

PRIRILENE 500mg

FORMES ET PRÉSENTATIONS

Comprimé : Boîte de 60, sous plaquettes.

COMPOSITION

		<i>p cp</i>
	Pyrazinamide	500 mg

Excipients : talc, povidone, acide stéarique, amidon de maïs.

INDICATIONS

- Traitement des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire par traitement court en association avec les antibiotiques standards (rifampicine, isoniazide, et éthambutol), pendant les deux premiers mois du traitement, pour accélérer la vitesse de négativation de l'expectoration et réduire la durée globale du traitement (6 mois).
- Traitement de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire à bacilles résistants aux antibiotiques majeurs (isoniazide et/ou rifampicine) en association avec les autres antibiotiques disponibles.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Principes de traitement de la tuberculose :

La notion de traitement correct bien conduit et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel (pratiquement 100 % de guérisons définitives dans ces conditions).

Quel que soit le contexte, on ne commencera le traitement qu'une fois obtenue la preuve bactériologique de la tuberculose (tubages gastriques, à jeun, examen des urines, du LCR...). L'examen bactériologique comprend systématiquement l'examen direct, la mise en culture et l'antibiogramme. Toutefois, s'il y a urgence ou si les lésions sont typiques et la bacilloscopie négative malgré sa répétition, le traitement peut être institué et sera reconsidéré lorsque l'on disposera des résultats de la culture.

Pour être efficace, ce traitement doit :

- associer plusieurs médicaments : trois jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire (et, de toute façon, pendant au moins 2 mois). Deux ensuite pour éviter l'apparition d'une résistance acquise ;
- utiliser les antituberculeux les plus actifs (bactéricides) à doses efficaces (mais adaptées, pour éviter tout surdosage) ;
- être administré en une seule prise quotidienne, de manière continue.

Régimes thérapeutiques (tuberculose de 1^{re} atteinte) :

- La base du traitement est une trithérapie n'incluant pas le pyrazinamide. L'association isoniazide-rifampicine est poursuivie pendant 9 mois et complétée par l'éthambutol ou la streptomycine jusqu'aux résultats de l'antibiogramme et pour une durée de 2 mois.

- Plusieurs études récentes ont montré qu'un régime de 6 mois incluant un quatrième antituberculeux, le pyrazinamide (interrompu comme l'éthambutol, après 2 mois, l'isoniazide et la rifampicine étant poursuivis jusqu'à la fin du 6^e mois) est probablement également efficace et peut donc être recommandé chez les malades indociles ou qui acceptent difficilement une surveillance prolongée.
Remarque : le pyrazinamide doit obligatoirement venir en plus de la trithérapie initiale isoniazide, rifampicine, éthambutol (ou streptomycine).
En effet, le pyrazinamide est sans action sur les bacilles extracellulaires et ne peut donc jouer le rôle de 3^e antituberculeux ; par contre, il permettra d'accélérer la destruction des bacilles intracellulaires.

Cas particuliers des rechutes :

A traiter en milieu spécialisé.

Posologie :

Adulte :

3 à 4 comprimés de 500 mg par jour en une seule prise (en moyenne 30 mg/kg/jour).

Enfant à partir de 6 ans :

35 (30-40) mg/kg/jour.

Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie.

Ces posologies peuvent nécessiter d'être ajustées au cas par cas en tenant compte des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique...).

Mode d'administration :

Voie orale.

CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance hépatique.
- Sujets hyperuricémiques (compte tenu de l'effet inhibiteur du pyrazinamide sur l'excrétion de l'acide urique).
- Insuffisance rénale (sauf nécessité absolue d'utiliser le pyrazinamide) ; (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Porphyrie.
- Grossesse.
- En raison du risque de fausse-route, cette forme pharmaceutique n'est pas adaptée à l'enfant âgé de moins de 6 ans.
- Allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Compte tenu de son hépatotoxicité potentielle (cf Effets indésirables), Pirilène ne peut être utilisé que si un bilan initial et une surveillance clinique et biologique régulière sont possibles (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Réactions cutanées :

Des cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, incluant des cas fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques

(syndrome DRESS « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), ont été observés sous traitement anti-tuberculeux (cf Effets indésirables).

Il est important de noter que des symptômes précoces des manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre, une lymphadénopathie ou des anomalies biologiques (incluant une hyperéosinophilie, des anomalies hépatiques), peuvent survenir, bien que l'éruption ne soit pas évidente.

Si de tel signes ou symptômes surviennent, il convient d'indiquer au patient de consulter immédiatement son médecin.

Le traitement par Pirilène 500 mg, comprimé doit être interrompu si la raison de la survenue des signes et des symptômes ne peut être établie.

Pirilène 500 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de goutte. Si une hyperuricémie accompagnée d'une arthrite goutteuse aiguë survient au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté.

Réaction paradoxale :

Après une amélioration initiale de la tuberculose sous traitement avec Pirilène 500 mg, comprimé, les symptômes peuvent s'aggraver à nouveau. Chez ces patients, une détérioration clinique ou radiologique des lésions tuberculeuses existantes ou le développement de nouvelles lésions ont été observés. Ces réactions ont été observées pendant les premières semaines ou premiers mois après l'initiation du traitement antituberculeux. Les cultures sont habituellement négatives et de telles réactions n'indiquent habituellement pas un échec du traitement.

La cause de cette réaction paradoxale est encore incertaine, mais une réaction immunitaire exagérée est suspectée comme cause possible. Dans le cas où une réaction paradoxale est suspectée, un traitement symptomatique pour supprimer la réaction immunitaire excessive doit être initié si nécessaire. De plus, il est recommandé de poursuivre le traitement antituberculeux planifié.

Il faut recommander aux patients de demander immédiatement un avis médical si leurs symptômes s'aggravent. Les symptômes sont généralement spécifiques des tissus atteints. Les symptômes généraux possibles incluent toux, fièvre, fatigue, essoufflement, maux de tête, perte d'appétit, perte de poids ou faiblesse (cf Effets indésirables).

Précautions d'emploi :

- Le traitement ne sera entrepris qu'après un bilan initial (bilan hépatique - transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale - bilan rénal, et uricémie) permettant d'éliminer une insuffisance hépatique ou rénale et une hyperuricémie.
- Surveillance hépatique :
Fonctions hépatiques perturbées et/ou facteur de risque hépatique (éthylisme, antécédents d'hépatite) : des patients présentant une fonction hépatique perturbée ne devraient recevoir ce médicament qu'en cas de nécessité absolue (en particulier, tuberculose multirésistante) et ce avec précaution et sous surveillance médicale stricte.
La surveillance des fonctions hépatiques doit comporter : un dosage des transaminases SGPT (ALAT) tous les 8 jours pendant les 2 mois du traitement avec Pirilène, et dès la survenue de signes cliniques d'intolérance hépatique (cf Effets indésirables).
Conduite à tenir en cas d'anomalie hépatique : l'élévation des transaminases à trois fois la limite supérieure de la normale du laboratoire, ou plus, impose l'arrêt sans délai du traitement. Un tel arrêt précoce est un paramètre important pour une normalisation du bilan hépatique.
- Pirilène 500 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques.
- Au plan de l'uricémie :
Si l'hyperuricémie dépasse 110 mg/l (655 µmol/l), un traitement correcteur (à l'exception des inhibiteurs de la xanthine oxydase) est à envisager.
Des arthralgies modérées, non goutteuses, répondent habituellement à un traitement symptomatique. La persistance des arthralgies, ou leur caractère goutteux, doivent faire arrêter Pirilène.
- Au plan rénal :
Sujets à fonction rénale normale : un bilan rénal mensuel est suffisant.
Sujets insuffisants rénaux chroniques : s'il y a une nécessité absolue, Pirilène pourra être utilisé en milieu spécialisé.
- En raison du potentiel génotoxique de pyrazinamide, les femmes ne doivent pas débuter de grossesse et les hommes ne doivent pas concevoir pendant le traitement par pyrazinamide. Une

contraception efficace est recommandée pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent le traitement chez les hommes, et pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent le traitement chez les femmes en âge de procréer (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement). Tous les patients doivent être informés de l'intérêt de discuter de façon anticipée avec leur médecin en cas de projet de grossesse.

D C INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Avec l'isoniazide, en raison de l'addition des effets hépatotoxiques. Surveillance clinique et biologique.

Examens paracliniques :

La lecture des bandelettes réactives type Acétest pour la recherche d'une cétonurie est ininterprétable chez les malades traités par le pyrazinamide.

D C FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Contraception chez les hommes et les femmes :

En raison du potentiel génotoxique de pyrazinamide, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement. Les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après le traitement.

Grossesse :

Les études chez l'animal sont insuffisantes pour conclure quant à la toxicité sur la fonction reproductrice.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de pyrazinamide chez la femme enceinte. Par conséquent, le traitement par pyrazinamide ne doit être utilisé chez les femmes enceintes que si les bénéfices potentiels du traitement pour la patiente l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement :

Compte tenu du passage dans le lait maternel, du potentiel génotoxique et de l'hépatotoxicité du pyrazinamide, l'allaitement est contre-indiqué (cf Contre-indications).

Fertilité :

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets de Pirilène sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal ne sont pas suffisantes pour permettre de conclure sur les effets de pyrazinamide sur la fertilité.

D EFFETS **C** INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare $< 1/10\ 000$; fréquence indéterminée (ne peut être estimée avec les données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée :

- Thrombocytopénie avec ou sans purpura.

Affections du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent :

- Perte d'appétit.
- Hyperuricémie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Fréquence indéterminée :

- Goutte (une réduction de l'excrétion de l'urate a été rapportée avec le pyrazinamide).

Affections gastro-intestinales :

Fréquent :

- Nausées.

Fréquence indéterminée :

- Vomissements.

Affections hépatobiliaires :

Fréquent :

- L'hépatite est l'effet indésirable le plus fréquent et peut se traduire par des anomalies asymptomatiques du test de la fonction hépatique, par un léger syndrome de fièvre, un malaise et une sensibilité hépatique ou par des réactions plus graves incluant des cas mortels.
- Hépatites cytolytiques :
 - l'apparition de signes digestifs (perte d'appétit, nausées, vomissement, douleur abdominale), d'asthénie marquée ou de fièvre, ou a fortiori, un subictère, doit alerter et faire faire un bilan hépatique incluant un TP ;
 - des cas d'hépatites plus sévères avec ictère, des cas d'hépatite aiguë parenchymateuse et de décès ont été rapportés à la suite de la prise de Pirilène notamment en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques, en particulier l'isoniazide (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent :

- Prurit.

- Rash.

Rare :

- Réaction de photosensibilité.

Fréquence indéterminée :

- Angio-œdème.
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Erythème.
- Urticaire.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

Fréquent :

- Arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent :

- Réaction paradoxale (la réapparition ou l'apparition de nouveaux symptômes de tuberculose, de signes cliniques et radiologiques chez un patient ayant précédemment montré une amélioration avec un traitement antituberculeux approprié, est appelée réaction paradoxale. Une telle réaction est diagnostiquée après avoir exclu une mauvaise observance du traitement par le patient, une résistance au traitement, des effets indésirables du traitement antituberculeux et des infections bactériennes/fongiques secondaires).

* Incidence de réaction paradoxale : la fréquence la plus faible rapportée est de 9,2 % (53/573) (données recueillies entre octobre 2007 et mars 2010) et la fréquence la plus élevée rapportée est de 25 % (19/76) (données recueillies entre 2000 et 2010).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

D C SURDOSAGE

Les informations liées aux signes et symptômes en cas de surdosage du pyrazinamide sont limitées. Cependant, certains effets indésirables peuvent être exacerbés. Une toxicité hépatique et une hyperuricémie peuvent survenir en cas de surdosage.

Conduite à tenir : mesures habituelles d'élimination des produits ingérés par lavage gastrique et surveillance spécialisée pour la détection et le traitement symptomatique des éventuelles manifestations hépatiques, neurologiques et respiratoires.