

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.09.2020 № 2000
Ресстраційне посвідчення
UA/18264/01/01

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника. (Коротка характеристика лікарського засобу).

Заявник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Етіонамід Таблетки, Що Диспергуються 125 мг

Ethionamide Dispersible Tablets 125 mg

таблетки, що диспергуються по 125 мг № 100 (10×10) у стрипах



Етіонамід таблетки, що
диспергуються 125 мг
(Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед),
ТВ333

Частина 4 WHO PAR
(Звіт ВООЗ з оцінки
препарату)

Жовтень 2017
Розділ 6 оновлено: квітень 2020
року

Коротка характеристика лікарського засобу



1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг¹

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка містить 125 мг етіонаміду.

Допоміжні речовини з відомим ефектом: кожна таблетка містить 4 мг аспартаму.

Для повного переліку допоміжних речовин див. розділ 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, що диспергуються.

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг – круглі, двоопуклі, таблетки без покриття, жовтого кольору, що мають ангулярну лінію розлому з одного боку та гладенькі з іншого.

Таблетки не слід ділити.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг застосовують у складі комбінованої терапії з іншими протитуберкульозними засобами для лікування будь-яких форм туберкульозу, спричинених *Mycobacterium tuberculosis*.

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг застосовують тільки як антимікобактеріальний препарат другого ряду, коли розвинулася резистентність або токсичність від застосування препаратів першого ряду.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо лікування туберкульозу, наприклад, рекомендації ВООЗ: Керівництво з лікування туберкульозу, 4 видання:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf, а також

Рекомендації національних програм з туберкульозу щодо лікування туберкульозу у дітей, друге видання:

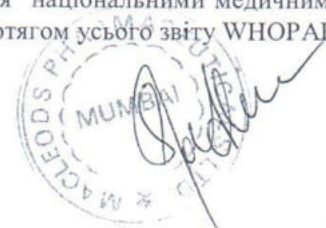
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>

4.2 Дозування та спосіб застосування

Пероральне застосування.

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг, застосовувати необхідно лише у комбінації з іншими протитуберкульозними лікарськими засобами.

¹ Торгова назва не є предметом прекваліфікації ВООЗ. Назва затверджується національними медичними регуляторними органами (НМРО). Назва лікарського засобу, що згадується протягом усього звіту WHO PAR, наводиться у якості прикладу.



Необхідну кількість препарату Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг, потрібно розчинити у близько 50 мл води та проковтнути дану суміш. Суміш (таблетки, розчинені у воді) потрібно прийняти протягом 10 хвилин. Після цього слід негайно прийняти додатковий об'єм води.

Оптимальна добова доза для дорослих становить 15-20 мг/кг. Звичайна доза становить від 500 мг до 1 г на добу, залежно від маси тіла та переносимості. Добову дозу можна прийняти за один прийом або розділити на дві дози протягом дня для підвищення переносимості. Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг можна приймати разом з їжею або між прийомами їжі. Прийом з їжею може покращити шлунково-кишкову переносимість.

Для оцінки та поліпшення переносимості терапію можна розпочати в дозі 250 мг щодня з поступовим підвищенням до оптимальних доз, що переносяться пацієнтом. Дози слід збільшувати з кроком у 250 мг протягом декількох днів до досягнення повної дози.

Діти

Оптимальне дозування для дітей не встановлено. Однак, це не перешкоджає застосуванню препарату, коли він має вирішальне значення для лікування, тобто коли мікроорганізми безумовно стійкі до первинної терапії та спостерігається системне розповсюдження туберкульозу або інші небезпечні для життя ускладнення захворювання. Рекомендована загальна добова доза для дітей становить 15-20 мг/кг, яку можна прийняти за один прийом або розділити на два прийоми протягом дня для покращення переносимості (див. розділ 5.2).

Порушення функцій нирок та печінки:

Етіонамід майже повністю метаболізується в печінці. Слід уникати його застосування у пацієнтів з важким порушенням функції печінки. Дані про застосування у пацієнтів із легким та помірним порушенням функцій печінки відсутні. Нирками виводиться дуже мала кількість етіонаміду, тому коригування дози пацієнтам з порушенням функції нирок не потрібне.

Тривалість лікування:

Тривалість протитуберкульозної терапії залежить від обраної схеми лікування, клінічних та рентгенографічних даних пацієнта, результатів мазка та культури, а також досліджень сприйнятливості ізолятів *Mycobacterium tuberculosis* від пацієнта чи підозрюваного джерела.

Якщо терапія перервана, схему лікування слід продовжити з відтермінуванням дати закінчення лікування залежно від тривалості перерви, стадії лікування, на якій відбулась перерва (рання чи пізня) та стану пацієнта.

У разі пропуску прийому дози, якщо це було виявлено не пізніше ніж через 6 годин, пропущену дозу слід прийняти якомога швидше. Наступну дозу слід приймати, як звичайно, згідно з режимом лікування. Якщо пропуск дози було виявлено пізніше, тоді слід прийняти наступну дозу згідно зі встановленим режимом лікування. Не слід приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу.



4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до етіонаміду/протіонаміду або до будь-якого допоміжного компоненту препарату.

Тяжке порушення функції печінки.

4.4 Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні

Резистентність

Застосування етіонаміду в якості монотерапії для лікування туберкульозу призводить до швидкого розвитку резистентності. Тому важливо застосовувати препарат разом з іншими протитуберкульозними препаратами чи препаратами, вибір яких базується на результатах тестів на чутливість бактерій. Однак, лікування можна розпочати до отримання результатів тестів на чутливість, якщо лікар вважає таку міру необхідною.

Токсичний вплив на печінку:

Під час лікування етіонамідом були описані наступні симптоми: токсичний гепатит, обструктивна жовтяниця, гострий некротичний гепатит, а також помірне підвищення рівня печінкових трансамінази, білірубіну та лужної фосфатази з жовтяницею або без неї. Перед початком терапії слід проводити базові тести для оцінки функції печінки, та контролювати трансамінази в сироватці крові кожні 2-4 тижні під час терапії. Якщо рівень трансаміназ у п'ять разів перевищує ВМН (Верхню межу норми) з симптомами або без них, або втричі перевищує ВМН з наявністю жовтяниці та/або гепатиту, Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг та інші потенційно гепатотоксичні препарати, слід тимчасово припинити, поки лабораторні показники не нормалізуються. Потім ці лікарські засоби можуть бути повторно введені, щоб визначити, який препарат (або препарати) призвів (призвели) до гепатотоксичності.

У пацієнтів із цукровим діабетом описано підвищений ризик гепатотоксичності.

Нервові порушення

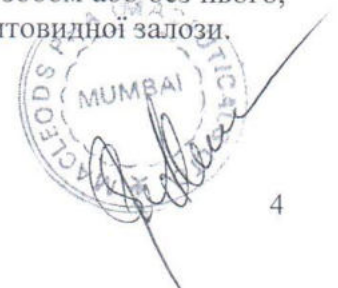
Повідомлялося про психічні порушення, енцефалопатію, периферичний та оптичний неврит, а також пелагроподібний синдром при застосуванні етіонаміду. У деяких випадках ці симптоми покращилися при застосуванні таких засобів, як нікотинамід та піридоксин. Тому для запобігання нейротоксичних ефектів етіонаміду рекомендується супутнє призначення піридоксину.

Глюкоза крові

Оскільки лікування етіонамідом було пов'язане з гіпоглікемією, слід визначати рівень глюкози в крові до та періодично протягом лікування препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг. Оскільки існує підвищений ризик розвитку гіпоглікемії, контроль рівня глюкози в крові при цукровому діабеті під час лікування етіонамідом ускладнюється.

Гіпотиреоз

Оскільки під час терапії етіонамідом повідомлялося про гіпотиреоз із зобом або без нього, рекомендується проводити періодичне спостереження за функцією щитовидної залози.



Алергічні реакції

Етіонамід може викликати важкі реакції гіперчутливості з висипом і лихоманкою. Якщо це сталося, необхідно відмінити таблетки Етіонамід 125 мг, що диспергуються в ротовій порожнині.

Порушення зору

Оскільки етіонамід може викликати порушення зору, рекомендується проводити офтальмоскопію перед та періодично під час лікування препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Одночасне застосування етіонаміду та рифампіцину було пов'язане з високою частотою випадків гепатиту з жовтяницею. В одному дослідженні гепатит спостерігався у 4,5% пацієнтів, які проходили курс лікування рифампіцином та етіонамідом. Смертність у цій підгрупі пацієнтів становила 26%. Слід уникати спільного прийому, якщо не вважається, що користь переважає ризики, і якщо це так, пацієнта слід регулярно контролювати на предмет порушення функції печінки, а також на клінічні ознаки та симптоми порушення функції печінки.

Одночасне застосування етіонаміду та ізоніазиду збільшувало їх сироваткову концентрацію як у швидких, так і у повільних ацетиляторів. Якщо одночасне застосування є необхідним, слід призначати додатково піридоксин, а також слідкувати за несприятливими ефектами ізоніазиду (периферичний неврит, гепатотоксичність, енцефалопатія).

Оборотна пелагроподібна енцефалопатія спостерігалась при одночасному застосуванні етіонаміду та циклосерину. Це може бути викликано порушеннями метаболізму піридоксину.

Повідомлялося, що надмірне використання етанолу під час терапії етіонамідом спричиняє психотичну реакцію, і тому слід уникати такої комбінації.

4.6 Вагітність і лактація

Вагітність

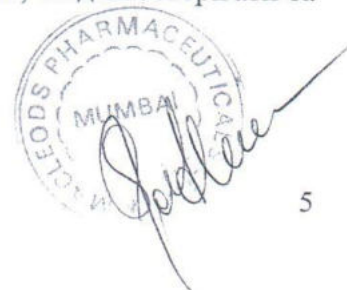
Доведено, що етіонамід має тератогенний потенціал у кроликів та щурів (див. розділ 5.3). Деякі дані свідчать про збільшення кількості вроджених вад розвитку, коли етіонамід застосовували вагітним жінкам. Тому етіонамід не слід застосовувати вагітним жінкам або тим, хто може завагітніти під час терапії, якщо тільки користь не переважає ризик.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи виділяється етіонамід в молоко людини. У разі годування груддю під час лікування препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг, слід спостерігати за розвитком побічних ефектів етіонаміду у дитини (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 проводилось ніяких досліджень впливу на здатність керувати автотранспортом або управляти іншими механізмами. Тим не менш, оцінюючи здатність пацієнта керувати автотранспортом або управляти іншими механізмами, слід враховувати його клінічний стан та профіль побічних реакцій препарату Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг.

4.8 Побічні реакції

Побічні реакції, які вважаються, як мінімум потенційно пов'язаними з етіонамідом перераховані нижче за системами тіла, класами органів та абсолютною частотою. Частота визначається як дуже поширені ($\geq 1 / 10$), поширені ($\geq 1 / 100, < 1 / 10$), нечасті ($\geq 1 / 1000, < 1 / 100$), рідкісні ($\geq 1 / 10000, < 1 / 1000$) або дуже рідкісні ($\leq 1 / 10000$). Крім того, перераховані також побічні реакції були виявлені у період післяреєстраційного застосування препарату етіонамід (категорія частоти: "невідомо"). Оскільки про них повідомляється добровільно від популяції невідомого розміру, оцінку частоти неможливо зробити. Ці реакції були включені через їх потенційний причинний зв'язок з етіонамідом, беручи до уваги їх серйозність та кількість повідомлень.

З боку крові та лімфатичної системи

Невідомо: тромбоцитопенія.

Порушення з боку обміну речовин та травлення:

Невідомо: пелагроподібний синдром, гіпотиреоз, гіпоглікемія.

Психічні розлади:

Невідомо: психотичні реакції.

З боку нервової системи:

Поширені: головний біль, запаморочення, сонливість, астенія, парестезія.

Невідомо: енцефалопатія, периферичний неврит, розлади органів чуття.

З боку серцево-судинної системи:

Невідомо: ортостатична гіпотензія.

З боку шлунково-кишкового тракту:

Дуже поширені: епігастральний дискомфорт, біль у животі, анорексія, нудота, блювання, діарея.

Невідомо: металевий смак і відрижка сіркою, посилене слиновиділення, порушення смаку.

Гепатобіліарні розлади:

Дуже поширені: підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові.

Поширені: гепатит, жовтяниця.



З боку шкіри та слизових оболонок:

Невідомо: висип, кропив'янка, вугрі, світлочутливість, стоматит, алопеція, геморагічний висип.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

Невідомо: гінекомастія, менструальні розлади, імпотенція.

Розлади зору:

Невідомо: порушення зору (наприклад, двоїння в очах, помутніння зору, неврит зорового нерва).

Розлади слуху:

Невідомо: ототоксичність.

Загальні розлади та розлади в місці введення:

Невідомо: реакції гіперчутливості (висип, лихоманка).

4.9 Передозування.

Випадки сильного передозування не описані в літературі. У разі передозування лікування має бути симптоматичним. Етіонамід не піддається діалізу.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.

5.1 Фармакодинамічні властивості

Етіонамід є бактериостатичним щодо *M. tuberculosis* у терапевтичних концентраціях, але може бути бактерицидним у більш високих концентраціях. Етіонамід також активний проти *M. kansasii*, *M. leprae* та деяких штамів *M. avium-complex*. Точний механізм дії етіонаміду до кінця не з'ясований, але, вважається, що препарат інгібує синтез пептидів у чутливих організмах. Якщо етіонамід призначають як монотерапію, до лікарського засобу швидко розвивається лікарська резистентність.

5.2 Фармакокінетичні властивості

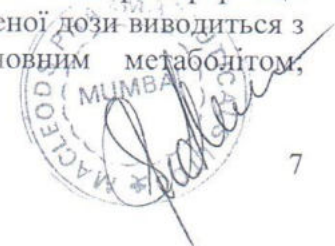
Абсорбція

Етіонамід майже повністю всмоктується внаслідок перорального застосування.

Після одноразового введення препарату Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг, у здорових добровольців середнє значення (\pm SD) C_{\max} етіонаміду становило 3,584 мкг/мл (\pm 1,002), відповіднє значення для AUC_{0-t} становило 9,121 мкг/год/мл (\pm 2,005), а середнє значення (\pm SD) t_{\max} етіонаміду становило 0,46 (\pm 0,17) годин.

Розподіл та виведення

Зв'язування етіонаміду з білками плазми крові становить приблизно 30%, а обсяг розподілу – близько 80 літрів. Етіонамід піддається обширній печінковій біотрансформації на декілька різних метаболітів, при цьому лише приблизно 1% введеної дози виводиться з сечею в незміненому вигляді. Етіонамід-сульфоксид є основним метаболітом;



повідомлялось про його антибактеріальну активність. Період напіввиведення етіонаміду з плазми становить 2-3 години.

Окремі групи пацієнтів

Порушення функцій нирок/печінки: Фармакокінетичні дані не доступні ні для пацієнтів з порушенням функції нирок, ні для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки (див. розділ 4.2).

Діти

Дані про фармакокінетику етіонаміду у педіатричних пацієнтів обмежені. Одне дослідження у дітей віком 0-12 років показало, що добова доза 15-20 мг/кг призводила до значення C_{max} вище цільової концентрації 2,5 мкг/мл у більшості пацієнтів. Ця цільова концентрація ґрунтувалась на опублікованому експертному висновку. Експозиція, як правило, була нижчою у молодших пацієнтів, особливо у дітей віком до 2 років.

5.3 Доклінічні дані безпеки

Канцерогенні ефекти

Біологічний аналіз на можливу канцерогенність проводили шляхом введення етіонаміду в корм щурам Fischer 344 та мишам B6C3F1. Групам з 35 щурів та 34 або 35 мишей кожної статі вводили етіонамід або 1,500 або 3,000 ppm для щурів, або 1,000 або 2,000 ppm для мишей. Зроблено висновок, що в умовах цього біологічного аналізу етіонамід не показав канцерогенного ефекту ні у щурів Fischer 344, ні у мишей B6C3F1.

Тератогенний вплив

Дослідження на тваринах, проведені з етіонамідом, свідчать про те, що препарат має тератогенний потенціал у кроликів та щурів. Дози, використані в цих дослідженнях у розрахунку мг/кг, значно перевищували дози, рекомендовані людям. Не існує адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок.

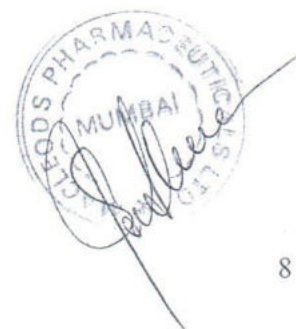
Мутагенний вплив

Мутагенного ефекту етіонаміду не виявлено, як показав тест на Ames Salmonella та тест на визначення мікроядер.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

аспартам
кремнію діоксид колоїдний
крохмаль кукурудзяний
кросповідон
гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена
магнію стеарат
ментол
целюлоза мікрокристалічна
ароматизатор м'ята
повідон
натрію хлорид



Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ333

Частина 4 WHO PAR (Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Жовтень 2017
Розділ 6 оновлено: квітень 2020 року

сукралоза

6.2 Несумісність

Не застосовно

6.3 Термін придатності

48 місяців

6.4 Особливі заходи безпеки при зберіганні

Зберігати при температурі нижче 30 °C у сухому місці. Зберігати у захищеному від світла місці. Зберігати в оригінальній упаковці.

6.5 Тип та вміст упаковки

Стрипи Alu / Alu:

Розміри упаковки: По 6 таблеток у стрипі. По 5 стрипів у картонній упаковці (6x5 таблеток).

Розміри упаковки: По 10 таблеток у стрипі. По 10 стрипів у картонній упаковці (10x10 таблеток).

6.6 Інструкція по застосуванню, поводженню та утилізації

Особливих вимог немає.

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

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

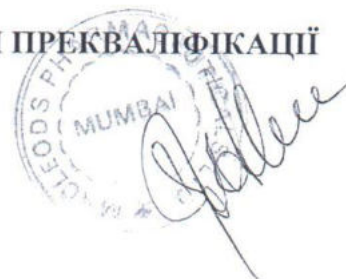
Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед
304, Атланта Аркаде,
Марол Чарч Род,
Андхері (Іст),
Мумбай – 400 059
Індія
Телефон: +91-22-66762800
Факс: +91-22-28216599

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВООЗ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ)

ТВ333

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ/ ПОДОВЖЕННЯ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

30 Травня 2017 року



Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ333

Частина 4 WHO PAR (Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Жовтень 2017
Розділ 6 оновлено: квітень 2020 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Жовтень 2017 року
Розділ 6 оновлено в Серпні 2018 року
Розділ 6 оновлено в Лютому 2019 року
Розділ 6 оновлено в Квітні 2020 року

ПОСИЛАННЯ

Цей документ базується на інформації, доступній у таких джерелах:

Загальні:

Рекомендації ВООЗ з лікування Туберкульозу:
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf

Рекомендації ВООЗ з національної програми лікування туберкульозу у дітей, друге видання: (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>)

Dollery C Sir, editor. Therapeutic Drugs. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999

Trecator SPC, Pfizer. Доступно за посиланням:
<http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=473>

Thomson Micromedex Healthcare Series:
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/311exda2gILCJ7/ND_PG/PRIH/CS/4CA33C/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DB4817/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/1271/ContentSetId/31/SearchTerm/ethionamide%20/SearchOption/BeginWith

Розділ 5.2.

Thee S, et al. Antimicrob. Agents Chemother 2011;55: 4594-4600



152

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ _____
Ресстраційне посвідчення

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики» (Листок-вкладиш: інформація для пацієнта)

Заявник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Етіонамід Таблетки, Що Диспергуються 125 мг

Ethionamide Dispersible Tablets 125 mg

таблетки, що диспергуються по 125 мг № 100 (10×10) у стрипах



PATIENT INFORMATION LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets¹

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your health care provider.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your health care provider. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

What is in this leaflet:

1. What Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets is and what it is used for
2. What you need to know before you take Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets
3. How to take Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets
4. Possible side effects
5. How to store Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets
6. Contents of the pack and other information

1. WHAT ETHIONAMIDE 125 MG DISPERSIBLE TABLETS IS AND WHAT IT IS USED FOR

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

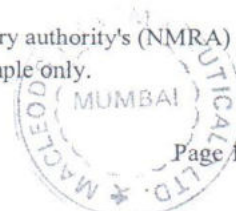
Ethionamide is only used as a second line antimycobacterial drug when resistance to or toxicity from first-line drugs has developed.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU TAKE ETHIONAMIDE 125 MG DISPERSIBLE TABLETS

Do not take Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets:

- if you are hypersensitive (allergic) to ethionamide, to protonamide or any of the other ingredients of Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets (see section 6. What Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets contains),
- if you have severe liver disease.

¹Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory authority's (NMRA) responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.



Warnings and precautions:

Always take Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets together with other antituberculosis drugs that your health care provider prescribes you.

If you develop clinical symptoms suggesting an injury of the liver, such as loss of appetite, nausea, jaundice (yellowing of the skin and eye white), dark urine, discoloured stools, pain and tenderness in the upper right abdomen, tell your health care provider immediately.

If you develop any problems with your eyes (such as eye pain, blurred vision, colour blindness or trouble seeing), numbness, tingling or pain in your hands or feet, unusual bruising or bleeding, personality changes such as depression, confusion or aggression, or swollen breasts (in men), tell your health care provider immediately.

If you experience rash or fever (possible signs of an allergic reaction), tell your health care provider immediately.

Your health care provider will regularly monitor your blood sugar, your thyroid function and your visual acuity throughout therapy with Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets because ethionamide may lead to alterations (see "Undesirable effects").

Your health care provider may prescribe a certain vitamin, called pyridoxine, for you to be taken concomitantly with Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets. This medicine may reduce the risk of developing nerve damage (see also section 3 below).

It is important that your health care provider knows about all your symptoms even when you think they are not related to tuberculosis infection.

Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets contains aspartame, a source of phenylalanine which may be harmful for people with phenylketonuria.

Other medicines and Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets

Please tell your health care provider if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without prescription. These may affect the action of Ethionamide 125 mg Tablets, or Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets may affect their action.

Ethionamide may interact with isoniazid and rifampicin and may make side effects worse. Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets should not be taken with large amounts of alcohol.

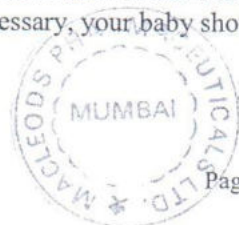
Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets with food and drink

Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets may be taken with food or between meals. Intake with food may reduce gastrointestinal side effects.

Pregnancy and breast-feeding

You should avoid becoming pregnant while on treatment with Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets. If you become pregnant, or are planning to become pregnant, you must contact your health care provider to discuss the potential benefits and risks of your tuberculosis therapy to you and your child.

It is not known whether ethionamide is excreted into human milk. If continuation of breast-feeding during Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets treatment is deemed necessary, your baby should be closely monitored for side effects of ethionamide (see section 4.8).



Driving and using machines

Ethionamide may cause side effects such as drowsiness or headache, that can impair your ability to drive and to use machines.

Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets contains aspartame, a source of phenylalanine, which may be harmful to patients with phenylketonuria.

3. HOW TO TAKE ETHIONAMIDE 125 MG DISPERSIBLE TABLETS

Always take Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets exactly as your health care provider told you. You should check with your health care provider if you are not sure.

Your health care provider will assign the dose of Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets appropriate for you. The following information includes only the average doses of this medicine. If your prescribed dose is different, do not change it unless your health care provider tells you to do so.

The required number of Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets 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. An additional volume of water should then be consumed immediately.

Adults:

For adults the usual daily dose is four to eight tablets (500 mg to 1 g daily), depending on body weight and tolerance. The daily dose can be taken either at a single occasion or split up in two doses over the day to improve tolerability. Your health care provider may instruct you to take two tablets on the first day and then gradually increase the dose over a number of days, until you reach the target dose. Other tablets containing higher amounts for treatment are available.

Children:

For children the dose must be determined by the health care provider that prescribes the drug. Doses of 15-20 mg/kg of body weight per day have been recommended. The dose can be taken either at a single occasion or split up in two doses over the day to improve tolerability.

If you have severe liver disease you must not take ethionamide (see "Do not take Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets").

No dose adjustment is necessary if you have a kidney disease.

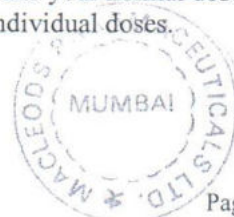
Your health care provider will ask you to take pyridoxine (vitamin B6), while taking Ethionamide 125 mg Tablets. This medicine may reduce your risk of developing nerve damage. Suggested dose for adults is 100 mg and children should receive a dose proportionate to their weight (1-2 mg/kg/day, with a usual range of 10-50 mg/day).

If you take more Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets than you should

If you have taken too many tablets or if someone accidentally swallows some, there is no immediate danger. However, you should contact your health care provider or the nearest hospital emergency department for further advice.

If you forget to take Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets

If you accidentally miss a dose and notice within 6 hours take the missed dose as soon as possible. Take the next regular dose as scheduled. If you notice later, then simply take your normal dose when the next one is due. Do not take a double dose to make up for forgotten individual doses.



If you stop taking Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets

Keep taking the medicine for as long as your health care provider has told you, even if you are feeling better. If you stop the medicine too soon, your infection may not be completely cured. You should not stop treatment unless your health care provider tells you to.

If you have any further questions on the use of this product, ask your health care provider.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets can cause side effects, although not everybody gets them. When treating tuberculosis, it is not always possible to differentiate between unwanted effects caused by Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets, or those caused by any other medicines you may be taking at the same time.

For this reason, it is important that you inform your health care provider of any change in your health.

The *most commonly* reported side effects (greater than 1 in 10 patients treated) are stomach discomfort, abdominal pain, loss of appetite, vomiting, diarrhoea, and nausea. The frequency depends on the dose and duration of therapy.

Furthermore, increased liver enzymes measured in the blood (serum transaminases) have been reported very commonly.

Other *common* side effects (greater than 1 in every 100 patients treated) are headache, dizziness, drowsiness, general weakness, feeling of pins and needles (paraesthesia), inflammation of the liver (hepatitis) and yellowing of the skin.

The following side effects have been reported in patients treated with ethionamide. However, frequency estimates for these effects are not available:

Decrease of platelets (blood cells important for blood clotting), metallic taste and sulphurous belching, increased salivation, taste disorders, a so called Pellagra-like syndrome (a condition presenting with diarrhoea, skin inflammation and impaired brain function, caused by a lack of niacin, a certain vitamin), thyroid underfunction, raised sugar in the blood, psychotic reactions (hallucinations, abnormal thinking, personality changes), low blood pressure (especially after standing up), altered brain function and/or structure (encephalopathy), tingling in the limbs, altered sense of smell, rash (red, raised or itchy), urticaria, acne, sensitivity to light (photosensitivity), inflammation of mucous lining (cheeks, gums, tongue, lips, throat), hair loss, red or purple discolouration on the skin (purpura), breast enlargement in male patients, menstrual disturbance, impotence, visual disturbance (blurred or double vision, complete or partial loss of vision), damage to the ear (e.g. dizziness, hearing loss, tinnitus), rash and fever.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your health care provider as soon as possible.

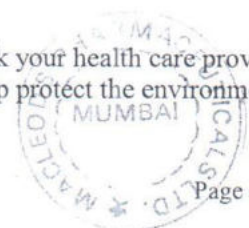
5. HOW TO STORE ETHIONAMIDE 125 MG DISPERSIBLE TABLETS

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Store below 30°C in dry place. Protect from light. Store in original container.

Do not use Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets after the expiry date which is stated on the label after {EXP}. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your health care provider how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment



6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION

What Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets contains

The active ingredient is 125 mg ethionamide.

The other ingredients are: Aspartame, colloidal anhydrous silica, corn starch, crospovidone, low substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, menthol, microcrystalline cellulose, peppermint flavour, povidone, sodium chloride and sucralose.

What Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets looks like and contents of the pack

Yellow coloured, circular, biconvex, uncoated tablets having angular break line on one side and plain surface on the other side.

Alu/Alu strip packs:

Pack sizes: Strips of 6 tablets. Such 5 strips are kept packed in a carton (6x5 tablets)

Pack sizes: Strips of 10 tablets. Such 10 strips are kept packed in a carton (10x10 tablets)

Supplier	Manufacturer
Macleods Pharmaceuticals Limited 304, Atlanta Arcade Marol Church road Andheri (East) Mumbai – 400 059 India Tel: +91-22-66762800 Fax: +91 -22-28216599	Macleods Pharmaceuticals Limited Phase II, Unit II Plot No 25-27, Survey No 366 Premier Industrial Estate Kachigam, Daman, 369 210 India Email: sjadhav@macleodspharma.com ; vijaya@macleodspharma.com

For any information about this medicinal product, please contact the please contact the supplier.

This leaflet was first approved in October 2017.

Section 6 updated in August 2018

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



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.09.2020 № 2000
Ресстраційне посвідчення
UA/18264/02/02

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника. (Листок-вкладиш: інформація для пацієнта).

Заявник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Етіонамід Таблетки, Що Диспергуються 125 мг
Ethionamide Dispersible Tablets 125 mg

таблетки, що диспергуються по 125 мг № 100 (10×10) у стрипах



ЛИСТОК-ВКЛАДИШ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг¹

Перш ніж почати застосування цього препарату, уважно прочитайте весь листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для вас інформацію

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам знадобиться прочитати його знову.
- Якщо у вас виникли додаткові питання, зверніться до спеціаліста, що надає медичні послуги.
- Цей препарат призначено тільки вам. Не передавайте його іншим. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо їхні симптоми такі ж, як і ваші.
- Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до свого спеціаліста, що надає медичні послуги. Це стосується будь-яких можливих побічних реакцій, не перелічених у цьому листку-вкладиші.

Інформація у цьому листку-вкладиші

1. Що представляє собою препарат Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг і для чого він застосовується.
2. Що потрібно знати перед застосуванням препарату Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг.
3. Як застосовується препарат Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг.
4. Можливі побічні реакції.
5. Як зберігати препарат Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. ЩО ПРЕДСТАВЛЯЄ СОБОЮ ПРЕПАРАТ ЕТІОНАМІД ТАБЛЕТКИ, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ 125 МГ І ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ.

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг застосовують у складі комбінованої терапії з іншими протитуберкульозними засобами для лікування будь-яких форм туберкульозу, спричинених *Mycobacterium tuberculosis*.

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг застосовують тільки як антимікобактеріальний препарат другого ряду, коли розвинулася резистентність або токсичність від застосування препаратів першого ряду.

¹ Торгова назва не є предметом прекваліфікації ВООЗ. Назва затверджується національними медичними регуляторними органами (НМРО). Назва лікарського засобу, що згадується протягом усього звіту WHO PAR, наводиться у якості прикладу.



2. ЩО ПОТРІБНО ЗНАТИ ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ ЕТІОНАМІД ТАБЛЕТКИ, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ 125 МГ.

Не приймайте Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг:

- якщо у вас спостерігається підвищена чутливість (алергічні реакції) до етіонаміду, протіонаміду або до будь-якого компоненту препарату Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг (див. р. 6 щодо складу Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг)
- якщо у вас тяжке порушення функцій печінки.

Застереження та заходи безпеки:

Завжди приймайте Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг, разом з іншими протитуберкульозними лікарськими засобами, які призначив ваш лікар.

Якщо у вас спостерігаються клінічні симптоми, що свідчать про ураження печінки, такі як втрата апетиту, нудота, жовтяниця (пожовтіння шкіри та очних яблук), потемніння сечі, знебарвлення калу, біль та чутливість у правій верхній частині живота, негайно повідомте вашого лікаря.

Якщо у вас виникають будь-які порушення з боку органів зору (такі як біль у очах, помутніння зору, дальтонізм або проблеми з зором), оніміння, поколювання або біль у руках чи ногах, незвичні синці або кровотечі, зміни особистості, такі як депресія, сплутаність чи агресія, або набряклість грудей (у чоловіків), негайно повідомте про це лікаря.

Якщо у вас висип або лихоманка (можливі ознаки алергічної реакції), негайно повідомте про це лікаря.

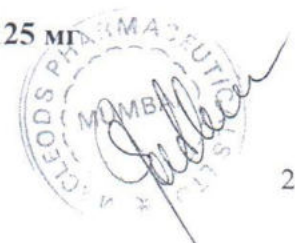
Ваш лікар повинен ретельно контролювати рівень цукру в крові, функції щитовидної залози та гостроти зору протягом лікування препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг, оскільки етіонамід може призвести до змін (див. "Можливі побічні ефекти").

Ваш лікар може призначити певний вітамін, який називається піридоксин, для прийому одночасно з препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг. Цей препарат може знизити ризик розвитку пошкодження нервів (див. також розділ 3 нижче).

Важливо, щоб ваш лікар знав про всі ваші симптоми, навіть якщо ви думаєте, що вони не пов'язані з туберкульозною інфекцією.

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг, містять аспартам, джерело фенілаланіну, який може бути шкідливим для людей із фенілкетонурією.

Інші лікарські засоби та Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг



Будь ласка, повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте або нещодавно приймали будь-які інші лікарські засоби, в тому числі лікарські засоби, отримані без рецепта. Вони можуть впливати на дію препарату Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг, або препарат може впливати на їх дію.

Етіонамід може взаємодіяти з ізоніазидом та рифампіцином і може погіршити побічні ефекти.

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг не слід приймати з великою кількістю алкоголю.

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг з їжею та напоями

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг можна приймати разом з їжею або між прийомами їжі. Прийом з їжею може зменшити негативний вплив препарату на шлунково-кишковий тракт.

Вагітність та годування груддю

Вам слід уникати вагітності під час лікування препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг. Якщо ви завагітніли або плануєте завагітніти, необхідно звернутися до лікаря, щоб обговорити можливі переваги та ризики лікування туберкульозу для вас та вашої дитини.

Невідомо, чи виділяється етіонамід в молоко людини. Якщо продовження грудного годування під час лікування препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг вважається необхідним, слід ретельно стежити за появою побічних ефектів етіонаміду у вашої дитини.

Керування автотранспортом або іншими механізмами

Етіонамід може викликати такі побічні ефекти, як сонливість або головний біль, які можуть вплинути на вашу здатність керувати автотранспортом та управляти іншими механізмами.

Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг містить аспартам, джерело фенілаланіну, який може бути небезпечним для пацієнтів з фенілкетонурією.

3. ЯК ПРИЙМАТИ ЕТІОНАМІД ТАБЛЕТКИ, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ 125 МГ

Препарат Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг слід завжди приймати відповідно до призначення лікаря. Якщо у вас виникають будь-які сумніви стосовно прийому препарату, слід звернутись до лікаря.

Ваш лікар підбере найбільш підходящу для вас дозу препарату Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг. Далі наведені середні значення доз даного лікарського засобу. Якщо призначена вам доза відрізняється від наведених нижче, не варто її змінювати, якщо тільки ваш лікар не давав відповідних рекомендацій.

Необхідну кількість таблеток препарату Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг, слід розчинити у близько 50 мл води і проковтнути всю суміш. Суміш (таблетки,



Етіонамід Таблетки, що диспергуються 125 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лтд), ТВ333

Частина 3 WHO PAR (Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Жовтень 2017 року
Розділ 6 оновлено у
Серпні 2018 року

дисперговані у воді) слід прийняти протягом 10 хвилин. Після цього слід негайно спожити додатковий об'єм води.

Дорослі:

Для дорослих звичайна добова доза становить від 4 до 8 таблеток (від 500 мг до 1 г на добу), залежно від маси тіла та переносимості. Добову дозу можна прийняти одноразово або розділити на два прийоми протягом дня для покращення переносимості. Ваш лікар може рекомендувати вам прийняти дві таблетки у перший день, поступово збільшуючи їх кількість щодня до досягнення цільової дози. Доступні також інші лікарські засоби з вищою концентрацією діючої речовини в одній таблетці.

Діти:

Дозу для дітей обраховує лікар, який призначив лікарський засіб. Рекомендована доза становить 15-20 мг/кг маси тіла на добу. Ця доза може бути прийнята одноразово або може бути розділена на два прийоми протягом дня, щоб покращити переносимість.

Якщо у вас наявні важкі порушення функцій печінки, вам не слід приймати етіонамід (див. «Не приймайте Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг»).

Якщо у вас наявні порушення функції нирок, немає необхідності у коригуванні доз.

Ваш лікар може рекомендувати вам приймати піридоксин (вітамін В6) протягом лікування препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг. Цей лікарський засіб може зменшити ризик ураження нервової системи. Рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, а дітям слід призначати дозування відповідно до їх ваги (1-2 мг/кг/добу, зазвичай з діапазоном 10-50 мг/добу).

Якщо ви прийняли більше препарату Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг

Якщо ви прийняли занадто багато таблеток або якщо хтось випадково проковтнув декілька, негайної загрози не існує. Однак для подальшої консультації слід звернутися до лікаря чи найближчого відділення невідкладної допомоги.

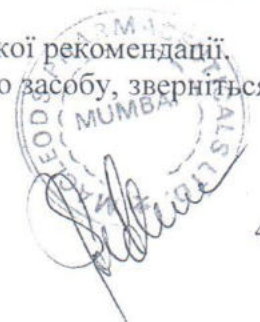
Якщо ви забули прийняти препарат Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг

Якщо ви випадково пропустили дозу і помітили це протягом 6 годин, прийміть пропущену дозу якомога швидше. Наступну регулярну дозу приймайте відповідно до призначення лікаря. Якщо ви помітили пропуск дози пізніше, то просто прийміть наступну дозу відповідно до призначення лікаря. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу.

Якщо ви припиняєте прийом препарату Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг

Продовжуйте приймати лікарський засіб протягом того періоду, який призначив лікар, навіть якщо Вашу самопочуття покращилось. Якщо ви припините лікування занадто рано, інфекція може бути не повністю вилікувана.

Ви не повинні припиняти лікування, якщо тільки ваш лікар не давав такої рекомендації. Якщо у вас є додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до лікаря.



4. МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Як і всі лікарські засоби, Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг, може викликати побічні ефекти, проте вони виникають не у всіх пацієнтів. При лікуванні туберкульозу не завжди можна відрізнити побічні ефекти, викликані препаратом Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг від тих, що викликані іншими лікарськими засобами чи взагалі самим захворюванням.

З цієї причини, дуже важливо повідомляти свого лікаря про будь-які зміни стану здоров'я.

Найбільш поширені побічні реакції (вражають більше 1 з 10 хворих) - це дискомфорт у шлунку, біль у животі, втрата апетиту, блювання, діарея та нудота. Частота залежить від дози та тривалості лікування.

Крім того, дуже часто повідомлялося про підвищення рівня печінкових ферментів, які вимірювали в крові (сироваткові трансамінази).

Інші поширені побічні реакції (більше 1 з кожних 100 хворих) - це головний біль, запаморочення, сонливість, загальна слабкість, відчуття поколювання, як від шпильок та голок (парестезія), запалення печінки (гепатит) і пожовтіння шкіри.

Про наступні побічні реакції повідомлялось у пацієнтів, які отримували лікування етіонамідом. Проте, визначити частоту їх виникнення неможливо:

Зниження рівня тромбоцитів (клітин крові, що відповідають за згортання крові), металевий смак та відрижка сіркою, підвищене слиновиділення, розлади смаку, так званий пелагро-подібний синдром (стан, що викликає діарею, запалення шкіри та порушення функції мозку, спричинене відсутністю ніацину, певного вітаміну), недостатність щитовидної залози, підвищення рівня цукру в крові, психотичні реакції (галюцинації, ненормальне мислення, зміни особистості), зниження артеріального тиску (особливо після зміни положення тіла на вертикальне), порушення функції мозку та/або його структури (енцефалопатія), поколювання в кінцівках, зміна сприйняття запахів, висип (почервоніння, набряк або свербіж), кропив'янка, вугрі, чутливість до світла (світлочутливість), запалення слизової оболонки (щоки, ясна, язик, губи, горло), випадіння волосся, червоне або фіолетове забарвлення шкіри (пурпура), збільшення грудей у пацієнтів чоловічої статі, порушення менструального циклу, імпотенція, порушення зору (помутніння або подвоєння в очах, повна або часткова втрата зору), пошкодження слуху (наприклад, запаморочення, зниження слуху, шум у вухах), висип та лихоманка.

Якщо симптоми будь-яких побічних реакцій посилюються, або ви помічаєте будь-які побічні реакції, не зазначені у цьому листку-вкладиші, будь-ласка, повідомте про це Вашого лікаря якомога швидше.

5. ЯК ЗБЕРІГАТИ ЕТІОНАМІД ТАБЛЕТКИ, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ 125 МГ

Зберігати у недоступному для дітей місці та поза полем їх зору.

Зберігати при температурі не вище 30 °C в сухому місці. Захищати від світла. Зберігати в оригінальній упаковці.

Не застосовуйте Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг після закінчення терміну придатності, що зазначений на упаковці (EXP). Дата закінчення терміну придатності означає останній день місяця.



Етіонамід Таблетки, що диспергуються 125 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лтд), ТВ333

Частина 3 WHO PAR (Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Жовтень 2017 року
Розділ 6 оновлено у
Серпні 2018 року

Не слід утилізувати будь-які лікарські засоби до стічних вод чи твердих побутових відходів. Запитайте вашого лікаря, як слід утилізувати лікарські засоби, які більше не підлягають застосуванню. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. СКЛАДОВІ УПАКОВКИ ТА ІНША ІНФОРМАЦІЯ

Що містить препарат Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг

Діюча речовина: етіонамід 125 мг.

Інші компоненти: аспартам, кремнію діоксид колоїдний, крохмаль кукурудзяний, кросповідон, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію стеарат, ментол, целюлоза мікрокристалічна, ароматизатор м'ята, повідон, натрію хлорид, сукралоза.

Як виглядає препарат Етіонамід таблетки, що диспергуються 125 мг та складові упаковки

Круглі, двоопуклі, таблетки без покриття, жовтого кольору, що мають ангулярну лінію розлому з одного боку та гладенькі з іншого.

Стрип Alu / Alu:

Розміри упаковки: По 6 таблеток у стрипі. По 5 стрипів у картонній упаковці (6x5 таблеток).

Розміри упаковки: По 10 таблеток у стрипі. По 10 стрипів у картонній упаковці (10x10 таблеток).

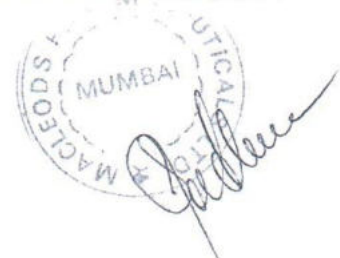
Власник реєстраційного посвідчення	Виробник
Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед 304, Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай - 400059 Індія Телефон: +91 22 667 62 800 Факс: +91 22 282 16 599	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед Фаза II, Юніт II, Плот № 25-27, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Качігам, Даман, 396 210 Індія Ел. пошта: sjadhav@macleodspharma.com vijaya@macleodspharma.com

Для будь-якої інформації щодо даного лікарського засобу, будь ласка зверніться до Вашого лікаря.

Даний листок-вкладки затверджено у жовтні 2017 року.

Розділ 6 оновлено в серпні 2018 року.

Детальна інформація щодо цього лікарського засобу доступна на веб сайті ВООЗ :
<https://extranet.who.int/prequal/>.



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

01.09.2020 № 2000

Ресстраційне посвідчення

UA/18264/01/01

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики» (Коротка характеристика лікарського засобу).

Заявник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Етіонамід Таблетки, Що Диспергуються 125 мг

Ethionamide Dispersible Tablets 125 mg

таблетки, що диспергуються по 125 мг № 100 (10×10) у стрипах



Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets
(Macleods Pharmaceuticals Ltd), TB333

WHOPAR part 4

October 2017
Section 6 updated: April 2020

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets¹

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 125 mg ethionamide.

Excipient with known effects: Each tablet contains 4 mg aspartame.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Dispersible tablet.

Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets are yellow coloured, circular, biconvex, uncoated tablets having angular break line on one side and plain surface on the other side.

The tablet can be divided into equal doses.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

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 WHO: WHO Treatment of Tuberculosis guidelines, fourth edition (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf) and Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>)

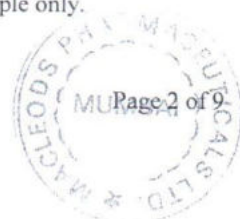
4.2 Posology and method of administration

Oral use.

Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets **must always been given in combination** with other antituberculosis agents.

The required number of Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets should be dispersed in approximately 50 ml water and the entire mixture should be swallowed. The mixture (tablets

¹Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory authority's (NMRA) responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.



dispersed in water) should be used within 10 minutes. An additional volume of water should then be consumed immediately.

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. Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets 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.

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).

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 antituberculous 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.

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/protonamide or to any of the excipients

Severe hepatic impairment

4.4 Special warnings and special 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 suitable other antituberculous 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, Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets 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 Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets. 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, Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets must be discontinued.

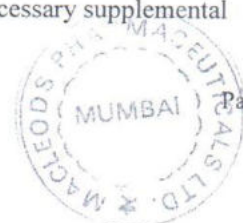
Visual disturbances

Since ethionamide may cause visual disturbances, ophthalmoscopy is recommended before and periodically during therapy with Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets.

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 coadministered. 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 lactation

Pregnancy

Ethionamide has been demonstrated to have a teratogenic potential in rabbits and rats (see section 5.3). Some data indicate an excess of congenital malformations when ethionamide is given to pregnant women. Therefore ethionamide should be withheld from women who are pregnant, or are likely to become pregnant during therapy, unless the benefit is considered to outweigh the risk.

Breast-feeding

It is not known whether ethionamide is excreted into human milk. In case of breast-feeding during treatment with Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets, 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 Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$) 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).

4.9 Overdose

Cases of severe overdosage 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

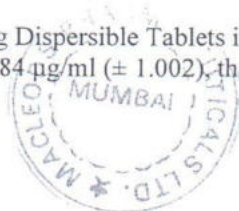
Ethionamide is bacteriostatic against *M. tuberculosis* at therapeutic concentrations, but may be bactericidal at higher concentrations. Ethionamide is also active against *M. kansasii*, *M. leprae* and some strains of *M. avium*-complex. The exact mechanism of action of ethionamide has not been fully 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

Ethionamide is nearly completely absorbed upon oral administration.

Following single dose administration of Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets in healthy volunteers, the mean (\pm SD) ethionamide C_{max} value was 3.584 μ g/ml (\pm 1.002), the



corresponding value for AUC_{0-t} was 9.121 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (± 2.005) and the mean (\pm SD) ethionamide t_{max} value was 0.46 (± 0.17) hours.

Distribution and elimination

Plasma protein binding is approximately 30%, and the volume of distribution has been reported to be approximately 80 liters. Ethionamide undergoes extensive hepatic metabolism into several different metabolites, with only approximately 1% of a given dose excreted unchanged in the urine. Ethionamide-sulfoxide is the major metabolite; it has been reported to have antibacterial activity. The plasma half-life of ethionamide is approximately 2-3 hours.

Special populations

Renal/hepatic impairment: Pharmacokinetic data are available neither for patients with renal impairment nor for patients with mild to moderate hepatic impairment (see section 4.2).

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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 data

Carcinogenic effects

A bioassay for possible carcinogenicity was conducted by administering ethionamide in feed to Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. Groups of 35 rats and 34 or 35 mice of each sex were administered ethionamide at either 1,500 or 3,000 ppm for the rats, and either 1,000 or 2,000 ppm for the mice. It is concluded that under the conditions of this bioassay, ethionamide was not carcinogenic in either Fischer 344 rats or B6C3F1 mice.

Teratogenic effects

Animal studies conducted with ethionamide indicate that the drug has a teratogenic potential in rabbits and rats. The doses used in these studies on a mg/kg basis were considerably in excess of those recommended in humans. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

Mutagenic effects

Ethionamide was not found to be mutagenic, as shown by Ames Salmonella & micronuclei Assay Test.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Aspartame
Colloidal anhydrous silica
Corn starch
Crospovidone
Low substituted hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate
Menthol
Microcrystalline cellulose
Peppermint flavour
Povidone



Ethionamide 125 mg Dispersible Tablets
(Macleods Pharmaceuticals Ltd), TB333

WHOPAR part 4

October 2017
Section 6 updated: April 2020

Sodium chloride
Sucralose

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

48 months

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C in dry place. Protect from light. Store in original container.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu strip packs:

Pack sizes: Strips of 6 tablets. Such 5 strips are kept packed in a carton (6x5 tablets)

Pack sizes: Strips of 10 tablets. Such 10 strips are kept packed in a carton (10x10 tablets)

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

Macleods Pharmaceuticals Limited
304, Atlanta Arcade
Marol Church road
Andheri (East)
Mumbai – 400 059
India
Tel: +91-22-66762800
Fax: +91 -22-28216599

8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

TB333

9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION/RENEWAL OF PREQUALIFICATION

30 May 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

October 2017
Section 6 updated in August 2018
Section 6 updated in February 2019
Section 6 updated in April 2020



REFERENCES

This document is based on information available at the following sources:

General:

WHO guidelines on the treatment of Tuberculosis:
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf

WHO Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition: (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>)

Dollery C Sir, editor. Therapeutic Drugs. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999

Trecator SPC, Pfizer. Available at: <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=473>

Thomson Micromedex Healthcare Series:
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/311exda2gILCJ7/ND_PG/PRIH/CS/4CA33C/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DB4817/ND_B/HCS/PFAActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/1271/ContentSetId/31/SearchTerm/ethionamide%20/SearchOption/BeginWith

Section 5.2.

Thee S, et al. Antimicrob. Agents Chemother 2011;55: 4594-4600

