

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pirazinamida Prodes 250 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de pirazinamida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 89 mg lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos redondos blancos, planos biselados con ranura central en cara inferior y superior lisa.

La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento inicial de la tuberculosis, en combinación con otros agentes antituberculosos, conforme a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Así mismo, deberán tenerse en cuenta otras recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antituberculosos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología:

Adultos

- Administración diaria: 25 mg/kg/día (20-30 mg/kg/día) como dosis única diaria.
- Administración 3 veces/semana: 35 mg/kg/día (30-40 mg/kg/día) como dosis única diaria.

La dosis máxima se recomienda para las formas más graves de tuberculosis, tales como meningitis tuberculosa. La dosis máxima diaria no debe superar los 2 g/día.

Población pediátrica

- Niños \geq 3 meses (administración diaria): 35 mg/kg/día (30-40 mg/kg/día) como dosis única diaria.
- Niños $<$ 3 meses: no existen datos suficientes para establecer una recomendación en niños menores de tres meses.

La dosis máxima se recomienda para las formas más graves de tuberculosis, tales como meningitis tuberculosa. La dosis máxima diaria no debe superar la dosis máxima diaria recomendada para los adultos.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere una pauta posológica especial, pero se debe tener en cuenta una insuficiencia renal y/o hepática concurrente.

Insuficiencia hepática

Pirazinamida se debe utilizar con precaución y bajo estricta supervisión médica en casos de deterioro de la función hepática (ver sección 4.4). Pirazinamida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Pirazinamida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min, ver sección 4.4). En estos pacientes, se recomienda la administración de 25 mg/kg/ día como dosis única diaria en administración 3 veces/semana.

Pirazinamida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, ver sección 4.3).

Forma de administración:

Vía oral.

La dosis diaria de Pirazinamida Prodes deberá tomarse como mínimo dos o tres horas antes de las comidas, para asegurar una absorción rápida y completa.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la pirazinamida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal grave.
- Pacientes con hiperuricemia.
- Porfiria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a su potencial hepatotoxicidad (ver sección 4.8), debe evaluarse la función hepática antes del inicio y durante el tratamiento con pirazinamida, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática.

El tratamiento con pirazinamida en pacientes con diabetes mellitus puede modificar los niveles de glucosa en sangre, por lo que se recomienda el seguimiento estrecho de estos pacientes.

La administración de pirazinamida puede incrementar los niveles plasmáticos de ácido úrico (por inhibición de la excreción renal de uratos), causando hiperuricemia y exacerbación de la clínica de artritis gotosa. Si se produce hiperuricemia acompañada de artritis gotosa aguda, se recomienda suspender el tratamiento con pirazinamida y considerar esquemas terapéuticos que no incluyan este fármaco.

El tratamiento con pirazinamida puede dar lugar a resultados falsos positivos en los test de detección de cetonas en orina.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Isoniazida, etionamida y rifampicina: puede producirse un incremento de los efectos hepatotóxicos de la pirazinamida, especialmente en pacientes diabéticos. Debe realizarse una monitorización estrecha de la función hepática durante el tratamiento con estos fármacos.
- Probenecid: puede producirse un aumento de los niveles séricos de ácido úrico y un empeoramiento de los síntomas de gota. Deben monitorizarse los niveles de ácido úrico.
- Ciclosporina: pirazinamida puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina
- Zidovudina: puede producirse una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirazinamida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de pirazinamida en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

El tratamiento se debe considerar caso por caso después de evaluar el beneficio del tratamiento antituberculoso. Es decir, pirazinamida se puede administrar durante el embarazo si se estima que el beneficio potencial para la madre es mayor que el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La pirazinamida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en lactantes, por lo que el beneficio del tratamiento con pirazinamida durante la lactancia debe ser evaluado caso por caso.

Fertilidad

No se dispone de información suficiente relativa al efecto de la pirazinamida sobre la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos de la pirazinamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de este producto sobre estas funciones no se puede predecir.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con pirazinamida se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: reacciones adversas que afectan a los mecanismos de la coagulación, anemia (sideroblástica), trombocitopenia, esplenomegalia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuentes: reacciones alérgicas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: hiperuricemia (frecuentemente asintomática), gota que requiere tratamiento (ver sección 4.3 y sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas y vómitos, anorexia, dolor abdominal.

Trastornos hepato biliares:

Frecuentes: aumentos moderados y transitorios del nivel sérico de aminotransferasas durante la fase inicial del tratamiento.

Raras: La hepatotoxicidad grave parece estar relacionada con la dosis; hepatomegalia, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: rash cutáneo, prurito, reacción de fotosensibilidad, urticaria, acné.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios:

Raras: disuria y nefritis intersticial.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuentes: agravamiento de porfiria y de porfiria intermitente aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: (fiebre) pirexia

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis se recomienda lavado gástrico y tratamiento sintomático de las manifestaciones hepáticas, neurológicas y respiratorias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para el tratamiento de la tuberculosis, código ATC: J04AK01.

Mecanismo de acción

La pirazinamida es un análogo pirazínico de la nicotinamida con acción bactericida *in vivo* a nivel intracelular frente a bacterias de complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

Es un profármaco que se convierte en su forma activa, el ácido piranoico, por acción de una enzima micobacteriana, la pirazinamidasa, así como a través del metabolismo hepático. Se desconoce su mecanismo de acción exacto. En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que la pirazinamida solo tiene actividad a pH ligeramente ácido (pH 5,5).

Resistencia

La utilización de pirazinamida en monoterapia puede favorecer el desarrollo de resistencias, por lo que debe administrarse en combinación con otros fármacos antituberculosos.

Pirazinamida carece de actividad frente a *Mycobacterium bovis* y a microbacterias atípicas.

No se han descrito resistencias cruzadas con otros fármacos antituberculosos, a excepción de la morfazinamida (derivado de la pirazinamida).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Pirazinamida se absorbe casi por completo después de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 1-2 horas en adultos y unas 3 horas en niños. La absorción no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos

Distribución

Pirazinamida se distribuye ampliamente por el organismo, alcanzando concentraciones elevadas en hígado, pulmón y riñón. Alcanza niveles significativos en líquido cefalorraquídeo, por lo que resulta adecuada para el tratamiento de la meningitis tuberculosa. Presenta baja unión a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Pirazinamida se convierte por acción de una desaminasa microsómica a ácido pirazinoico, un metabolito activo, el cual es posteriormente hidroxilado por la xantina oxidasa, dando lugar a ácido 5-hidroxi-pirazinoico.

Eliminación

Pirazinamida se excreta por vía renal, principalmente en forma de metabolitos. Solo el 3 % de la dosis se excreta inalterada en la orina. La semivida es de aproximadamente 10 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas.

Pirazinamida se consideró no carcinogénica en ratas o ratones macho, y no pudo llegarse a una conclusión en ratones hembra.

La pirazinamida no fue mutagénica en el test de Ames, pero indujo aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con pirazinamida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Lactosa
- Estearato de magnesio
- Povidona
- Talco (E-553b)
- Croscarmelosa sódica

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de 100 comprimidos.
Blíster de PVC/Aluminio

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA, S.L.
Pol. Ind. Colón II, C/ Venus 72
08228 Terrassa (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

43.418

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

01/07/1966

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre de 2022.