

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

21.09.2021 № 1990

Реєстраційне посвідчення

№ UA/18892/01/01

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або уповноваженим ним представником, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, засвідчений підписом Заявника або уповноваженого ним представника

Заявник, країна:

МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД, Індія
MICRO LABS LIMITED, India

Виробник, країна:

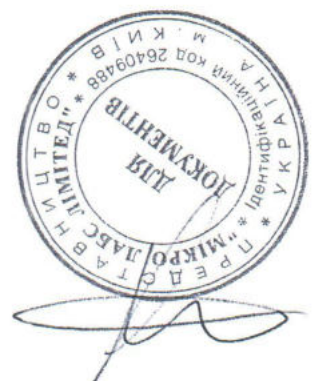
МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД, Індія
MICRO LABS LIMITED, India

Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг
Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets
таблетки, що диспергуються, по 125 мг №100 (10x10) у блістерах



РЕКОМЕНДОВАНО WHO-PQ
КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ця коротка характеристика лікарського засобу фокусується на його застосуванні у рамках прекваліфікації ВООЗ. Рекомендації із застосування базуються на керівних принципах ВООЗ та на інформації суворих регуляторних органів (термін, що підлягає перегляду). Цей препарат може отримувати дозвіл на додаткове або інше застосування від національних регуляторних органів.



1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

[ТВ352 торгова назва]* (Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг)

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, що диспергується, містить 125 мг етіонаміду.
Повний список допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, що диспергуються.
Плоскі, круглі, зі скошеним краєм, таблетки жовтого кольору без покриття з рискою з тисненням "E" над "125" з одного боку і без тиснень на іншому боці.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ**4.1 Терапевтичні показання**

Етіонамід показаний у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами для лікування всіх форм туберкульозу, спричиненого *Mycobacterium tuberculosis*.
Етіонамід застосовують лише як антимікобактеріальний препарат другої лінії, коли антимікобактеріальні препарати першої лінії не підходять через резистентність або токсичність.
Слід розглядати найновіші офіційні настанови щодо лікування туберкульозу, наприклад, рекомендації ВООЗ.

4.2 Спосіб застосування та дози

Оральне застосування.

Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг застосовувати завжди у комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами.
Ізоніазид таблетки по 300 мг бажано ковтати цілими, запиваючи водою або іншими напоями.

Дорослі:

Оптимальна добова доза для дорослих становить 15-20 мг/кг. Звичайна доза становить від 500 мг до 1 г на день, залежно від маси тіла та переносимості. Цю добову дозу можна приймати одноразово або розділити на два прийоми протягом дня для поліпшення переносимості. [Торгове найменування ТВ352] можна приймати під час їжі або між їжею. Прийом їжі може покращити шлунково-кишкову переносимість.

Для оцінки та поліпшення переносимості терапію можна розпочинати у дозі 250 мг на добу з поступовим титруванням до оптимальних доз, які переносить пацієнт. Дози слід збільшувати з кроком по 250 мг протягом декількох днів, поки не буде досягнута повна доза.

Інструкція щодо прийому таблеток для дорослих:

Необхідну кількість Етіонамід таблеток, що диспергуються по 125 мг, слід розчинити приблизно в 50 мл води і проковтнути всю суміш. Суміш (таблетки, дисперговані у воді) слід прийняти протягом 10 хвилин. Потім чашку або склянку, що містила суміш, слід промити невеликою кількістю води і проковтнути вміст, щоб забезпечити введення всієї дози.

*Торгові назви не прекваліфікуються ВООЗ. Це відповідальність, що покладена на національний орган з регулювання лікарських засобів.



Діти:

Оптимальні дози для дітей не встановлені. Однак це не виключає застосування препарату, коли це має вирішальне значення для терапії, тобто коли мікроорганізми безумовно стійкі до первинної терапії і існує системне поширення захворювання або інші ускладнення туберкульозу, що загрожують життю. Рекомендована загальна добова доза для дітей є 15-20 мг /кг, яку можна приймати одноразово або розділити на два прийоми протягом дня для поліпшення переносимості (див. Також розділ 5.2).

Дозування відповідно до вагових діапазонів у дітей до 15 років (кількість таблеток, що диспергуються)

Вага	5-6 кг	7-9 кг	10-15 кг	16-23 кг	24-30 кг	31-34 кг	>35 кг	Звичайна максимальна доза - 1 грам на добу
Кількість таблеток	1	1	2	3	4	4	Доза для дорослих	
Кількість води, яку слід додати	10 мл	10 мл	20 мл	20 мл	40 мл	40 мл	Як для дорослих	

Інструкція щодо прийому таблеток для дітей:

Необхідну кількість Етіонамід таблеток, що диспергуються по 125 мг слід розчинити у невеликому обсязі води відповідно до таблиці вище та ретельно перемішати. Всю суміш (воду та таблетки) слід негайно проковтнути. Потім чашку або склянку, що містила суміш, слід промити невеликою кількістю води і проковтнути вміст, щоб забезпечити введення всієї дози.

Порушення функції печінки і нирок:

Етіонамід майже повністю метаболізується в печінці. Слід уникати його застосування пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки. Немає даних щодо пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості. Етіонамід виводиться нирками дуже мало, немає необхідності коригування дози у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Тривалість терапії

Тривалість протитуберкульозної терапії залежить від обраного режиму, клінічних та рентгенологічних реакцій пацієнта, результатів мазка та посівів та досліджень чутливості ізолятів мікобактерії туберкульозу від пацієнта або підозрюваного джерела захворювання. Якщо терапія переривається, графік лікування слід продовжити до більш пізньої дати завершення залежно, наприклад, від тривалості переривання, часу перериву в терапії (ранній чи пізній) та статусу пацієнта.

Пропущені дози

Коли пропущена доза і це помічено протягом 6 годин, пропущену дозу слід прийняти якомога швидше. Наступну регулярну дозу слід приймати за розкладом. Якщо це помічено пізніше, тоді слід прийняти нормальну дозу у час за розкладом. Не слід приймати подвійну дозу, щоб компенсувати забуті індивідуальні дози.



4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до етіонамід, протіонамід або до будь-якої допоміжної речовини Етіонамід таблеток, що диспергуються по 125 мг.
Важкі порушення функції печінки.

4.4 Спеціальні застереження та запобіжні заходи*Резистентність.*

Застосування етіонамід у монотерапії туберкульозу призводить до швидкого розвитку резистентності. Тому його слід застосовувати тільки у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами або препаратами, вибір яких ґрунтується на результатах тесту на чутливість. Однак терапію можна розпочинати до отримання результатів тестів на чутливість, якщо лікар вважає це доцільним.

Гепатотоксичність.

Під час лікування етіонамідом спостерігалися токсичний гепатит, обструктивна жовтяниця, гострий некроз печінки, а також помірне підвищення рівня печінкових трансаміназ, білірубіну та лужної фосфатази з жовтяницею або без неї. Перед призначенням препарату і потім періодично під час лікування (через кожні 2–4 тижні) слід контролювати активність печінкових трансаміназ у крові. При підвищенні рівня трансаміназ унаслідок прийому етіонамід чи інших протитуберкульозних засобів слід тимчасово припинити прийом препаратів до нормалізації рівня трансаміназ. Потім ці препарати можуть бути повторно застосовані, щоб визначити, який препарат (або препарати) спричиняє гепатотоксичність. У випадку одночасного застосування препарату з піразинамідом необхідний більш частий, ніж зазвичай, контроль функції печінки. У пацієнтів із цукровим діабетом існує підвищений ризик гепатотоксичності.

Неврологічні ефекти.

Відомо про психічні порушення, енцефалопатію, периферичний та зоровий неврити, а також синдром пелагри, що пов'язані із застосуванням етіонамід. У деяких випадках ці симптоми лікуються при застосуванні нікотинамід та піридоксину. Під час застосування етіонамід для попередження розвитку нейротоксичних ефектів призначати піридоксин.

Рівень глюкози крові.

Оскільки лікування етіонамідом пов'язане з гіпоглікемією, слід визначати рівень глюкози в крові до та періодично протягом терапії препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг. У хворих на цукровий діабет існує підвищений ризик виникнення гіпоглікемії.

Гіпотиреоз.

Рекомендується періодично контролювати функцію щитовидної залози з метою виявлення гіпотиреозу, із зобом або без.

Алергічні реакції.

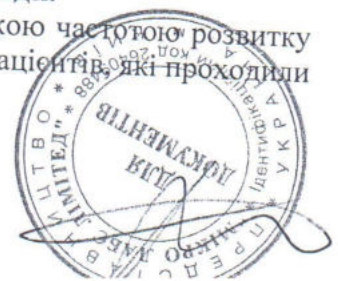
Етіонамід може викликати тяжкі реакції алергічної гіперчутливості з висипом і лихоманкою. В такому разі застосування Етіонамід таблеток, що диспергуються по 125 мг, необхідно припинити.

Порушення зору

Оскільки етіонамід може викликати порушення зору, перед призначенням лікарського засобу Етіонамід таблеток, що диспергуються по 125 мг, і періодично під час лікування слід проводити офтальмоскопію.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Одночасне застосування етіонамід та рифампіцину пов'язане з високою частотою розвитку гепатиту з жовтяницею. У дослідженні гепатит спостерігався у 4,5 % пацієнтів, які проходили



курс лікування рифампіцином та етіонамідом. Смертність у цій підгрупі пацієнтів становила 26 %. Слід уникати сумісного прийому. Якщо вважається, що користь переважає ризику, стан пацієнта слід регулярно контролювати на предмет появи клінічних ознак та симптомів порушення функцій печінки.

При одночасному застосуванні етіонамід тимчасово підвищує концентрацію ізоніазиду. Якщо сумісне застосування вважається необхідним, слід додатково застосовувати піридоксин та слідкувати за побічними ефектами ізоніазиду (периферичний неврит, гепатотоксичність, енцефалопатія).

При одночасному застосуванні етіонаміду та пероральних антидіабетичних засобів підсилюється дія останніх.

При одночасному застосуванні етіонаміду з циклосерином підвищується ризик виникнення нейротоксичних побічних ефектів, в тому числі оборотної пелагроподібної енцефалопатії, що може бути викликано порушеннями метаболізму піридоксину.

Слід уникати одночасного застосування етіонаміду та прийому алкоголю для уникнення психотичних реакцій.

4.6 Вагітність та лактація

Вагітність:

Даних про застосування етіонаміду вагітним жінкам немає або їх обмежена кількість. Деякі дані вказують на підвищення вроджених вад розвитку при застосуванні етіонаміду вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. Розділ 5.3).

Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг не слід застосовувати під час вагітності або жінкам, які можуть завагітніти під час терапії, якщо клінічний стан жінки не вимагає лікування етіонамідом.

Грудне годування

Невідомо, чи етіонамід виділяється в грудне молоко.

Не можна виключати ризик для дитини, що годується груддю.

Потрібно приймати рішення про припинення грудного вигодовування або припинення / утримання від терапії Етіонамід таблетками, що диспергуються по 125 мг, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

У разі годування груддю під час лікування препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг, слід контролювати дитину на наявність побічних ефектів етіонаміду (див. розділ 4.8).

Фертильність

Немає даних про вплив етіонаміду на фертильність.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не було проведено жодних досліджень щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Проте під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механізмами слід враховувати його клінічний стан і профіль побічних ефектів.

4.8 Побічні реакції

Небажані явища, які вважаються принаймні можливо пов'язаними з лікуванням етіонамідом, перелічені нижче за системами органів та абсолютною частотою. Частоти визначаються як дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1 000, <1/100), рідко (> 1/10 000, <1 / 1 000) або дуже рідко (<1/10 000). Крім того, перераховані побічні явища виявлені під час



післяресстраційного застосування після прийому етіонаміду (категорія частоти: „невідомо”). Оскільки це добровільні повідомлення від популяції невідомого розміру, щодо них не можна зробити оцінки частоти. Ці випадки були включені для їх потенційного причинно-наслідкового зв'язку з етіонамідом, беручи до уваги також їх серйозність та кількість повідомлень.

Розлади крові та лімфатичної системи:

Невідомо: тромбоцитопенія.

Метаболізм і порушення харчування:

Невідомо: пелаграподібний синдром, гіпотиреоз, гіпоглікемія.

Психіатричні розлади

Невідомо: психотичні реакції.

Порушення нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення, сонливість, астенія, парестезія

Невідомо: енцефалопатія, периферичний неврит, порушення нюху

Порушення серцево-судинної системи

Невідомо: постуральна гіпотензія.

Шлунково-кишкові розлади

Дуже часто: епігастральний дискомфорт, біль у животі, анорексія, нудота, блювота, діарея

Невідомо: металевий смак і сірчана відрижка, посилене слиновиділення, порушення смаку

Гепатобіліарні порушення

Дуже часто: підвищений рівень сироваткових трансаміназ

Часто: гепатит, жовтяниця.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Невідомо: висип, кропив'янка, вугрі, світлочутливість, стоматит, алопеція, пурпура

Порушення репродуктивної системи та молочних залоз

Невідомо: гінекомастія, порушення менструального циклу, імпотенція

Порушення з боку очей

Невідомо: порушення зору (наприклад диплопія, затуманення зору, неврит зорового нерва)

Розлади слуху

Невідомо: ототоксичність

Загальні розлади та порушення у місці введення

Невідомо: реакція гіперчутливості (висип, лихоманка)

Надання повідомлень про підозрювані побічні реакції на зареєстрований лікарській засіб є важливим. Це дає змогу відстежувати співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Медичних працівників просять повідомляти про підозрювані побічні реакції заявнику та, якщо це доступно, через національну систему повідомлень згідно чинного законодавства.

4.9 Передозування

Випадки тяжкого передозування препарату в літературі не описані.

У разі передозування лікування має бути симптоматичним. Етіонамід не піддається діалізу.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Етіонамід чинить бактеріостатичну дію відносно *M. tuberculosis* у терапевтичних концентраціях, але може бути бактерицидним у більш високих концентраціях. Етіонамід також активний щодо *M. kansasii*, *M. leprae* та деяких штамів *M. avium*-комплексу. Точний механізм дії етіонаміду не з'ясований до кінця, але, схоже, препарат пригнічує синтез



пептидів у сприйнятливих організмах. Резистентність швидко розвивається, якщо етіонамід призначається як монотерапія.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція [Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг]

Характеристики всмоктування [Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг] визначали після введення двох (2) таблеток здоровим добровольцям натще наступним чином:

Фармакокінетична змінна	Середнє арифметичне значення (\pm стандартне відхилення)
Максимальна концентрація (C_{max})	2,669 \pm 1,063 мкг / мл,
Площа під кривою (AUC_{0-}), міра ступеня поглинання	9,027 \pm 1,837 мкг.год / мл
Час досягнення максимальної концентрації (t_{max})	1,13 (0,17 - 3,0) год [#]

#медіана (діапазон)

Фармакокінетика етіонамиду

	Етіонамід
Поглинання	
Абсолютна біодоступність	Майже 100%
Пероральна біодоступність	Майже 100%
Харчовий вплив	Немає відповідного харчового впливу.
Розподіл	
Об'єм розподілу (середній)	Приблизно 94 л
Зв'язування з білками плазми крові <i>in vitro</i>	Прибл. 30%
Розподіл в тканинах	Широко розподіляється в тканинах організму та рідинах із концентрацією у плазмі та в різних органах приблизно однаково. Також поширюється в ЦНС
Метаболізм	
	Обширний печінковий метаболізм на кілька різних метаболітів
Активний метаболіт	Етіонамиду сульфоксид
Виведення	
Загальні дані	Загальне зауваження Етіонамід в основному очищається через
Середній системний кліренс (Cl / F)	від 56 до 72 годин
Термін напіввиведення	1,7-2,1 години
% дози, що виводиться із сечею	Приблизно 1% у незміненому вигляді
% дози, виведеної з фекаліями	Не доступно
Фармакокінетична лінійність	Не доступно
Взаємодії з іншими лікарськими засобами (<i>in vitro</i>)	Не доступно



Особливі популяції	
Порушення функції нирок	Немає доступних фармакокінетичних даних
Порушення функції печінки	Немає доступних фармакокінетичних даних

Діти

Дані щодо фармакокінетики етіонаміду у педіатричних хворих обмежені. Одне дослідження у дітей віком 0–12 років показало, що добова доза 15-20 мг/кг давала значення C_{max} вище цільової концентрації 2,5 мкг/мл у більшості пацієнтів. Ця цільова концентрація базувалася на опублікованому висновку експерта.

Експозиція, як правило, була нижчою у пацієнтів молодшого віку, особливо у віці до 2 років.

5.3 Доклінічні дані з безпеки**Генотоксичність/ канцерогенність**

Етіонамід не виявляв генотоксичного потенціалу *in vitro*.

Етіонамід не був канцерогенним ані у щурів, ані у мишей.

Репродуктивна токсичність

Дослідження етіонаміду на тваринах вказують на те, що препарат має тератогенний потенціал у кроликів та щурів. Дози, використані в цих дослідженнях, значно перевищували дози, рекомендовані для людей.

Інших доклінічних даних, що мають значення для лікаря, крім даних, наведених в інших розділах короткої характеристики лікарського засобу, немає.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ**6.1 Список допоміжних речовин**

Целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремній діоксид колоїдний безводний, повідон, полісорбат, ароматизатор ананасовий, сукралоза та стеарат магнію.

6.2 Несумісність.

Не описано.

6.3 Термін придатності.

36 місяців

6.4 Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30° С.

6.5 Упаковка**Блістерна упаковка**

Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг випускається у прозорих блістерах із ПВХ / ПЕ / ПВДК-Алю на 14 таблеток або на 10 таблеток. По 3 або по 10 блістерів упаковані у картонну коробку.

Упаковка у стріпах

Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг також доступний у плоских Алю-Алю стріпах. Кожна смужка містить 10 таблеток. По 3 або по 10 стріпів упаковані у картонну коробку.

6.6 Особливі вимоги щодо утилізації

Немає особливих вимог



Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг
(Мікро Лабс Лімітед), ТВ352

WHOPAR частина 4

Грудень 2019

Будь-який невикористаний продукт або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог

7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Мікро Лабс Лімітед
№ 31, Рейс Корс Роуд
Бангалор 560 001
Карнатака
Індія
Тел.: +91-80-2237 0451/2237 0457
Факс: +91-80-2237 0463
Email: info@microlabs.in

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВОЗ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ) ТВ352

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

23 липня 2019 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Грудень 2019

Список літератури:

Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis:

https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/

Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition:

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>

Tissue distribution:

Bennett, J., et al (2015). "38 - Antimycobacterial Agents". Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.

[OCLC889211235](#)

Food effect and clearance data:

Auclair B., et al: Pharmacokinetics of Ethionamide Administered under Fasting Conditions or with Orange Juice, Food, or Antacids: Antimicrob Agents Chemother. 2001 Mar; 45(3): 810-814

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC90379/>

Pediatric pharmacokinetics:

Thee S., et al: Pharmacokinetics of Ethionamide in Children: Antimicrob Agents and Chemother, Oct. 2011, p. 4594-4600

<https://aac.asm.org/content/55/10/4594>

Transport and metabolism:



Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг
(Мікро Лабс Лімітед), ТВ352

WHOPAR частина 4

Грудень 2019

Drugbank: Ethionamide
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00609>

All web links last accessed December 2019

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site:
<https://extranet.who.int/prequal/>.



WHO-PQ RECOMMENDED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

This summary of product characteristics focuses on uses of the medicine covered by WHO's Prequalification Team - Medicines. The recommendations for use are based on WHO guidelines and on information from stringent regulatory authorities (term to be revised). The medicine may be authorised for additional or different uses by national medicines regulatory authorities.

1. Name of the medicinal product

[TB352 trade name]*

2. Qualitative and quantitative composition

Each dispersible tablet contains 125 mg ethionamide.

For the list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Dispersible tablet

Yellow-coloured, circular, flat-faced, beveled edge, uncoated tablets debossed with "E" above "125" on one face and plain on the other face.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Ethionamide is indicated in combination with other antituberculosis agents for the treatment of all forms of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

Ethionamide is only indicated as a second-line antimycobacterial drug when resistance to or toxicity from first-line drugs has developed.

Consideration should be given to official treatment guidelines for tuberculosis, e.g. those of the WHO.

4.2 Posology and method of administration

Oral use.

[TB352 trade name] must always been given in combination with other antituberculosis agents.

Adults:

The optimum daily adult dose is 15-20 mg/kg. The usual dose is 500 mg to 1 g daily, depending on body weight and tolerance. This daily dose can be taken either at a single occasion or split up in two doses over the day to improve tolerability. [TB352 trade name] may be taken with food or between meals. Intake with food may improve gastrointestinal tolerability.

In order to assess and improve tolerability, therapy may be initiated at a dose of 250 mg daily with gradual titration to optimal doses, as tolerated by the patient. Doses should be increased by 250 mg increments over a few days until the full dose is reached.

Instructions for mixing the tablets for adults:

The required number of {DotWP-ProductName} should be dispersed in approximately 50 mL water and the entire mixture should be swallowed. The mixture (tablets dispersed in water) should be used within 10 minutes. The cup or glass that contained the mixture should then be rinsed with a small amount of water and the contents swallowed to ensure the entire dose is administered.

Children:

Optimum doses for children have not been established. This, however, does not preclude use of the drug when crucial to therapy, i.e. when the organisms are definitely resistant to primary therapy and there is systemic dissemination of the disease, or other life-threatening complications of tuberculosis. A total daily paediatric dose of 15-20 mg/kg is recommended and can be taken either at a single occasion or split up in two doses over the day to improve tolerability (see also section 5.2).

* Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory agency's responsibility.

Dosing by weight bands for children less than 15 years of age (number of dispersible tablets):

Weight	5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>35 kg	Usual maximum dose is 1 gram/day
Number of tablets	1	1	2	3	4	4	Adult dose	
Amount of water to be added	10 mL	10 mL	20 mL	20 mL	40 mL	40 mL	As for adults	

Instructions for mixing the tablets for children:

The required number of {DotWP-ProductName} should be dispersed in a small volume of water as per the table above, and thoroughly mixed. The entire mixture (water and tablets) should be swallowed immediately. The cup or glass that contained the mixture should then be rinsed with a small amount of water and the contents swallowed to ensure the entire dose is administered.

Hepatic and renal impairment

Ethionamide is almost completely metabolised in the liver. Its use should be avoided in patients with severe hepatic impairment. No data are available for patients with mild to moderate hepatic impairment. Very little ethionamide is excreted renally, and dose adjustments are not expected to be necessary in patients with renal impairment.

Duration of therapy

The duration of antituberculosis therapy depends on the regimen chosen, the patient's clinical and radiographical responses, smear and culture results, and susceptibility studies of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the patient or the suspected source case.

If therapy is interrupted, the treatment schedule should be extended to a later completion date depending, e.g. on the length of the interruption, the time during therapy (early or late) and the patient's status.

Missed doses

When a dose is missed and this is noticed within 6 hours, the missed dose should be taken as soon as possible. The next regular dose should be taken as scheduled. If noticed later, then the normal dose should be taken when it is due. No double dose should be taken to make up for forgotten individual doses.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to ethionamide, protionamide or to any of the excipients of [TB352 trade name].
Severe hepatic impairment.

4.4 Special warnings and precautions for use*Resistance*

The use of ethionamide alone in the treatment of tuberculosis results in rapid development of resistance. It is essential, therefore, to co-administer other suitable antituberculosis drug or drugs, the choice being based on results of susceptibility testing. However, therapy may be initiated prior to receiving the results of susceptibility tests, as deemed appropriate by the health care provider.

Liver toxicity

Toxic hepatitis, obstructive jaundice, acute hepatic necrosis, as well as modest elevations of hepatic transaminase levels, bilirubin and alkaline phosphatase with or without jaundice, have been described during ethionamide treatment. Baseline liver function tests should be performed prior to therapy, and serum transaminases should be monitored every 2-4 weeks during therapy. If transaminase levels exceed five times the ULN, with or without symptoms, or three times the ULN with jaundice and/or hepatitis symptoms, [TB352 trade name] and other potentially hepatotoxic co-administered drugs should be discontinued.

temporarily until the laboratory abnormalities have resolved. These medications may then be reintroduced sequentially to determine which drug (or drugs) is (are) responsible for the hepatotoxicity.

An increased risk of hepatotoxicity has been described in patients with diabetes mellitus.

Neurologic effects

Psychotic disturbances, encephalopathy, peripheral and optic neuritis, as well as a pellagra-like syndrome have been reported with ethionamide. In some cases, these symptoms have improved with nicotinamide and pyridoxine substitution. Therefore, concurrent administration of pyridoxine is recommended to prevent neurotoxic effects of ethionamide.

Blood glucose

Since ethionamide treatment has been associated with hypoglycaemia, blood glucose should be determined prior to and periodically throughout therapy with [TB352 trade name]. Blood glucose control in diabetes mellitus may be more difficult during ethionamide treatment, including an increased risk of hypoglycaemia.

Hypothyroidism

Periodic monitoring of thyroid function is recommended as hypothyroidism, with or without goitre, has been reported with ethionamide therapy.

Allergic reactions

Ethionamide may cause severe allergic hypersensitivity reactions with rash and fever. If this occurs, [TB352 trade name] must be discontinued.

Visual disturbances

Since ethionamide may cause visual disturbances, ophthalmoscopy is recommended before and periodically during therapy with [TB352 trade name].

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Co-administration of ethionamide and rifampicin has been associated with a high frequency of hepatitis with jaundice. In one study, hepatitis occurred in 4.5% of patients co-treated with rifampicin and ethionamide. The mortality in this subset of patients was 26%. Co-administration should be avoided unless the benefits are considered to outweigh the risks, and if so, the patient should be regularly monitored for liver function test abnormalities, as well as clinical signs and symptoms of liver dysfunction.

Co-administration of ethionamide and isoniazid increased the serum concentration of the latter in both rapid and slow acetylators. If co-administration is deemed necessary supplemental pyridoxine should be given; also monitor for adverse effects of isoniazid (peripheral neuritis, hepatotoxicity, encephalopathy).

A reversible pellagra-like encephalopathy has occurred when ethionamide and cycloserine were co-administered. This may have been caused by disturbances in pyridoxine metabolism.

Excessive use of ethanol during ethionamide therapy has been reported to precipitate a psychotic reaction and should thus be avoided.

4.6 Fertility, pregnancy and breastfeeding

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of ethionamide in pregnant women. Some data indicate an excess of congenital malformations when ethionamide is given to pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

[TB352 trade name] should not be used during pregnancy or by woman who are likely to become pregnant during therapy unless the clinical condition of the woman requires treatment with ethionamide.

Breast-feeding

It is not known whether ethionamide is excreted into human milk.

A risk to the suckling child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from [TB352 trade name] therapy, taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

In case of breast-feeding during treatment with [TB352 trade name], the baby should be monitored for side effects of ethionamide (see section 4.8).

Fertility

No data on the effect of ethionamide on fertility are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse reaction profile of [TB352 trade name] should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Adverse events considered to be at least possibly related to treatment with ethionamide are listed below by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) or very rare ($\leq 1/10\ 000$). In addition, adverse events identified during post-approval use of ethionamide are listed (frequency category: 'not known'). Since they are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. These events have been included for their potential causal connection to ethionamide, taking also into account their seriousness and the number of reports.

Blood and lymphatic system disorders

Not known: thrombocytopenia.

Metabolism and nutrition disorders

Not known: pellagra-like syndrome, hypothyroidism, hypoglycaemia.

Psychiatric disorders

Not known: psychotic reactions.

Nervous system disorders

Common: headache, dizziness, drowsiness, asthenia, paresthaesia

Not known: encephalopathy, peripheral neuritis, olfactory disturbance

Cardiovascular disorders

Not known: postural hypotension.

Gastrointestinal disorders

Very common: epigastric discomfort, abdominal pain, anorexia, nausea, vomiting, diarrhoea

Not known: metallic taste and sulphurous belching, increased salivation, taste disorders

Hepatobiliary disorders

Very common: elevated serum transaminases

Common: hepatitis, jaundice.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Not known: rash, urticaria, acne, photosensitivity, stomatitis, alopecia, purpura

Reproductive system and breast disorders

Not known: gynaecomastia, menstrual disturbance, impotence

Eye disorders

Not known: visual disturbances (e.g. diplopia, blurred vision, optic neuritis)

Ear disorders

Not known: ototoxicity

General disorders and administration site conditions

Not known: hypersensitivity reaction (rash, fever)

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Health care professionals are asked to report any suspected adverse reactions to the marketing authorisation holder, or, if available, via the national reporting system.

4.9 Overdose

Cases of severe over-dosage have not been described in the literature. In case of overdose, treatment should be symptomatic. Ethionamide is not dialyzable.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Ethionamide is bacteriostatic against *M. tuberculosis* at therapeutic concentrations but may be bactericidal at higher concentrations. Ethionamide is also active against *M. kansasii*, *M. leprae* and some strains of *M. avium*-complex. The exact mechanism of action of ethionamide has not been fully elucidated, but the drug appears to inhibit peptide synthesis in susceptible organisms. Drug resistance develops rapidly when ethionamide is given as monotherapy.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption of [TB352 trade name]

The absorption characteristics of [TB352 trade name] have been determined after administration of two (2) tablets in healthy volunteers in the fasted state as follows:

Pharmacokinetic variable	Arithmetic mean value (± standard deviation)
Maximum concentration (C _{max})	2.669 ± 1.063 µg/mL
Area under the curve (AUC ₀₋), a measure of the extent of absorption	9.027 ± 1.837 µg.h/mL
Time to attain maximum concentration (t _{max})	1.13 (0.17 – 3.0) h [#]

median (range)

Pharmacokinetics of Ethionamide

	Ethionamide
Absorption	
Absolute bioavailability	Almost 100%
Oral Bioavailability	Almost 100%
Food effect	No relevant food effect.
Distribution	

Volume of distribution (mean)	Approximately 94 L
Plasma protein binding <i>in vitro</i>	Approximately 30%
Tissue distribution	Widely distributed into body tissues and fluids with concentrations in plasma and various organs being approximately equal. Also distributed to CNS
Metabolism	
	Extensive hepatic metabolism into several different metabolites
Active metabolite	Ethionamide sulfoxide
Elimination	
General note	Ethionamide is mainly cleared through the liver
Mean systemic clearance (Cl/F)	56 to 72 hours
Terminal half life	1.7 to 2.1 hours
% of dose excreted in urine	Approximately 1% unchanged
% of dose excreted in faeces	Not available
Pharmacokinetic linearity	Not available
Drug interactions (<i>in vitro</i>)	Not available
Special populations	
Renal impairment	No pharmacokinetic data available
Hepatic impairment	No pharmacokinetic data available

Children

Data on the pharmacokinetics of ethionamide in paediatric patients are scarce. One study in children aged 0-12 years showed that a daily dose of 15-20 mg/kg yielded C_{max} values above a target concentration of 2.5 µg/mL in the majority of patients. This target concentration was based on published expert opinion. Exposures tended to be lower in younger patients, particularly in those < 2 years of age.

5.3 Preclinical safety dataGenotoxicity/carcinogenicity

Ethionamide did not exhibit a genotoxic potential *in vitro*.

Ethionamide was not carcinogenic in either rats or mice.

Reproductive toxicity

Animal studies conducted with ethionamide indicate that the drug has a teratogenic potential in rabbits and rats. The doses used in these studies were considerably in excess of those recommended in humans.

There are no other preclinical data of relevance to the prescriber in addition to those summarized in other sections of the summary of product characteristics.

6. Pharmaceutical particulars**6.1 List of excipients**

Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, povidone, polysorbate, pineapple flavour, sucralose and magnesium stearate.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life
36 months

6.4 Special precautions for storage
Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

Blister pack
[TB352 trade name] is available in clear PVC/PE/PVdC-Alu blisters of 14 tablets or 10 tablets. Such 3 or 10 blisters are packed in a carton.

Strip pack
[TB352 trade name] is also available in plain Alu-Alu strips. Each strip contains 10 tablets. Such 3 or 10 strips are packed in a carton.

6.6 Instructions for use and handling and disposal

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

7. Supplier

Micro Labs Limited
31, Race Course Road
Bangalore 560 001
Karnataka
India
Tel: +91-80-2237 0451 / 2237 0457
Fax: +91 -80-2237 0463
Email: info@microlabs.in

8. WHO reference number (WHO prequalification programme)
TB352

9. Date of prequalification
23 July 2019

10. Date of revision of the text
December 2019

References:

Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis:

https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/

Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition:

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>

Tissue distribution:

Bennett, J., et al (2015). "38 - Antimycobacterial Agents". Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.

OCLC889211235

Food effect and clearance data:

Auclair B., et al: Pharmacokinetics of Ethionamide Administered under Fasting Conditions or with Orange Juice, Food, or Antacids: Antimicrob Agents Chemother. 2001 Mar; 45(3): 810-814
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC90379/>

Pediatric pharmacokinetics:

Thee S., et al: Pharmacokinetics of Ethionamide in Children: Antimicrob Agents and Chemother, Oct. 2011, p. 4594-4600
<https://aac.asm.org/content/55/10/4594>

Transport and metabolism:

Drugbank: Ethionamide

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00609>

All web links last accessed December 2019

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site:
<https://extranet.who.int/prequal/>.