuxna följas.

Administreringssätt

Tabletterna bör helst tas på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

Aktiv, instabil leversjukdom med ikterus, porfyri, överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För att förebygga resistens ska pyrazinamid alltid kombineras med andra antituberkulosmedel.

Det finns vanligtvis skäl till att förhålla sig varsamt till användning av pyrazinamid i samband med leversjukdomar och gikt. Serumets transaminas- och uratkoncentration ska mätas hos patienter som får pyrazinamid innan behandlingen inleds och varje månad under behandlingen. Om tecken på leverskador (t.ex. konstant illamående, kräkningar, sjukdomskänsla, ikterus) uppkommer, ska pyrazinamidbehandlingen avbrytas och behandlingen ska inte inledas på nytt om det finns tecken på levercellskador. Behandlingen ska också avbrytas om patienten har hyperurikemi och akut giktartrit.

Rikligt alkoholbruk eller samtidig användning med andra levertoxiska läkemedel ökar risken för leverskador.

Pyrazinamid kan orsaka ljuskänslighet. Därför ska patienterna undvika starkt solljus.

Elimineringen av pyrazinamid kan fördröjas vid njursvikt. Om patienten har njursvikt rekommenderas dosering tre gånger per vecka istället för daglig dosering.

Sjukdomshanteringen hos patienter med diabetes har försvårats då de fått pyrazinamid.

Pyrazinamid kan störa kvalitativ bestämning av ketoner i urinen, som baserar sig på en färgreaktion.

Paradoxala reaktioner under behandlingen

Under den antimikrobiella behandlingen kan det paradoxalt förekomma en övergående förvärring av mykobakterieinfektion, immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) eller nya sjukdomshärddar. Paradoxala reaktioner och IRIS är möjliga särskilt hos patienter som samtidigt har tuberkulos och HIV-infektion och som påbörjar antiretroviral medicinering.

Även efter initial förbättring av symtomen på tuberkulos under Tisamid-behandlingen kan symtomen förvärras igen. Hos drabbade patienter har klinisk eller radiologisk försämring av befintliga sjukdomshärddar eller utveckling av nya sjukdomshärddar upptäckts inom de första veckorna eller månaderna efter påbörjad behandling mot tuberkulos. Bakterieodlingar är vanligtvis negativa, och paradoxala reaktioner ska inte blandas ihop med misslyckad behandling.

Orsaken till en paradoxal reaktion är oklar, men en överdriven immunreaktion misstänks som en möjlig orsak. Om en paradoxal reaktion misstänks, bör symtomatisk behandling för att undertrycka den överdrivna immunreaktionen initieras vid behov. Vidare rekommenderas fortsättning av den planerade kombinationsbehandlingen mot tuberkulos.

Patienter bör rådas att omedelbart söka läkare, om deras symtom förvärras. Symtomen som uppträder är vanligtvis specifika för de vävnader där tuberkuloshärddar förekommer. Möjliga allmänna symtom inkluderar hosta, feber, trötthet, andfåddhet, huvudvärk, aptitlöshet, viktninskning eller svaghet (se avsnitt 4.8).

Allvarliga systemiska överkänslighetsreaktioner såsom läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har uppkommit i samband med tuberkulosbehandling (se avsnitt 4.8). I vissa fall har en överkänslighetsreaktion lett till dödlig utgång för patienten.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos (som monohydrat). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pyrazinamid kan minska koncentrationerna av isoniazid i serum, fenomenet har vanligtvis inte någon klinisk betydelse. Probenecid hämmar utsöndringen pyrazinamid.

Samtidig användning av pyrazinamid och levofloxacin kan öka biverkningar riktade mot särskilt muskuloskeletala systemet, nervsystemet och matspjälkningskanalen.

Samtidig användning av allopurinol ökar koncentrationen av pyrazinsyra som är en aktiv metabolit av pyrazinamid, vilket kan leda till hyperurikemi.

Användning av alkohol ska undvikas under behandlingen eftersom det ökar risken för leverskador.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Trots att noggranna data om eventuell teratogenicitet inte är tillgängliga, är användning av pyrazinamid under graviditet troligtvis säkert.

Amning

Pyrazinamid utsöndras i människans bröstmjolk, men mängderna som spädbarnet får är så små att de inte orsakar några farmakologiska effekter. Allergiska reaktioner kan dock uppkomma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tisamid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste biverkningen av pyrazinamid är dosberoende levertoxicitet. Den är vanligtvis subklinisk och förekommer som förhöjda serumkoncentrationer av transaminas och bilirubin; hepatit med kraftiga symtom är sällsynt. Med en dos på 20–35 mg/kg/dygn ökar pyrazinamid inte risken för skador riktade mot levern hos patienter som får rifampicin och isoniazid.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, sideroblastisk anemi		Förstoring av mjälten
Metabolism och nutrition	Hyperurikemi	Akut porfyri		Pellagra, niacinbrist	
Centrala och perifera nervsystemet					Konvulsioner, huvudvärk, svindel
Magtarmkanalen	Illamående, aptitlöshet, kräkningar				Förvärring av peptiskt sår
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminas- och bilirubinvärden	Hepatotoxicitet		Hepatit	Förstorad lever, ikterus, leversvikt
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			Utslag, ljuskänslighet	Angioödem	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), urtikaria, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Gikt, ledsmärta				
Njur- och urinvägs-sjukdomar			Interstitiell nefrit, dysuri		
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Paradoxal reaktion*		Läkemedelsfeber		

* Återkommande eller uppträdande av nya symtom på tuberkulos, fysiska eller radiologiska tecken hos en patient, som tidigare visat förbättring med lämplig anti-tuberkulosbehandling, kallas en paradoxal reaktion. Reaktionen diagnosticeras efter att ha uteslutit dålig följsamhet hos patienten till behandlingen, läkemedelsresistens, biverkningar av antituberkulär terapi och sekundära bakterie- eller svampinfektioner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Akuta överdoseringar med pyrazinamid är inte kända. Biverkningarna är förmodligen kraftigare versioner av de vanliga biverkningarna och eventuellt konvulsioner (har beskrivits som en biverkning hos ett tvåårigt barn). Akuta leverskador och hyperurikemi har också rapporterats.

Behandling

Behandlingen av en överdosering är symtomatisk; medicinskt kol minskar absorptionen. En specifik antidot saknas. Vid långvarig, högdoserad behandling (> 40 mg/kg/dygn) är risken för hepatit betydande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot mykobakterier, övriga medel för behandling av tuberkulos, ATC-kod: J04AK01.

Pyrazinamid är baktericid mot *Mycobacterium tuberculosis*-bakterien i en sur omgivning. Dess MIC är vanligtvis mindre än 20 mg/liter och det har en effekt särskilt på långsamt förökande baciller. Den exakta verkningsmekanismen av pyrazinamid är okänd, men för att aktivera läkemedlet kan det krävas en deamination till pyrazinsyra.

Pyrazinamidresistens kan vara naturligt eller förvärvat. Resistensen uppkommer snabbt om läkemedlet används ensamt. Resistensen kan bero på bakteriens oförmåga att deaminera pyrazinamid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pyrazinamid absorberas nästan fullständigt från matspjälkningskanalen. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås inom en timme efter administreringen och den är med en normal dos 35–65 mg/liter. Pyrazinamid distribueras ganska snabbt (distributionsskedets halveringstid är 100 minuter) och passerar också blod-hjärnbarriären. Distributionsvolymen av pyrazinamid är 0,7 liter/kg och proteinbindningsgraden är 50 %.

Både levern och känsliga baciller deaminerar pyrazinamid till aktiv pyrazinsyra som hydroxyleras vidare till 5-hydroxypyrazinsyra. Över 90 % av pyrazinamid utsöndras i urinen som metaboliter och endast en liten del oförändrat. Elimineringens halveringstid av pyrazinamid är ca 10 timmar och den skenbara halveringstiden för pyrazinsyra är 12 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I karcinogenitetsstudier utförda med råttor och möss och i Ames mutagenitetsstudie har pyrazinamid varit oskadlig. I människans lymfocytodlingar har pyrazinamid visats orsaka kromosomförändringar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse

Laktosmonohydrat (grov)

Laktosmonohydrat (fin)

Gelatin

Glycerol 85 %

Ricinolja, hydrogenerad

Natriumstärkelseglykolat (typ C)

Potatisstärkelse

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Talk

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter; HDPE-burk och -skruvkork.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2578

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.11.1965

Datum för den senaste förnyelsen: 7.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.1.2023