

## ІНСТРУКЦІЯ

**для медичного застосування лікарського засобу**

ПІРАЗИНАМІД

**(PYRAZINAMIDE)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* піразинамід;

1 таблетка містить піразинамиду 500 мг у перерахуванні на 100 % безводну речовину;

*допоміжні речовини:* повідон, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, круглої форми з плоскою поверхнею, зі скошеними краями та рискою.

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Піразинамід належить до фармакотерапевтичної групи протитуберкульозних препаратів II ряду. Препарат добре проникає у вогнища туберкульозного ураження. Його активність не знижується у кислому середовищі казеозних мас, тому його часто призначають при

казеозних лімфаденітах, туберкуломах і казеозно-пневмонічних процесах.

При лікуванні одним піразинамідом можливий швидкий розвиток стійкості до нього мікобактерій туберкульозу, тому його призначають, як правило, у комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами.

#### *Фармакокінетика.*

Піразинамід майже повністю всмоктується у травному тракті. При прийомі внутрішньо 1 г препарату концентрація у плазмі становить 45 мкг/мл через 2 години, 10 мкг/мл – через 15 годин. Піразинамід гідролізується в активний метаболіт – піразинову кислоту, а потім у неактивний метаболіт. Період напіввиведення препарату при нормальній нирковій функції становить 9-10 годин. 70 % піразинаміду виділяється нирками. Препарат виводиться впродовж 24 годин, в основному у формі метаболітів.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування усіх форм туберкульозу (у комбінації з іншими туберкулостатичними препаратами).

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до піразинаміду, до інших компонентів препарату або до інших близьких за хімічною структурою лікарських засобів (етіонамід, ізоніазид, ніацин).
- Тяжка печінкова недостатність.
- Гостра подагра.
- Безсимптомна гіперурикемія.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Алкоголь:* можливе посилення токсичної дії алкоголю.

*Ізоніазид:* можливе зменшення концентрації ізоніазиду в сироватці крові, особливо у пацієнтів з уповільненим метаболізмом ізоніазиду.

При хронічних деструктивних формах рекомендується поєднувати піразинамід з *рифампіцином* (виражений ефект) або *етамбутолом* (краща переносимість).

*Препарати, що блокують канальцеву секрецію:* можливе зниження їхнього виведення і посилення токсичних реакцій.

*Офлоксацин, ломефлоксацин:* підсилення їх протитуберкульозної дії.

*Етіонамід:* одночасне застосування збільшує ризик уражень печінки, особливо у діабетиків. Під час лікування комбінацією цих ліків потрібно робити регулярні функціональні проби печінки. Якщо виникнуть будь-які ознаки порушення функції печінки, лікування такою комбінацією ліків треба припинити.

*Циклоспорин:* можливе зниження його метаболізму, зменшення рівня в сироватці крові та імунодепресивного ефекту. Пацієнтам, які лікуються циклоспорином, слід контролювати його рівні в сироватці крові від початку терапії піразинамідом і після її припинення.

*Фенітоїн:* можливе збільшення концентрації фенітоїну в сироватці крові і, відповідно, виникнення ознак інтоксикації фенітоїном. Якщо під час супутнього прийому піразинаміду та фенітоїну мають місце побічні ефекти з боку центральної нервової системи (наприклад, атаксія, гіперрефлексія, ністагм, тремор), то препарати слід відмінити, визначити концентрації фенітоїну в сироватці крові та відповідно коригувати дозу фенітоїну.

*Препарати, які сприяють виведенню сечової кислоти з організму (алопуринол, колхіцин, пробенецид, сульфінпіразон):* можливе зниження їх ефективності. Це може підвищити рівні сечової кислоти в сироватці крові пацієнтів, які лікуються піразинамідом, тому дози препаратів, які сприяють виведенню сечової кислоти з організму, мають бути збільшені відповідно.

*Алопуринол:* можливе уповільнення подальшого перетворення метаболітів піразинаміду. Метаболізм самого піразинаміду при цьому суттєво не змінюється.

*Зидовудин:* можливе значне зменшення рівня піразинаміду в сироватці крові і збільшення ризику анемії.

*Гіпоглікемічні препарати:* можливе підвищення їх ефекту.

Піразинамід знижує достовірність тестів для визначення кетонів у сечі за допомогою тестових смужок (*Ацетест<sup>®</sup> і Кетостикс<sup>®</sup>*), оскільки він робить колір проби червоно-коричневим.

Піразинамід може заважати визначенню концентрації заліза у сироватці крові за допомогою приладу *Феррохем<sup>®</sup> II*, оскільки рівні заліза в сироватці крові виглядають меншими.

### **Особливості застосування.**

Піразинамід слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки та пацієнтам, які мають підвищений ризик ураження печінки, пов'язаного з прийомом препарату (наприклад, хворі на алкоголізм). Під час терапії препаратом слід проводити регулярні функціональні проби печінки кожні 2-4 тижні (тимолова проба, визначення білірубину, дослідження глутаміно-щавлевої амінотрансферази, АлТ та АсТ сироватки крові), а також визначення сечової кислоти у крові. При змінах функції печінки слід негайно припинити застосування препарату.

Для зменшення токсичної дії піразинаміду призначають метіонін, ліпокаїн, глюкозу, вітамін В<sub>12</sub>. Піразинамід може посилити токсичну дію алкоголю, тому під час прийому препарату не слід вживати алкоголь.

У пацієнтів з порфірією піразинамід може спричинити гострі напади порфірії.

Якщо виникають будь-які клінічні ознаки або симптоми печінкової недостатності, прийом препарату слід припинити.

Піразинамід затримує екскрецію уратів нирками, що може призвести до гіперурикемії, яка може протікати безсимптомно. Якщо гіперурикемія супроводжується гострим подагричним артритом, лікування піразинамідом слід припинити.

У пацієнтів із нирковою недостатністю піразинамід може накопичуватися в організмі.

Піразинамід необхідно з обережністю призначати хворим на цукровий діабет через складність підтримувати бажані концентрації цукру у крові.

Вибір дози піразинаміду для пацієнтів літнього віку потребує обережності та має розпочинатися в самому низькому дозовому діапазоні (див. «Спосіб застосування та дози»).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

У період вагітності або годування груддю препарат протипоказаний.

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

Під час лікування препаратом виникають побічні реакції з боку нервової системи, тому в цей період слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Таблетки приймати у вигляді разової дози після їди цілими, запивати водою. Для розрахунку добової дози завжди використовувати ідеальну масу тіла.

Добова доза для дорослих та дітей віком від 15 років – 20-30 мг/кг маси тіла на прийом. Приймати 1-3 рази на день залежно від переносимості. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 1,5 г.

Через можливе зниження функції нирок та печінки пацієнтам літнього віку застосовувати у дозах, близьких до нижньої межі звичайної дози для дорослих – 15 мг/кг маси тіла на добу.

Доза пацієнтам з помірними порушеннями функції нирок – 12-20 мг/кг маси тіла на добу. Слід уникати застосування піразинаміду пацієнтам із кліренсом креатиніну нижче 50 мл/хв.

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, призначати звичайну дозу для дорослих. Бажано застосовувати за 24 години до початку діалізу.

Якщо пацієнтам із порушеннями функції печінки застосовувати звичайні дози, піразинамід накопичується в організмі, тому таким пацієнтам потрібно застосовувати нижчі дози – 15 мг/кг маси тіла на добу. Слід проводити функціональні проби печінки перед початком терапії піразинамідом та кожні 2-4 тижні протягом застосування препарату.

Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання, переносимості препарату пацієнтом і визначається лікарем (зазвичай 6-8 місяців).

*Діти.*

У даній лікарській формі піразинамід призначати дітям віком від 15 років.

### ***Передозування.***

В окремих випадках – порушення функції печінки та підвищення рівня трансаміназ. Ці порушення приходили до норми після відміни препарату.

Також спостерігалися збудження, диспептичні явища, порушення функції печінки, гіперурикемія, посилення проявів побічних реакцій.

*Лікування.* Необхідно промити шлунок, прийняти активоване вугілля, провести моніторинг функції печінки та визначити рівень уратів у сироватці крові. Лікування симптоматичне. Важливо, щоб пацієнт вживав багато рідини. Гемодіаліз ефективний.

### ***Побічні реакції.***

*Шкіра та підшкірна клітковина:* гіперемія, шкірні висипання, кропив'янка, свербіж, фотосенсибілізація, акне, токсико-алергічний дерматит.

*Імунна система:* анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, гарячка; у поодиноких випадках – анафілактичний шок.

*Травний тракт:* диспептичні явища, біль в епігастрії, шлунку, відсутність апетиту, нудота, блювання, діарея, пептична виразка, металевий присмак у роті.

*Гепатобіліарна система:* порушення функції печінки, підвищення рівня печінкових трансаміназ, білірубину, тимолової проби, гепатомегалія; гостра атрофія печінки, що залежить від дози, жовтяниця.

*Сечовидільна система:* інтерстиціальний нефрит; міоглобінурична ниркова недостатність внаслідок рабдоміолізу, дизурія, біль при сечовипусканні.

*Нервова система:* запаморочення, головний біль, порушення сну, підвищена збудливість, депресія; галюцинації, судоми, сплутаність свідомості, периферична нейропатія, парестезії.

*Серцево-судинна система:* гіпотензія, неприємні відчуття у ділянці серця, відчуття жару, гіперемія обличчя.

*Кров та лімфатична система:* тромбоцитопенія, еозинофілія, анемія, сидеробластна анемія, вакуолізація еритроцитів, порфірія, підвищення концентрації сироваткового заліза, гіперкоагуляція, схильність до утворення тромбів, спленомегалія.

*Опорно-руховий апарат та сполучна тканина:* артралгія, міалгія, рабдоміоліз, подагричні напади, припухлість суглобів, скутість у суглобах.

*Органи дихання:* утруднене дихання, задишка, сухий кашель.

*Інші:* загальна слабкість, нездужання, гіперурикемія, пелагра.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Товариство з обмеженою відповідальністю «АГРОФАРМ».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Україна, 08200, Київська обл., м. Ірпінь, вул. Центральна, 113-А.

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

### **ПИРАЗИНАМИД**

### **(PYRAZINAMIDE)**

***Состав:***

*действующее вещество:* пипразинамид;

1 таблетка содержит пипразинамида 500 мг в пересчете на 100 % безводное вещество;

*вспомогательные вещества:* повидон, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглой формы, с плоской поверхностью, со скошенными краями и риской.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антибактериальные средства для системного применения. Противотуберкулезные средства. Пипразинамид. **Код АТХ** J04A K01.



**Фармакологические свойства.***Фармакодинамика.*

Пиразинамид относится к фармакотерапевтической группе противотуберкулезных препаратов II ряда. Препарат хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения. Его активность не снижается в кислой среде казеозных масс, поэтому его часто назначают при казеозных лимфаденитах, туберкуломах и казеозно-пневмонических процессах.

При лечении пиразинамидом возможно быстрое развитие устойчивости к нему микобактерий туберкулеза, поэтому его назначают, как правило, в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

*Фармакокинетика.*

Пиразинамид почти полностью всасывается в пищеварительном тракте. При приеме внутрь 1 г препарата концентрация в плазме составляет 45 мкг/мл через 2 часа, 10 мкг/мл – через 15 часов. Пиразинамид гидролизуется в активный метаболит – пиразиновую кислоту, а затем в неактивный метаболит. Период полувыведения препарата при нормальной почечной функции составляет 9-10 часов. 70 % пиразинамида выделяется почками. Препарат выводится в течение 24 часов, в основном в форме метаболитов.

**Клинические характеристики.*****Показания.***

Лечение всех форм туберкулеза (в комбинации с другими туберкулостатическими препаратами).

***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к пиразинамиду, к другим компонентам препарата или к другим близким за химической структурой лекарственным средствам (этионамид, изониазид, ниацин).
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Острая подагра.

- Бессимптомная гиперурикемия.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

*Алкоголь:* возможно усиление токсического действия алкоголя.

*Изониазид:* возможно уменьшение концентрации изониазида в сыворотке крови, особенно у пациентов с замедленным метаболизмом изониазида.

При хронических деструктивных формах рекомендуется объединять пипразинамид с *рифампицином* (выраженный эффект) или *этамбутолом* (лучшая переносимость).

*Препараты, которые блокируют канальцевую секрецию:* возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций.

*Офлоксацин, ломефлоксацин:* усиление их противотуберкулезного действия.

*Этионамид:* одновременный прием увеличивает риск поражения печени, особенно у диабетиков. Во время лечения комбинацией этих лекарств необходимо делать регулярные функциональные пробы печени. Если возникнут какие-либо признаки нарушения функции печени, лечение такой комбинацией лекарств следует прекратить.

*Циклоспорин:* возможно снижение его метаболизма, уменьшение уровня в сыворотке крови и иммунодепрессивного эффекта. Пациентам, которые лечатся циклоспорином, следует контролировать его уровни в сыворотке крови после начала терапии пипразинамидом и после ее прекращения.

*Фенитоин:* возможное увеличение концентрации фенитоина в сыворотке крови и, соответственно, возникновение признаков интоксикации фенитоином. Если во время сопутствующего приема пипразинамида и фенитоина имеют место побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (например, атаксия, гиперрефлексия, нистагм, тремор), то препараты следует отменить, определить концентрации фенитоина в сыворотке крови и соответственно корректировать дозу фенитоина.

*Препараты, способствующие выведению мочевой кислоты из организма (аллопуринол, колхицин, пробенецид, сульфипиразон):* возможно снижение их эффективности. Это может повысить уровни мочевой

кислоты в сыворотке крови пациентов, которые лечатся пиразинамидом, поэтому дозы препаратов, способствующих выведению мочевой кислоты из организма, должны быть увеличены соответственно.

*Аллопуринол:* возможно замедление дальнейшего преобразования метаболитов пиразинамида. Метаболизм самого пиразинамида при этом существенно не меняется.

*Зидовудин:* возможно значительное уменьшение уровня пиразинамида в сыворотке крови и увеличение риска анемии.

*Гипогликемические препараты:* возможно повышение их эффекта.

Пиразинамид снижает достоверность тестов для определения кетонов в моче с помощью тестовых полосок (*Ацетест®* и *Кетостикс®*), так как он делает цвет пробы красно-коричневым.

Пиразинамид может мешать определению концентрации железа в сыворотке крови с помощью прибора *Феррохем® II*, поскольку уровни железа в сыворотке крови выглядят меньше.

### ***Особенности применения.***

Пиразинамид следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени и пациентам, имеющим повышенный риск поражения печени, связанный с приемом препарата (например, больные алкоголизмом). Во время терапии препаратом следует проводить регулярные функциональные пробы печени каждые 2-4 недели (тимоловая проба, определение билирубина, исследование глутамина-щавелевой аминотрансферазы, АлТ и АсТ сыворотки крови), а также определение мочевой кислоты в крови. При изменениях функции печени следует немедленно прекратить применение препарата.

Для уменьшения токсического действия пиразинамида назначают метионин, липокаин, глюкозу, витамин В<sub>12</sub>. Пиразинамид может усилить токсическое действие алкоголя, поэтому во время приема препарата не следует употреблять алкоголь.

У пациентов с порфирией пиразинамид может вызвать острые приступы порфирии.

Если возникают любые клинические признаки или симптомы печеночной недостаточности, прием препарата следует прекратить.

Пиразинамид задерживает экскрецию уратов почками, что может привести к гиперурикемии, которая может протекать бессимптомно. Если гиперурикемия сопровождается острым подагрическим артритом, лечение пиразинамидом следует прекратить.

У пациентов с почечной недостаточностью пиразинамид может накапливаться в организме.

Пиразинамид необходимо с осторожностью назначать больным сахарным диабетом из-за сложности поддерживать желаемые концентрации сахара в крови.

Выбор дозы пиразинамида для пожилых пациентов требует осторожности и должен начинаться в самом низком дозовом диапазоне (см. «Способ применения и дозы»).

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

В период беременности или кормления грудью препарат противопоказан.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Во время лечения препаратом возникают побочные реакции со стороны нервной системы, поэтому в этот период следует воздерживаться от управления автотранспортом или другими механизмами.

### **Способ применения и дозы.**

Таблетки принимать в виде разовой дозы после еды целыми, запивать водой. Для расчета суточной дозы всегда использовать идеальную массу тела.

Суточная доза для взрослых и детей в возрасте от 15 лет – 20-30 мг/кг на прием.

Принимать 1-3 раза в день в зависимости от переносимости. Максимальная суточная доза не должна превышать 1,5 г.

Из-за возможного снижения функции почек и печени пациентам пожилого возраста применять в дозах, близких к нижней границе обычной дозы для взрослых – 15 мг/кг массы тела в сутки.

Доза пациентам с умеренными нарушениями функции почек – 12-20 мг/кг массы тела в сутки. Следует избегать применения пиразинамида пациентам с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин.

Пациентам, находящимся на гемодиализе или перитонеальном диализе, назначать обычную дозу для взрослых. Желательно применять за 24 часа до начала диализа.

Если пациентам с нарушениями функции печени применять обычные дозы, пиразинамид накапливается в организме, поэтому таким пациентам нужно применять более низкие дозы – 15 мг/кг массы тела в сутки. Следует проводить функциональные пробы печени перед началом терапии пиразинамидом и каждые 2-4 недели в течение применения препарата.

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания, переносимости препарата пациентом и определяется врачом (обычно 6-8 месяцев).

#### *Дети.*

В данной лекарственной форме пиразинамид назначать детям с 15 лет.

#### ***Передозировка.***

В отдельных случаях – нарушения функции печени и повышение уровня трансаминаз. Эти нарушения приходили в норму после отмены препарата.

Также наблюдались возбуждение, диспептические явления, нарушение функции печени, гиперурикемия, усиление проявлений побочных реакций.

*Лечение.* Необходимо промыть желудок, принять активированный уголь, провести мониторинг функции печени и определить уровень уратов в сыворотке крови. Лечение симптоматическое. Важно, чтобы пациент употреблял много жидкости. Гемодиализ эффективен.

#### ***Побочные реакции.***

*Кожа и подкожная клетчатка:* гиперемия, кожная сыпь, крапивница, зуд, фотосенсибилизация, акне, токсико-аллергический дерматит.

*Иммунная система:* анафилактические реакции, ангионевротический отек, лихорадка; в единичных случаях – анафилактический шок.

*Пищеварительный тракт:* диспептические явления, боль в эпигастрии, желудке, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, диарея, пептическая язва, металлический привкус во рту.

*Гепатобилиарная система:* нарушение функции печени, повышение уровня печеночных трансаминаз, билирубина, тимоловой пробы, гепатомегалия; острая атрофия печени, которая зависит от дозы, желтуха.

*Мочевыделительная система:* интерстициальный нефрит; миоглобинурическая почечная недостаточность вследствие рабдомиолиза, дизурия, боль при мочеиспускании.

*Нервная система:* головокружение, головная боль, нарушение сна, повышенная возбудимость, депрессия; галлюцинации, судороги, спутанность сознания, периферическая нейропатия, парестезии.

*Сердечно-сосудистая система:* гипотензия, неприятные ощущения в области сердца, ощущение жара, гиперемия лица.

*Кровь и лимфатическая система:* тромбоцитопения, эозинофилия, анемия, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, повышение концентрации сывороточного железа, гиперкоагуляция, склонность к образованию тромбов, спленомегалия.

*Опорно-двигательный аппарат и соединительная ткань:* артралгия, миалгия, рабдомиолиз, подагрические приступы, припухлость суглобов, скованность в суглобах.

*Органы дыхания:* затрудненное дыхание, задышка, сухой кашель.

*Другие:* общая слабость, недомогание, гиперурикемия, пеллагра.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.** В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Общество с ограниченной ответственностью «АГРОФАРМ».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

Украина, 08200, Киевская обл., г. Ирпень, ул. Центральная, 113-А.