

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrazinamid Krka 500 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg pyrazinamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety jsou bílé, kulaté, mírně bikonvexní, se zkosenými hranami, s rýhou na jedné straně, o průměru 13 mm.

Rýha není určena k rozdělení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba aktivní tuberkulózy způsobené *Mycobacterium tuberculosis* (v kombinaci s jinými antituberkulotiky).

Pyrazinamid by měl být používán pouze v kombinaci s jinými léčivými přípravky (izoniazid, rifampicin, etambutol), které působí na bakterii *Mycobacterium tuberculosis*. Pokud je pyrazinamid používán samostatně, rychle dochází k rozvoji rezistence (během 6 až 8 týdnů). Pyrazinamid není účinný proti atypickým mykobakteriím.

Je nutné vzít v úvahu oficiální pokyny pro správné používání léčivých přípravků k léčbě tuberkulózy.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávku je vždy třeba přizpůsobit věku a potřebám pacienta, a proto ji vždy stanoví lékař se zkušenostmi s léčbou tuberkulózy. Pro výpočet denní dávky je nutné použít ideální tělesnou hmotnost.

Pyrazinamid je nutné podávat v kombinaci s jinými léčivými přípravky proti tuberkulóze. Při běžné léčbě tuberkulózy se pyrazinamid podává spolu s jinými antituberkulotiky během počáteční fáze léčby, která trvá celkem 8 týdnů.

Dospělí

- Denní léčba

Denní režim léčby je nutné předepsat, pokud je to možné. Doporučená denní dávka pyrazinamidu je 25 mg/kg tělesné hmotnosti (v rozmezí od 20 do 30 mg/kg tělesné hmotnosti). Maximální denní dávka je 2,5 g.

Doporučené denní dávky podle tělesné hmotnosti jsou následující:

Tělesná hmotnost	Doporučená denní dávka
Méně než 50 kg	1,5 g = 3 tablety
51–75 kg	2,0 g = 4 tablety
Více než 75 kg	2,5 g = 5 tablet

- *Intermitentní léčba*

Režim s intermitentním dávkováním by měl být použit pouze v případě, že denní podávání není možné. Doporučená dávka pyrazinamidu je 35 mg/kg tělesné hmotnosti (v rozmezí 30 až 40 mg/kg tělesné hmotnosti) podaná třikrát týdně. Maximální denní dávka je 2,5 g.

Doporučené dávky podle tělesné hmotnosti *podávané třikrát týdně* jsou následující:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka
Méně než 50 kg	2,0 g = 4 tablety
Více než 50 kg	2,5 g = 5 tablet

Pediatrická populace

- *Denní léčba*

Obvyklá dávka pyrazinamidu pro děti je 35 (30–40) mg/kg tělesné hmotnosti denně. Nejvyšší dávka 40 mg/kg je nezbytná u těžkých forem tuberkulózy, jako je meningitida. Maximální denní dávka je 2 g.

- *Intermitentní léčba*

Režim s intermitentním dávkováním by měl být použit pouze v případech, kdy denní podávání není možné. Doporučená denní dávka pyrazinamidu je 50 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná třikrát týdně.

Vzhledem k nedostatku specifických údajů se pyrazinamid nesmí používat u dětí mladších než 3 měsíce.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin s rychlostí glomerulární filtrace <30 ml/min je třeba použít režim intermitentního dávkování: 25 mg/kg třikrát týdně. Tento dávkovací režim se také používá u pacientů na dialýze, přičemž pyrazinamid je nutné užít 4 až 6 hodin před dialýzou* nebo bezprostředně po dialýze**. Pyrazinamid a jeho metabolity mohou být eliminovány hemodialýzou.

* nižší riziko toxicity, ale možná předčasná eliminace léčiva

** zamezí předčasnou eliminaci léčiva, ale je vyšší riziko zvýšených hladin léčiva

Porucha funkce jater

Pokud jsou pacienti s poruchou funkce jater léčeni obvyklými dávkami, pyrazinamid se hromadí v těle, a proto je nutné tyto pacienty léčit nižšími dávkami.

Je nutné provádět testy funkce jater, které je třeba opakovat každý týden nebo častěji během prvních několika měsíců, protože existuje zvýšené riziko poškození jater.

Pyrazinamid je kontraindikován při těžké poruše funkce jater.

Není k dispozici žádná data o dětech a dospívajících s poruchou funkce jater, a proto není možné poskytnout doporučení týkající se dávkování.

Délka léčby

Při standardní léčbě tuberkulózy se pyrazinamid podává společně s dalšími antituberkulotiky během úvodní fáze léčby po dobu celkem 2 měsíců. Aby se předešlo recidivě infekce, lze v podávání pyrazinamidu pokračovat až po dobu 3 měsíců.

Pyrazinamid může být také podáván pacientům s relapsem onemocnění nebo po neúspěšné léčbě jako součást

některých režimů léčby multirezistentní tuberkulózy. V těchto případech je délku léčby třeba stanovit na základě platných pokynů pro léčbu a podle potřeb pacienta. Způsob užití
Tablety je třeba užít celé, s malým množstvím tekutiny, v jedné dávce po snídani.
Pyrazinamid se podává v kombinaci s dalšími antituberkulotiky.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na jakoukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1.
Přítomnost těžkého poškození funkce jater (třída Child-Pugh C), akutní jaterní onemocnění (např. hepatitida) a do 6 měsíců po uzdravení z hepatitidy.
Akutní dna.
Porfyrie.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření při použití

Pyrazinamid je třeba podávat s opatrností pacientům se známou přecitlivělostí na ethionamid, izoniazid, niacin nebo jiné chemicky příbuzné léky, protože mohou být přecitlivělí i na pyrazinamid. Před zahájením léčby je nutné provést testy funkce ledvin, funkce jater a zejména stanovení počátečních hodnot kyseliny močové. Pravidelně je nutné provádět testy funkce jater a ledvin a sledovat hladiny močoviny v séru každé 2–4 týdny spolu s klinickým sledováním.

V důsledku poškození jaterního parenchymu, které může nastat během léčby pyrazinamidem, může dojít k prodloužení doby srážení krve v důsledku snížení syntézy koagulačních faktorů.

Nežádoucí účinky pyrazinamidu primárně postihují játra a mohou se pohybovat od asymptomatického zvýšení výsledků testů jaterní funkce až po závažné klinické projevy onemocnění jater; proto je před zahájením léčby nutné provést testy funkce jater, zejména by měly být stanoveny hladiny aspartát aminotransferázy (AST), alanin aminotransferázy (ALT) a bilirubinu, které se následně opakují každé dva až čtyři týdny během léčby. Pokud se objeví příznaky poškození jater, je nutné léčbu přerušit. Je třeba zvážit postupné zavádění pyrazinamidu (viz bod 4.2).

Pokud jsou hladiny transamináz v séru již před léčbou >3 ULN, je nutné zvážit terapii pouze jedním nebo dvěma hepatotoxickými antituberkulotiky. Pokud hodnoty transamináz v séru vzrostou na >100 U/l nebo koncentrace bilirubinu vzroste na hodnotu vyšší než dvojnásobek normální hodnoty, musí být terapie dočasně nebo trvale přerušena.

Pacienti by měli být upozorněni, aby se okamžitě poradili s lékařem v případě jakýchkoli známek hepatotoxického účinku (např. slabost, ztráta chuti k jídlu, nevolnost, zvracení).

Zvláště ohroženi jsou pacienti, kteří pravidelně konzumují velké množství alkoholu nebo zneužívají alkohol, pacienti s již existujícím poškozením jater a pacienti užívající jiné hepatotoxické léčivé přípravky nebo látky. Pacientům je třeba vysvětlit, jak rozpoznat příznaky jaterních onemocnění, a požádat je, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví příznaky, jako je dlouhotrvající nevolnost, zvracení, slabost nebo žloutenka.

Pyrazinamid by měl být opatrně podáván pacientům s anamnézou dny. Tento léčivý přípravek by měl být předepsán pouze v případě, že je potřeba urgentní léčba. Pyrazinamid inhibuje vylučování urátů ledvinami, což může vést k hyperurikémii (obvykle asymptomatické). V méně častých případech může hyperurikémie (bod 4.8) způsobit artralгии, zejména u citlivých pacientů. Proto je nutné pravidelně monitorovat hladiny močoviny v krvi (každé 3–4 týdny). Silně zvýšené hladiny močoviny mohou vyžadovat léčbu urikosuriky, jako je benzbromaron. V případě příznaků hyperurikémie (akutní dna) je třeba léčbu přerušit.

U pacientů se selháním ledvin může pyrazinamid začít hromadit v těle. Pokud je funkce ledvin poškozena ($GFR < 30$ ml/min), pyrazinamid je nutné podávat 3x týdně.

U pacientů na dialýze může podávání pyrazinamidu vést k hromadění léčivé látky v těle, takže může být

nutné sledovat koncentraci v plazmě.

Léčba pyrazinamidem může způsobit fotosenzitivitu (viz bod 4.8). Pacienti léčení pyrazinamidem by se neměli vystavovat silnému slunečnímu záření.

Během terapie pyrazinamidem mohou mít pacienti s diabetem problémy s úpravou hladin inzulínu, protože hodnoty glukózy v krvi mohou být nestabilní kvůli účinkům pyrazinamidu.

U pacientů s porfýrií může pyrazinamid vyvolat akutní záchvaty porfýrie.

Pyrazinamid může interferovat s následujícími testy: stanovení hladin bilirubinu, kyseliny močové, tyroxinu, a může ovlivnit protrombinový čas, aktivitu aminotransferázy v séru a železo v séru při použití přístroje Ferrochem II.

Pyrazinamid může ovlivnit spolehlivost testovacích proužků pro stanovení ketonů v moči (ACETEST® a KETOSTIX®); způsobuje vznik červeno-hnědé barvy.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v denní dávce, tzn. že je v podstatě bez sodíku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakcí

Během současné podávání pyrazinamidu a izoniazidu může dojít ke snížení hladiny izoniazidu v séru, zejména u pacientů, kteří pomaleji metabolizují izoniazid.

Současné užívání pyrazinamidu a ethionamidu zvyšuje riziko poškození jater, zejména u pacientů s diabetem. Během užívání této kombinace léčiv je nutné pravidelně provádět jaterní testy. Pokud se objeví příznaky poškození jater, léčbu touto kombinací léčiv je třeba přerušit.

Pyrazinamid může zesílit hepatotoxické účinky rifampicinu, a proto by neměl být použit k léčbě latentní tuberkulózy. Byly zaznamenány případy těžkého poškození funkce jater, některé s fatálním výsledkem. U pacientů s aktivní tuberkulózou je však přínos kombinované léčby vyšší než riziko. Je nutné sledovat pacienty.

Rifampicin+pyrazinamid: zvýšené riziko hepatotoxického účinku. Rifampicin: zvýšený clearance, snížený AUC. Potřebná opatření: testování funkce jater před a během léčby, úprava dávky žádného z léků není nutná.

Acetylsalicylová kyselina (ASK): dávky ASK > 3000 mg denně podporují vylučování kyseliny močové. Dávky ASK v rozmezí 75 až 2000 mg denně inhibují vylučování kyseliny močové, což dělá i pyrazinamid. Tato kombinace může vést k větší inhibici vylučování kyseliny močové. Potřebná opatření: pečlivé sledování hladin kyseliny močové.

Pyrazinamid může urychlit metabolismus cyklosporinu, což může snížit koncentraci cyklosporinu v séru a jeho imunosupresivní účinek. U pacientů léčených cyklosporinem je nezbytné sledovat koncentraci cyklosporinu v séru po zavedení nebo vysazení pyrazinamidu.

Současné podávání pyrazinamidu a fenytoinu může vést k vyšší koncentraci fenytoinu v séru a následně k projevům intoxikace fenytoinem. Pokud se během současného podávání pyrazinamidu a fenytoinu vyskytnou nežádoucí účinky na centrální nervový systém (např. ataxie, hyperreflexie, nystagmus, tremor), je nutné léčbu přerušit, určit koncentraci fenytoinu v séru a podle toho upravit dávku fenytoinu.

Pyrazinamid může snížit účinek urikosurik (alopurinol, kolchicin, probenecid, sulfinpyrazon) nebo jiných léků s urikosurickými vlastnostmi (kyselina askorbová a kontrastní látky). Během současné léčby pyrazinamidem a urikosuriky může dojít k zvýšení hladiny kyseliny močové v séru, a proto je nutné

odpovídajícím způsobem zvýšit dávku urikosurika a pečlivě sledovat hladiny kyseliny močové.

Současné podávání pyrazinamidu a alopurinolu může zpomalit metabolismus pyrazinamidových metabolitů. Alopurinol nemá významný účinek na metabolismus pyrazinamidu.

Zidovudin může výrazně snížit koncentraci pyrazinamidu v séru a tím snížit jeho účinnost, zároveň zvyšuje riziko vzniku anémie. Potřebné opatření: pečlivé sledování hladin pyrazinamidu v plazmě.

Pyrazinamid může zvýšit účinek hypoglykemických léčiv a způsobit kolísání hladiny glukózy v krvi. Potřebná opatření: sledování hladiny glukózy v krvi.

Během léčby pyrazinamidem se nedoporučuje konzumace alkoholu, protože by to mohlo zvýšit riziko poškození jater a výrazně oslabit reakci na léčbu. Je nutná opatrnost při současném podání léčivých přípravků, které mohou být potenciálně škodlivé pro játra, protože existuje zvýšené riziko hepatotoxicity.

4.6. Plodnost, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ačkoli neexistují důkazy o škodlivých účincích pyrazinamidu na plod, riziko nelze vyloučit. Těhotné ženy smí užívat léčivý přípravek pouze v případě, že potenciální přínos pro matku převyšuje riziko pro plod.

Kojení

Pyrazinamid se v malých množstvích vylučuje do mateřského mléka.

I když se předpokládá, že koncentrace v mateřském mléce jsou příliš nízké na to, aby způsobily vedlejší účinky u kojence, vzhledem k omezeným údajům se kojení nedoporučuje.

Léčba během kojení by měla být prováděna pouze po pečlivém posouzení poměru přínosů a rizik.

4.7. Vliv na schopnost řídit vozidla a pracovat se stroji

Nebyly provedeny žádné studie týkající se vlivu na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Při posuzování schopnosti pacienta řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta, odpověď na léčbu a pacientovy návyky (např. konzumace alkoholu).

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou poruchy funkce jater: žloutenka, zvětšení jater, asymptomatické zvýšení jaterních transamináz a akutní selhání jater, které může vést k úmrtí. Tyto účinky jsou závislé na dávce a vyžadují přerušení léčby.

Užívání pyrazinamidu často vede k hyperurikémii, která je obvykle asymptomatická, ale může vést k artralгии u náchylných pacientů. V případě vzniku dny (urátové artritidy) je nutné přerušit léčbu.

Tabulka nežádoucích účinků

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

- Neznámé (nelze určit z dostupných údajů)

	Často	Méně často	Vzácně	Velmi vzácně
Poruchy krve a lymfatického systému				Poruchy hematopoetického systému, sideroblastická anémie, trombocytopenie (s purpurou nebo bez ní) Možnost prodloužené doby srážení nebo snížené hladiny fibrinogenu
Poruchy imunitního systému			Reakce přecitlivělosti	
Endokrinní poruchy				Porucha funkce kůry nadledvin (vylučování 17ketosteroidů do moči)
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperurikémie			Dnavé záchvaty, pelagra, porfyrie
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy, závratě, podrážděnost, nespavost	
Cévní poruchy				Hypertenze
Poruchy trávicího systému	Ztráta chuti k jídlu, nevolnost, pocit nevolnosti, zvracení, pálení žáhy, křeče v břiše, úbytek tělesné hmotnosti			
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny transamináz v séru, žloutenka, zvětšená játra, akutní atrofie jater a smrt		Těžká hepatotoxicita	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Fotosenzitivita (viz část 4.4)	Vyrážka na kůži, kopřivka, svědění	Záchvaty zarudnutí způsobené histaminem, akné	Multiformní erytém
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně		Bolest svalů	Artralgie (bolest kloubů)	
Poruchy ledvin a močového systému			Dysurie	Intersticiální nefritida

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

Webové stránky: <https://nezadouciciucinky.sukl.cz/>

4.9. Předávkování

Příznaky

Zkušenosti s předávkováním pyrazinamidem jsou omezené. Nejsou známy specifické příznaky předávkování. Známé nežádoucí účinky (viz bod 4.8) se mohou objevit v zesílené formě. Předávkování může vést k zvýšení jaterních transamináz, akutnímu poškození jater a hyperurikémii.

Léčba

V případě předávkování je nutné zvážit odstranění pyrazinamidu výplachem žaludku. Neexistuje žádný specifický antidotum. Eliminace pyrazinamidu může být urychlena hemodialýzou (viz bod 5.2).

Léčba předávkování je symptomatická; je třeba přijmout obecná podpůrná opatření. Je nutné sledovat funkci jater a hladinu kyseliny močové.

Je důležité, aby pacient byl dobře hydratován. Je nutné se vyhnout vystavení hepatotoxickým látkám, jako je alkohol.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimikrobiální léčiva, léčiva k terapii tuberkulózy, jiná léčiva k terapii tuberkulózy, ATC skupina J04AK01

Pyrazinamid se používá během počáteční fáze léčby tuberkulózy, kdy je léčba zaměřena na ničení bakterií během fáze jejich intracelulární dělení. Pyrazinamid se vždy používá v kombinaci s dvěma nebo třemi antituberkulotiky první linie.

Mechanismus účinku

Pyrazinamid má pouze slabý baktericidní účinek na *Mycobacterium tuberculosis*, ale vykazuje silnou sterilizační aktivitu, zejména v relativně kyselém mezibuněčném prostředí makrofágů a v oblastech akutního zánětu. Proto je pyrazinamid účinný jak proti pomalu rostoucím, tak i proti středně rychle rostoucím bakteriím, dokonce i proti intracelulárním bakteriím v kyselém prostředí makrofágů. Jak zánět postupně ustupuje a pH roste, baktericidní aktivita pyrazinamidu klesá. To vysvětluje, proč je pyrazinamid účinný v nejranějších fázích tuberkulózního zánětu. Při kombinovaném použití pyrazinamid přispívá k sterilizační aktivitě, zatímco baktericidní účinek je přičítán jiným lékům proti tuberkulóze.

Přesný mechanismus účinku pyrazinamidu proti patogenům tuberkulózy není znám. Vzhledem k jeho podobnosti s nikotinamidem se konvertuje na kyselinu pyrazinovou prostřednictvím enzymu pyrazinamidázy, což je reakce, která probíhá pouze intracelulárně. Kyselina pyrazinová vykazuje antimikobakteriální aktivitu a účinkuje proti *Mycobacterium tuberculosis*.

Mechanismus rezistence

Získaná rezistence u citlivých patogenů z klinických izolátů je většinou způsobena mutací genu *pncA*. Tento gen kóduje enzym pyrazinamidázu, který konvertuje pyrazinamid na jeho aktivní formu, kyselinu pyrazinovou. Mutace v genu *pncA* nebo v jeho promotorové oblasti brání tomuto procesu u bakterií. Většina kmenů bakterie *Mycobacterium tuberculosis* rezistentních na pyrazinamid nese tuto mutaci, přičemž malá

část rezistentních kmenů nevykazuje žádnou nebo vykazuje sníženou aktivitu pyrazinamidázy v případě absence této mutace. Byly zaznamenány variabilní míry rezistence. Rezistence *Mycobacterium tuberculosis* na pyrazinamid se rychle vyvíjí v in vitro podmínkách a u pacientů léčených monoterapií.

Status rezistence

Prevalence získané rezistence na pyrazinamid u tuberkulózy způsobené bakterií *Mycobacterium tuberculosis* se liší v závislosti na čase a lokalitě.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pyrazinamid se úplně absorbuje z trávicího systému. Dosahuje maximální koncentrace v krvi přibližně 2 hodiny po podání.

Distribuce

Pyrazinamid je distribuován do všech orgánů a tělesných tekutin, včetně mozkomíšního moku (CSF), kde dosahuje stejných koncentrací jako v séru. Pouze asi 5 % pyrazinamidu se váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Metabolizuje se v játrech, přičemž jeho hlavní metabolit, kyselina pyrazinová, je aktivní proti původci tuberkulózy, *Mycobacterium tuberculosis*. Vrcholových koncentrací kyseliny pyrazinové je dosaženo do 6 hodin po podání pyrazinamidu.

Eliminace

Pyrazinamid a jeho metabolity jsou většinou vylučovány ledvinami. Průměrná doba poločasu eliminace je přibližně 12 hodin. Také se vylučuje do mateřského mléka.

Pyrazinamid může být z těla odstraněn hemodialýzou.

5.3. Preklinické údaje o bezpečnosti

Orální LD₅₀ u potkanů je 3 g/kg. LD₅₀ u myší po intraperitoneálním podání je 705 mg/kg tělesné hmotnosti. Opakované dávky pyrazinamidu (0,5–1,5 mg/kg) byly velmi dobře snášeny jak myši, tak potkany. Opakované podávání (7 dní) pyrazinamidu vedlo k hepatotoxicitě při dávkách nad 2,5 g/kg tělesné hmotnosti. V in vitro testech (Amesův test) pyrazinamid nebyl mutagenní, ale způsobil chromozomové aberace v kulturách lidských lymfocytů. Chromozomové aberace byly zjištěny i u myší, které dostávaly pyrazinamid v dávkách 5 až 10krát vyšších než u lidí.

V celoživotních testech na myších a potkanech byl pyrazinamid podáván v potravě v koncentracích až 10000 ppm (přibližně 2 g/kg tělesné hmotnosti u myší, což je 40krát více než maximální dávka pro lidi, a 0,5 g/kg tělesné hmotnosti u potkanů, což je 10krát více než dávka pro lidi). V těchto testech nebyl pyrazinamid karcinogenní u potkanů a samečků myší, ale toto nelze potvrdit pro samice myší, u kterých došlo k úhynu.

Pyrazinamid (300, 1500, 3000 mg/kg/den, perorálně 10–30 dní) snižoval hmotnost plodů u myší, prodlužoval březost a zvyšoval fetální resorpci. Při vysokých dávkách (100 a 500 mg/kg; p.o.) byl pyrazinamid toxický pro plody potkanů. Teratogenita nebyla pozorována. Toxické účinky na reprodukci a fetální vývoj byly větší, pokud byl pyrazinamid používán v kombinaci s jinými léčivými přípravky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Mastek

Magnesium-stearát

Natrium-lauryl-sulfát

6.2. Nekompatibility

Není relevantní.

6.3. Doba použitelnosti

5 let

6.4. Zvláštní opatření při uchovávání léčivého přípravku

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5. Druh a obsah balení

100 tablet v hnědé skleněné lahvičce s hliníkovým uzávěrem, v krabici.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci

Nejsou žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA – FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Záhřeb

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

HR-H-779435052

9. DATUM PRVNÍHO REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. května 1994.

Datum posledního prodloužení registrace: 28. října 2017.

10. DATUM REVIZE

12. července 2024.