

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Protionamidă Atb 250 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține protionamidă 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 28,71 mg și Galben Amurg (E110) 0,60 mg.  
Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate biconvexe, rotunde, de culoare portocalie, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul tuberculozei multidrog rezistente.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți:* 250 mg de 3 ori pe zi (sau 500 mg de 2 ori pe zi dacă tolerează bine tratamentul).

*Copii:* 15 mg – 20 mg pe kg corp pe zi, divizate în 2-3 prize.

*Vârstnici peste 60 de ani și cu greutatea sub 50 kg:* doza zilnică nu trebuie să depășească 750 mg. Uzual se utilizează 250 mg de 2 ori pe zi.

Durata tratamentului: 8-9 luni.

Se recomandă să se asocieze piridoxină (vitamina B6) în doză de 50-100 mg pe zi (pentru profilaxia neuropatiei iatrogene). (vezi și cap. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare)

La pacienții cu afectare hepatică se ajustează dozele.

Întrucât rezistența la terapia antituberculoasă de primă intenție este rară la copiii mici și copii, medicamentul nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani cu excepția situațiilor când este definită

rezistența la terapia de primă intenție și diseminare sistemică a bolii sau alte complicații care pun viața în pericol.

#### Mod de administrare:

Protionamidă Atb se administrează oral, cu sau fără alimente. Administrarea împreună cu alimente poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală. Astfel trebuie evitate alimentele și băuturile acide.

Protionamidă Atb se asociază cu alte medicamente tuberculostatice în diferite scheme terapeutice, conform recomandărilor medicului pneumolog.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la protionamidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.;
- insuficiență hepatică severă;
- insuficiență renală severă;
- epilepsie;
- nevrite periferice, nevrîtă optică.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

*Mycobacterium tuberculosis* poate deveni repede rezistent la protionamidă dacă aceasta este utilizată în monoterapie. De aceea, utilizarea acesteia în asociații chimioterapice adecvate este obligatorie.

Deoarece protionamida are acțiune iritantă gastro-intestinală și poate determina apariția de gastrită acută, ulcer gastro-duodenal și afecțiuni intestinale ulcerative, necesită precauție în administrare.

Protionamidă Atb se va administra cu precauție la bolnavii cu antecedente depresive sau psihotice.

Se recomandă să se asocieze piridoxină (vitamina B6) în doză de 50-100 mg pe zi (pentru profilaxia neuropatiei iatrogene). Asocierea acestei vitamine este foarte importantă în special la pacienții cu antecedente neurologice sau la etilicii cronici.

Protionamida crește riscul apariției dezechilibrului glicemic. De aceea se va utiliza cu prudență la pacienții diabetici, ajustându-se de asemeni dozele medicamentelor antidiabetice.

Protionamidă Atb se va administra cu prudență pacienților cu insuficiență renală și/sau hepatică ușoară-moderată.

La pacienții tratați cu protionamidă timp îndelungat se vor efectua periodic hemoleucograma, testele funcționale hepatice, precum și consult oftalmologic și examen neurologic.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține galben amurg (E110) și poate provoca reacții alergice.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Dacă protionamida se utilizează concomitent cu alte medicamente antituberculoase, se însumează reacțiile adverse: neuro- și psihotoxicitatea prin asocierea cu isoniazidă și cicloserină, respectiv hepatotoxicitatea prin asocierea cu isoniazidă, rifampicină și pirazinamidă.

Protionamida poate crește efectul hipoglicemiant al insulinei și antidiabeticelor orale, de aceea, poate fi necesară reducerea dozei acestora.

Metabolizarea anumitor medicamente (de exemplu isoniazidă sau barbiturice) poate fi încetinită de către protionamidă.

Administrarea protionamidei împreună cu alcoolul etilic trebuie evitată, deoarece poate produce fenomene excitatorii la nivelul sistemului nervos central (SNC).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### *Sarcina*

Protionamida traversează bariera fetoplacentară. Nu au fost investigate efectele teratogene și/sau embriotoxice ale protionamidei. Totuși sunt disponibile date experimentale pentru etionamidă, un

medicament cu structură asemănătoare. Deoarece aceste două substanțe prezintă mari asemănări, putem extrapola datele privind embriotoxicitatea etionamidei la protionamidă.

De aceea, administrarea protionamidei în timpul sarcinii se va face doar după evaluarea raportului risc fetal / beneficiu matern.

#### *Alăptarea*

Nu se cunoaște dacă protionamida se elimină în lapte. De aceea, se recomandă întreruperea alăptării în timpul tratamentului cu protionamidă.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Deoarece uneori s-a semnalat apariția de amețală și somnolență în timpul tratamentului cu protionamidă, se recomandă prudență la persoanele care conduc vehicule sau folosesc utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

A fost utilizată următoarea convenție pentru clasificarea reacțiilor adverse: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), foarte rare ( $<1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### *Tulburări hematologice și limfatice:*

-cu frecvență necunoscută - au fost descrise cazuri de afectare a măduvei hematopoietice.

##### *Tulburări ale sistemului imunitar:*

-mai puțin frecvente - pot să apară reacții de hipersensibilitate la protionamidă, în special sub formă de reacții cutanate.

##### *Tulburări endocrine:*

-Rare: tulburări menstruale, modificarea glicemiei, hipotiroidism. Tratamentul cu protionamidă poate determina hipoglicemie la diabetici.

##### *Tulburări ale sistemului nervos:*

-Rare: protionamida poate determina tulburări ale sistemului nervos central și periferic. Uneori au fost observate polineuropatii severe, în special în asociere cu isoniazida. Au fost semnalate: amețală, cefalee, nevrită, convulsii.

##### *Tulburări psihice:*

-cu frecvență necunoscută: dificultate în concentrare, stare de agitație, depresie și alte tulburări psihotice.

Administrarea concomitentă de antituberculoase cu potențial neurotoxic (isoniazidă sau cicloserină), precum și consumul de alcool etilic, pot intensifica aceste efecte.

##### *Tulburări gastro-intestinale:*

-foarte frecvente: gust metalic și/ sau de sulf, gură uscată, sialoree, anorexie, greață

-frecvente: disconfort epigastric, dureri abdominale, vărsături, diaree, constipație, meteorism, disgeuzie

Aceste reacții sunt, într-o mare măsură, dependente de doză și dispar dacă se întrerupe tratamentul. Reluarea tratamentului după apariția unor astfel de simptome trebuie făcută cu doze inițiale mici, care vor fi crescute treptat și va fi schimbat regimul de dozare.

##### *Tulburări hepato-biliare:*

-rare: insuficiență hepatică. Efectele hepatotoxice depind, în principal, de gradul unei leziuni preexistente a ficatului datorată, de exemplu, etilismului cronic sau afectării posthepatitice.

-cu frecvență necunoscută: hepatită, icter.

Aceste reacții adverse sunt mai frecvente dacă protionamida se administrează în asociere cu isoniazidă, rifampicină sau pirazinamidă.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

-Rare: acnee și reacții pelagroide.

*Tulburări ale aparatului genital și sânului*

-cu frecvență necunoscută: ginecomastie, tulburări menstruale, impotență.

*Tulburări oculare*

-cu frecvență necunoscută: tulburări vizuale (de exemplu, diplopie, vedere încețoșată, nevrită optică).

*Tulburări acustice și vestibulare*

-cu frecvență necunoscută: ototoxicitate.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:*

-cu frecvență necunoscută: oboseală, slăbiciune, stare de rău.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile informații în ceea ce privește supradozajul cu protionamidă, deoarece nu au fost observate cazuri de intoxicații acute. Totuși, dacă se suspectează supradozajul se recomandă tratament simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antimicobacteriacee, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, derivați de tiocarbamidă. Cod ATC: J04AD01.

Protionamida aparține clasei de medicamente tuberculostatice de rezervă, grupul carbotionamidelor, derivați ai acidului isonicotinic și este utilizată în tratamentul tuberculozei, cu precădere a formelor multidrog rezistente, atât la adult cât și la copil. Are acțiune asemănătoare etionamidei, cu care este înrudită chimic.

Protionamida este activă față de *Mycobacterium tuberculosis*, dar dezvoltă repede rezistență *in vitro*. Rezistența sa este încrucișată cu etionamida și, într-o mai mică măsură, cu alte antituberculoase. Este, de asemeni, activă față de *M. leprae*.

*Eficacitatea in vitro:*

Asemănător isoniazidei, activitatea antimicrobiană a protionamidei este restrânsă la micobacterii. Protionamida este activă împotriva *M. tuberculosis* și *M. leprae*, cât și împotriva unor micobacterii atipice, afectând germenii intracelulari și extracelulari.

Intensitatea efectului antimicrobian depinde de mediul de cultură. Pe mediul Löwenstein-Jensen, *M. tuberculosis* este sensibil la 8-16 (5-25) μg/ml; în mediul semisintetic, concentrația minimă inhibitorie (CMI) este de 0,6-1,2-2,5 (0,2-6) μg/ml.

Dozele terapeutice standard de protionamidă au efect bacteriostatic *in vivo*; concentrațiile mai mari sunt bactericide. Activitatea optimă este atinsă la un nivel pH slab acid (pH=6); la pH=7-8, CMI este de 3-5 ori mai mare.

#### *Mecanism de acțiune:*

Acțiunea tuberculostatică este atribuită inhibării sintezei peptidelor la nivelul micobacteriilor sensibile. Protionamida, comparabil cu isoniazida, pătrunde în celula bacteriană. În celule, protionamida este hidrolizată enzimatic sau chimic, cu eliberarea H<sub>2</sub>S. Printre produșii rezultați se pot găsi și derivați ai acidului izonicotinic (de ex. isoniazida). Totuși, rezistența încrucișată la protionamidă, a fost observată doar în cazul unei rezistențe foarte mari la isoniazidă. La fel ca și isoniazida, protionamida are acțiune bactericidă împotriva microorganismelor în faza de proliferare. Mecanismul de acțiune exact este încă necunoscut.

#### *Rezistența:*

În cazul în care tioamidele se administrează în doze subterapeutice, rezistența se va dezvolta repede. Monoterapia poate conduce la 80-100% rezistență în decurs de 1-3 luni. Datorită asemănării structurale a catenei laterale, rezistența încrucișată apare pentru tiosemicarbazone și tiocarlide (în grade diferite).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție:*

Protionamida este 100% absorbită după administrarea orală, cu un pic seric după 1-2 ore (absorbția poate fi scăzută ca urmare a tulburărilor gastro-intestinale asociate acestei medicații). Concentrația plasmatică maximă se atinge în 1-2 ore după administrare. Concentrații semnificative se mențin aproximativ 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2-3 ore, după administrarea orală de protionamidă.

#### *Distribuție:*

Doar metabolitul protionamid-sulfoxid, care este activ, se leagă de proteinele plasmatică, în proporție de 10%. Concentrația în plămâni reprezintă 80-90% din concentrația plasmatică. Protionamida trece în lichidul cefalorahidian (LCR) atât prin meningele intact, cât și în caz de meningită. În LCR se realizează mai mult de 50% din concentrația plasmatică. Protionamida trece în circulația fetală și în laptele matern. Totuși, în acest sens nu au fost găsite date exacte.

#### *Metabolizare:*

Aproximativ 95% din metabolizarea protionamidei are loc în ficat. Diferiți metaboliți ai protionamidei pot fi detectați în plasma umană. Principalul metabolit este protionamid-sulfoxid, care are activitate antimicrobiană. Se formează cel puțin alți 10 metaboliți inactivi (derivați de piridine).

#### *Excreție:*

1-20% din protionamida absorbită este eliminată nemetabolizată, pe cale renală; restul de protionamidă este excretată, pe cale renală, sub formă de metaboliți. Nici un metabolit nu poate fi detectat în materiile fecale. De aceea, acumularea metaboliților poate fi posibilă în cazul unei afectări a funcției renale.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Toxicitate acută:*

DL<sub>50</sub> după administrarea orală este de 780-1310 mg/kg la șoarece, 1320 mg/kg la șobolan și peste 1000 mg/kg la pisică. Cauza morții este apneea.

#### *Toxicitatea subacută:*

Li s-a administrat șobolanilor 50, respectiv 100 mg/kg și zi, pe cale orală, timp de peste o lună. În a doua investigație, li s-au administrat șobolanilor tineri 165, 298 respectiv 533 mg/kg și zi, timp de peste 12 săptămâni.

Tabloul clinic, parametrii măsurati la nivel sanguin și la nivelul măduvei osoase, ca și organele examinate în primul experiment, nu au arătat nici o modificare legată de tratament, cu excepția unei albuminurii nesemnificative la grupul tratat cu 100 mg/kg zilnic. În cel de-al doilea experiment, o ușoară scădere în greutate a fost singura modificare legată de administrarea de protionamidă în grupul tratat cu 533 mg/kg și zi.

S-au administrat la câini 50, respectiv 100 mg/kg și zi, timp de 5 săptămâni. Tabloul clinic, examinările biologice și organele analizate din punct de vedere histologic, nu au arătat modificări toxice în timpul tratamentului cu protionamidă. Un câine care a primit 100 mg/kg zilnic a dezvoltat afibrinogenemie, iar la alt câine a fost detectată o hiperplazie tiroidiană.

#### *Embriotoxicitate:*

Investigațiile asupra embriotoxicității au fost efectuate pe embrioni de șoarece, șobolan, iepure și pui de găină. Cea mai mare doză a avut efect abortiv la șoarece și șobolan, dar nu au apărut semne de teratogenicitate. La administrarea orală a 250 mg/kg la iepure, din ziua a 8-a până în ziua a 15-a de sarcină, iepuroaica și fătul au prezentat fenomene toxice. Efectele teratogene au fost observate la doze zilnice de 100 mg/kg, în timp ce doze zilnice de 16 mg/kg au fost tolerate fără probleme de iepuroaică și făt. La embrionii de găină, protionamida nu a avut efecte teratogene.

#### *Potențial mutagen și carcinogen:*

Nu au fost detectate efecte mutagene ale protionamidei, nici măcar în asociere cu alți agenți antituberculoși.

Referitor la carcinogenitate trebuie extrapolate datele obținute de la testele cu etionamidă. Un biotest efectuat pe șobolan și șoarece nu a relevat efecte carcinogene. Totuși, la femelele de șoarece pot fi induse carcinoame tiroidiene și pulmonare. Nu există raportări de efecte carcinogene la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu  
Celuloză microcristalină  
Copovidonă K 28  
Croscarmeloză sodică  
Cros повідonă tip A  
Hipromeloză  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Film  
Hipromeloză  
Macrogol 6000  
Dioxid de titan (E 171)  
Galben amurg (E 110)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 blistere din PVC opac/Al a câte 10 comprimate filmate.  
Cutie cu 10 blistere din PVC opac/Al a câte 10 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Antibiotice S.A.  
Str. Valea Lupului nr.1  
Iași  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11848/2019/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .