

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Etionamidă Atb 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 250 mg etionamidă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Etionamidă Atb este indicată în combinație cu alte medicamente tuberculostatice ca medicament de linia a doua la pacienții cu *Mycobacterium tuberculosis* în condițiile în care s-a instalat rezistența la medicamentele de primă intenție (izoniazidă și rifampicină).

Acest medicament se poate administra atât la adulți, cât și la copii.

4.2 Doze și mod de administrare

Etionamidă Atb se va administra doar dacă a fost prescrisă de un medic cu experiență în tratamentul tuberculozei multidrog-rezistentă.

Etionamidă Atb se va administra întotdeauna în combinație cu alte medicamente tuberculostatice.

Adulți:

Doza zilnică optimă la adulți este de 15-20 mg/kg. Doza uzuală este de 500 mg-1 g/zi, în funcție de greutatea corporală și tolerabilitatea individuală.

Această doză zilnică poate fi administrată ca și doză unică sau separat în două doze pe parcursul zilei pentru a îmbunătăți tolerabilitatea.

Etionamidă Atb poate fi administrată atât cu, cât și fără alimente. Administrarea de etionamidă împreună cu alimente poate îmbunătăți tolerabilitatea gastrointestinală.

Copii:

Întrucât rezistența la terapia antituberculoasă de primă intenție este rară la copii 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.

Doza optimă la copii nu a fost stabilită.

Doza zilnică totală pediatrică este de 10-20 mg/kg și poate fi administrată în doză unică sau în două doze divizate pe parcursul zilei, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea.

Administarea la pacienți cu insuficiență hepatică și renală:

Etionamida este metabolizată aproape în întregime în ficat. Utilizarea sa ar trebui evitată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu există date privind utilizarea de etionamidă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată.

Etionamida se excretă într-o proporție mică prin rinichi, de aceea nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Durata tratamentului:

Durata tratamentului este în funcție de regimul ales, starea clinică a pacientului, răspunsul radiologic, rezultatele obținute în urma examinării frotiului și a culturii, precum și în funcție de studiile de susceptibilitate la *Mycobacterium tuberculosis*.

Dacă tratamentul este întrerupt, schema de tratament ar trebui să fie prelungită până la o dată ulterioară în funcție, de exemplu, de durata de întrerupere, momentul întreruperii din timpul tratamentului (devreme sau mai târziu) sau de starea pacientului.

4.3 Contraindicații

-Hipersensibilitate la etionamidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

-Insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Rezistența:

Utilizarea doar a etionamidei în tratamentul tuberculozei determină dezvoltarea rapidă a rezistenței. De aceea, este esențială administrarea și a altor tuberculostatice alese în funcție de rezultatele testelor de sensibilitate. Cu toate acestea, tratamentul poate fi inițiat și înaintea primirii rezultatelor de sensibilitate, dacă medicul consideră acest lucru.

Toxicitate hepatică

În timpul tratamentului cu etionamidă pot să apară: hepatită toxică, icter obstructiv, necroză hepatică acută, precum și creșterea moderată a valorilor transaminazelor hepatice, a bilirubinei și fosfatazei alcaline, cu sau fără icter. (vezi și cap. 4.8.). De aceea, înaintea inițierii tratamentului se vor realiza teste funcționale hepatice, iar valoarea transaminazelor serice se va monitoriza la 2-4 săptămâni în timpul tratamentului. Dacă nivelul transaminazelor depășește de 5 ori nivelul superior al normalului, cu sau fără simptomatologie, sau de 3 ori nivelul superior al normalului însoțit de icter și/sau hepatită, se va întrerupe temporar administrarea de etionamidă sau a oricărui alt medicament hepatotoxic până când se normalizează probele de laborator.

Medicamentele se vor reintroduce treptat în tratament pentru a decela care dintre acestea a determinat reacțiile hepatotoxice. Creșterea riscului de hepatotoxicitate a fost descrisă la pacienții cu diabet zaharat.

Efecte neurologice

În timpul tratamentului cu etionamidă au fost raportate tulburări psihotice, encefalopatie, nevrită periferică și optică, precum și sindrom pelagra-like. (vezi pct. 4.8.). În unele situații, aceste simptome s-au îmbunătățit în urma administrării de nicotinamidă și piridoxină. De aceea, administrarea concomitentă de piridoxină este recomandată pentru a preveni efectele neurotoxice ale etionamidei.

Glicemie

Deoarece tratamentul cu etionamidă a fost asociat cu hipoglicemie, este indicată monitorizarea periodică a glicemiei în timpul tratamentului cu Etionamidă Atb. Acest lucru este mai dificil la pacienții cu diabet zaharat.

Hipotiroidie

În timpul tratamentului cu etionamidă este indicată monitorizarea funcției tiroidiene, atât în cazul hipotiroidismului cu gușă, cât și fără gușă.

Reacții alergice

Etionamida poate determina reacții severe de hipersensibilitate cu erupție cutanată tranzitorie și febră (vezi și cap. 4.8.). Dacă apar astfel de manifestări, se va întrerupe administrarea etionamidei.

Înainte și periodic, în timpul tratamentului cu etionamidă, este recomandată oftalmoscopia, deoarece acest medicament poate determina tulburări vizuale.

Ingestia în cantități crescute de alcool etilic trebuie evitată datorită unor reacții psihotice care au fost raportate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a etionamidei și rifampicinei a fost asociată cu o frecvență ridicată de apariție a hepatitei cu icter. Într-un studiu, hepatită a apărut la 4,5% dintre pacienții tratați cu rifampicină și etionamidă. Mortalitatea în acest subgrup de pacienți a fost de 26%. Administrarea concomitentă a acestor medicamente ar trebui să fie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile sunt considerate mai importante decât riscurile. În acest caz, pacientul ar trebui să fie monitorizat cu regularitate pentru anomalii ale funcției hepatice, precum și a semnelor clinice și simptomelor de disfuncție hepatică.

Administrarea concomitentă de etionamidă și izoniazidă a crescut concentrația serică a izoniazidei atât la acetilatorii rapizi cât și la cei lenți. Dacă administrarea concomitentă este extrem de necesară se va administra suplimentar piridoxină și se vor monitoriza efectele adverse ale izoniazidei (nevrită periferică, hepatotoxicitate, encefalopatie).

În urma administrării concomitente de etionamidă și cicloserină a apărut encefalopatia pelagra-like reversibilă. Acest lucru poate fi cauzat de tulburări ale metabolismului piridoxinei.

Au fost raportate convulsii la administrarea etionamidei cu cicloserina și se impune prudență la asocierea celor două medicamente.

Ingestia în cantități crescute de alcool etilic trebuie evitată datorită unor reacții psihotice care su fost raportate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Carcinogenitate, mutagenitate, Sarcină Categoria C

Au fost efectuate studii cu etionamidă care au demonstrat potențialul teratogen al etionamidei la iepuri și șobolani (vezi și cap. 5.3.)

Unele date indică un excedent al malformațiilor congenitale în urma administrării de etionamidă la femeile gravide.

Prin urmare, ar trebui să fie excluse de la tratament gravidele sau cele care este posibil să rămână gravide în timpul tratamentului, cu excepția cazului când beneficiul terapeutic depășește riscul potențial.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă etionamida se excretă în laptele uman. Copii alăptați de către mame sub tratament cu etionamidă ar trebui monitorizați pentru reacțiile adverse ale etionamidei (vezi pct.4.8.).

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele tratamentului cu etionamidă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, starea clinică a pacientului și profilul de reacții adverse la etionamidă ar trebui să fie avute în vedere atunci când se analizează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de tratamentul cu etionamidă sunt enumerate mai jos în funcție de frecvență, pe aparate și sisteme. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) sau foarte rare ($\leq 1/10000$). În plus, reacțiile adverse identificate în perioada post-autorizare sunt enumerate la categoria de frecvență: "necunoscută". Din moment ce acestea sunt raportate în mod voluntar la o populație de dimensiuni necunoscute, frecvență nu poate fi estimată.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie.

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: sindrom de pelagra-like, hipoglicemie.

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: hipotiroidie

Tulburări psihice

Cu frecvență necunoscută: reacții psihotice.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: dureri de cap, amețeli, somnolență, astenie, parestezie.

Cu frecvență necunoscută: encefalopatie, nevrită periferică, tulburări olfactive.

Tulburări cardiovasculare

Necunoscută: hipotensiune arterială posturală.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: disconfort epigastric, dureri abdominale, anorexie, greață, vărsături, diaree,

Cu frecvență necunoscută: gust metalic și-sau sulfuros, hipersialoree, disgeuzie.

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: valori mari ale transaminazelor serice,

Frecvente: hepatită, icter.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Necunoscută: erupții cutanate, urticarie, acnee, fotosensibilitate, stomatită, alopecie, purpură.

Tulburări ale aparatului genital și a sânului

Necunoscută: ginecomastie, tulburări menstruale, impotență.

Tulburări oculare

Necunoscută: tulburări vizuale (de exemplu, diplopie, vedere înceteșată, nevrită optică).

Tulburări acustice și vestibulare

Necunoscută: ototoxicitate.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Necunoscută: reacții de hipersensibilitate (erupții cutanate, febră).

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 din România
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.

4.9 Supradozaj

Nu au fost descrise în literatura de specialitate cazuri grave de supradozaj.
În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic. Etionamida nu este dializabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicobacteriacee, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, derivați de tio-carbamide, codul ATC: J04AD03.

Mecanism de acțiune

Etionamida este bacteriostatic împotriva *M. tuberculosis* la concentrații terapeutice, dar poate fi bactericid la concentrații mai mari.

Etionamida este, de asemenea, activ împotriva *M.kansasii*, *M leprae* și împotriva unor tulpini de *M. avium*-complexe.

Mecanismul exact de acțiune al etionamidei nu a fost pe deplin elucidat, dar se pare că inhibă sinteza peptidelor în organismele sensibile. Rezistența la medicamente se dezvoltă rapid atunci când etionamida este administrată ca monoterapie.

Există date limitate care sugerează că poate exista rezistență încrucișată între etionamidă și tiosemicarbazonă (de exemplu tiacetazonă) ca și izoniazida.

Numele etionamidei este 2-etil-tioizonicotinamidei.

Etionamidei inhibă sinteza acidului micolic în *Mycobacterium* și stimulează reacțiile de oxido-reducere.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Etionamida este aproape complet absorbită după administrarea orală.

Distribuție

După o singură doză de 250 mg de etionamidă administrată de la voluntari sănătoși, C_{max} a fost 2489 ng/ml (30,2%), valoarea corespunzătoare pentru ASC_{0-inf} a fost 9161 ng.hr/ml (23,6%) și pentru ASC_{0-t} 8941 ng.hr/ml (24,2%). Valoarea mediană (interval) T_{max} a etionamidei a fost 0,75 (0,17 – 3,00) ore. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 30%, iar volumul de distribuție a fost raportat la aproximativ 80 litri.

Metabolizare

Etionamida suferă metabolizare extinsă la nivel hepatic în metaboliți activi sau inactivi. Au fost izolați 6 metaboliți: 2-etil-izonotinamida, carbonil-dihidropiridină, tio-carbonil-dihidropiridină, S-carbamoil-dihidropiridină, 2-etil-tio-izo-nicotinamidă și etionamid-sulfoxid.

Etionamid-sulfoxid este metabolitul major și s-a raportat că are activitate antibacteriană.

Eliminare

Aproximativ 1% din doza de etionamidă se excretă nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatic al etionamidei este de aproximativ 2-3 ore.

Farmacocinetica grupelor speciale de populație

Nu sunt disponibile date farmacocinetice nici pentru pacienții cu insuficiență renală, nici pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Efecte carcinogenetice

O dozare biologică pentru o posibilă carcinogenitate, a fost realizată prin administrarea de etionamidă pentru hrana șobolanilor Fischer 344 și șoarecilor B6C3F1. Grupelor de 35 de șobolani și 34, respectiv 35 de șoareci din fiecare sex li s-a administrat etionamidă în doze de 1500 sau 3,00 ppm pentru șobolani, și 1000 sau 2000 ppm pentru șoareci. S-a ajuns la concluzia că, etionamida nu a fost cancerigenă nici la șobolani Fischer 344, nici la șoareci B6C3F1.

Efectul teratogenic

Studiile la animale efectuate cu etionamidă indică faptul că medicamentul are potențialul teratogen la iepuri și șobolani. Dozele de mg/kg utilizate în aceste studii au fost considerabil peste dozele recomandate la om. Nu există studii adecvate și bine controlate la femelele gravide.

Mutagenitate

Etionamida nu s-a dovedit a fi mutagenă, așa cum arată testul Ames pe *Salmonella* și pe micronuclei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Amidon de porumb

Gelatină

Amidonglicolat de sodiu tip A

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Acacia

Talc

Stearat de magneziu

Film

Povidonă K30

Hipromeloză 5 cps

Dioxid de titan (E 171)

Talc

Galben de chinolină (E 104)

Dietilftalat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 blistere Al/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12392/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației-August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019

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