

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.09.2024 № 1990
Реєстраційне посвідчення
№ *UA/H8894/01*

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**

**Протіонамід таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 250 мг
Protionamide 250mg film-coated tablets**

№100 (10x10) у блістерах



КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ



1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Протіонамід 250 мг таблетки*

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 250 мг протіонаміду.

Кожна таблетка містить невелику кількість барвника FD&C жовтий #6/сансет жовтий FCF Aluminum Lake.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Оранжевого кольору, круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з одного боку та гладкою поверхнею на іншому боці.

Таблетки можуть бути поділені на рівні частини.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Протіонамід таблетки по 250 мг показаний у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами для лікування усіх форм туберкульозу, спричиненого *Mycobacterium tuberculosis* у дорослих та дітей.

Протіонамід таблетки по 250 мг, показаний тільки як антимікобактеріальний препарат другої лінії, коли розвинулася резистентність або токсичність від застосування лікарських засобів першої лінії.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо лікування туберкульозу, наприклад, рекомендації ВООЗ, які доступні за посиланням:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf

і відповідний супровідний довідник 2014р., доступний за посиланням:

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

За необхідності, інформація доповнюється даними щодо етіонаміду, оскільки він хімічно та фармакологічно подібний до протіонаміду.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Протіонамід таблетки по 250 мг повинен призначатися лікарем, який має досвід у лікуванні мультирезистентного туберкульозу.

Пероральне застосування.

Протіонамід таблетки по 250 мг повинні завжди призначатися у комбінації з іншими протитуберкульозними засобами.

*Торгові назви не прекваліфікуються ВООЗ. Це відповідальність національного органу з регулювання лікарських засобів (NMRA). У даному WHOPAR власна назва наводиться лише як приклад.



Дозування

Оптимальна добова доза - це 15-20мг/кг. Звичайна доза становить від 500мг до 750мг на добу (до 1 г на добу) залежно від маси тіла та переносимості. Цю добову дозу можна приймати або за раз, або розділити її на два прийоми протягом дня, щоб покращити переносимість.

Для дітей рекомендована доза становить 15-20 мг/кг/добу і зазвичай розбивається на 2-3 прийоми (до 1 граму на добу). Одноразова добова доза може іноді даватися перед сном або з основним прийомом їжі.

Схема дозування Протіонаміду відповідно до маси тіла у комбінованій терапії туберкульозу	
Маса тіла	Кількість таблеток на добу (доза)
<u>Діти</u>	
5-10 кг	0.5 таблетки (125 мг/добу)
11-18 кг	1 таблетка (250 мг/добу)
19-24 кг	1.5 таблетки (375 мг/добу)
25-29 кг	2 таблетки (500 мг/добу)
<u>Дорослі</u>	
30-45 кг	2 таблетки (500 мг/добу)
46-70 кг	3 таблетки (750 мг/добу)
>70 кг	4 таблетки (1000 мг/добу)

Спосіб застосування

Протіонамід таблетки по 250 мг можна приймати з їжею або без неї. Прийом з їжею або перед сном може покращити шлунково-кишкову переносимість лікарського засобу (див. також розділ 5.2).

Для того, щоб оцінити та покращити переносимість, лікування можна розпочати з дози 125-250 мг на добу з поступовим титруванням до оптимальних доз, які переносяться пацієнтом. Дози потрібно збільшувати поступово на 125-250 мг протягом декількох днів до досягнення повної дози.

Рекомендується усім пацієнтам приймати піридоксин (вітамін В6) під час прийому протіонаміду. Рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, а для дітей потрібно призначати дозу, пропорційну їхній масі тіла (1-2мг/кг/добу зі звичайним діапазоном 10-50 мг/добу).

Печінкова та ниркова недостатність

Протіонамід майже повністю метаболізується у печінці системою CYP450, хоча невідомо, який з ферментів CYP відповідальний за це. Слід уникати застосування даного лікарського засобу для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. Немає даних щодо застосування лікарського засобу у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня. Дуже невелика кількість протіонаміду виводиться нирками, і малоімовірно, що коригування дози буде необхідним для пацієнтів з нирковою недостатністю.

Тривалість терапії

Тривалість протитуберкульозної терапії залежить від обраної схеми, клінічної та рентгенографічної відповіді пацієнта, результатів мазків та культури і дослідження чутливості ізолятів *Mycobacterium tuberculosis* від пацієнта або від підозрюваного джерела інфекції.



Якщо терапія була перервана, то її потрібно продовжити до більш пізньої дати завершення в залежності, наприклад, від тривалості перерви, часу проведення терапії (ранній чи пізній етапи) та стану пацієнта.

Якщо прийом дози пропустили і це було виявлено протягом 6 годин, то пропущену дозу слід прийняти якомога швидше. Наступну дозу потрібно прийняти згідно зі схемою лікування. Не потрібно приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущені індивідуальні дози.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до протіонаміду/етіонаміду або до будь-якої допоміжної речовини
- Тяжка печінкова недостатність

4.4 Особливі застереження та заходи безпеки при застосуванні

Резистентність

Застосування тільки протіонаміду для лікування туберкульозу призводить до швидкого розвитку резистентності. Тому важливо одночасно застосовувати інший підходящий протитуберкульозний препарат чи препарати, вибір якого або яких базується на результатах тесту на чутливість. Однак, терапію можна розпочати до отримання результатів тестів на чутливість, якщо лікар вважає це за необхідне.

Гепатотоксичність

Під час лікування протіонамідом повідомлялося про токсичний гепатит, обструктивну жовтяницю, гострий некроз печінки і незначне підвищення рівнів печінкових трансаміназ, білірубіну та лужної фосфатази з жовтяницею або без неї. Перед початком терапії необхідно проводити початкові випробування функції печінки, а трансамінази у сироватці крові потрібно контролювати кожні 2-4 тижні під час терапії. Якщо рівень трансаміназ у п'ять разів перевищує верхні показники норми, з симптомами чи без них, або втричі перевищує рівень верхніх показників норми при жовтяниці та/або симптомах гепатиту, то необхідно тимчасово припинити приймати Протіонамід таблетки по 250 мг та інші потенційно гепатотоксичні препарати, які призначаються одночасно, поки лабораторні показники не нормалізуються. Потім дані лікарські засоби можуть бути призначені повторно, щоб визначити який (які) препарат (-и) викликає (-ють) гепатотоксичність.

Описувався підвищений ризик гепатотоксичності у пацієнтів з цукровим діабетом.

Неврологічні ефекти

При лікуванні тіамідними лікарськими засобами повідомлялося про психотичні порушення, енцефалопатію, периферичний неврит та неврит зорового нерву, а також пелагроподібний синдром. У деяких випадках дані симптоми покращувалися при застосуванні нікотинаміду та піридоксину. Тому рекомендується одночасно застосовувати піридоксин для запобігання нейротоксичних ефектів протіонаміду.

Глюкоза крові

Оскільки внаслідок лікування протіонамідом виникала гіпоглікемія, глюкозу в крові потрібно визначати до початку лікування та періодично під час лікування Протіонамідом таблетками по 250 мг. Контроль рівня глюкози крові при цукровому діабеті може ускладнюватися під час лікування протіонамідом, включаючи підвищений ризик гіпоглікемії (див. також розділ 4.5).

Гіпотиреоз

Рекомендується періодичний моніторинг функції щитоподібної залози, оскільки повідомлялося про гіпотиреоз, з або без зобу, під час лікування тіамідними антимікобактеріальними лікарськими засобами, такими як протіонамід.



Алергічні реакції

Протіонамід може викликати важкі алергічні реакції підвищеної чутливості з висипом та лихоманкою. Якщо такі реакції виникають, потрібно припинити приймати Протіонамід таблетки по 250мг.

Порушення зору

Оскільки протіонамід може викликати порушення зору, рекомендується офтальмоскопія до та періодично під час терапії Протіонамідом таблетками по 250мг.

Допоміжні речовини

Протіонамід таблетки по 250мг містить барвник FD&C жовтий #6/сансет жовтий FCF Aluminum Lake, допоміжну речовину, яка здатна викликати алергічні реакції.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Одночасне застосування рифампіцину та тіамідних антимикобактеріальних лікарських засобів, таких як протіонамід, пов'язане з високою частотою гепатиту, що супроводжується жовтяницею, що може призвести до смерті. Потрібно уникати одночасного застосування, якщо користь не переважає ризик. За необхідності одночасного застосування у пацієнта необхідно регулярно перевіряти показники тестів порушення функції печінки, а також клінічні прояви та симптоми порушення функції печінки.

Якщо одночасно застосовувати протіонамід та ізоніазид, то концентрація протіонаміду в крові збільшується. Тому дозу протіонаміду необхідно зменшити (= доза зменшується вдвічі та не має перевищувати 500мг).

Протіонамід уповільнює розпад ізоніазиду.

Одночасне застосування етіонаміду та ізоніазиду підвищувало концентрацію останнього у сироватці як у «швидких», так і у «повільних» ацетиляторів. Якщо одночасне застосування є необхідним, потрібно призначити додатково піридоксин; також необхідно проводити моніторинг побічних реакцій ізоніазиду (периферичний неврит, гепатотоксичність, енцефалопатія).

Оборотна пелагроподібна енцефалопатія виникала, коли одночасно застосовували етіонамід та циклосерин. Це може бути викликано порушеннями метаболізму піридоксину.

Повідомлялося, що надмірне вживання етанолу під час лікування етіонамідом посилювало психотичні реакції, тому в таких випадках необхідно уникати застосування протіонаміду.

4.6 Вагітність та лактація

Вагітність

Дані про застосування протіонаміду у вагітних жінок відсутні або обмежені.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3).

Протіонамід таблетки по 250мг не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки клінічний стан жінки не вимагає лікування протіонамідом.

Лактація

Протіонамід виявляли у вигодовуваних груддю новонароджених/немовлят жінок, що приймали протіонамід. Дія протіонаміду на новонароджених/немовлят невідома. Потрібно прийняти рішення або про припинення годування груддю або припинення/утримання від прийому



Протіонаміду таблеток по 250мг, з урахуванням користі годування груддю для дитини та користі від лікування для жінки.

Додаткове застосування піридоксину (вітаміну В6) рекомендується як годуючій матері, так і дитині.

Фертильність

Немає даних про вплив протіонаміду/метаболітів на фертильність людини. Вплив на чоловічу та жіночу фертильність не оцінювали при дослідженнях на тваринах.

4.7 Вплив на здатність керування автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводилися жодні дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. Проте, слід враховувати клінічний стан пацієнта та профіль побічних реакцій Протіонаміду таблеток по 250мг при розгляді здатності пацієнта керувати автотранспортом та механізмами.

4.8 Побічні реакції

Побічні реакції, про які повідомлялося, що вони принаймні можливо пов'язані з лікуванням протіонамідом, наведені нижче за системами і класами органів та абсолютною частотою. Частота визначається наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) або дуже рідко ($\leq 1/10000$). Крім того, перераховані побічні реакції, виявлені під час застосування протіонаміду у післяреєстраційний період (категорія частоти: «невідомо»). Оскільки такі побічні реакції повідомлялися добровільно від груп населення невідомої чисельності, оцінку частоти провести неможливо. Такі реакції були включені до переліку через їх потенційний причинний зв'язок з протіонамідом, також враховуючи їхню серйозність та кількість повідомлень.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Невідомо: тромбоцитопенія.

Порушення з боку обміну речовин та харчування

Невідомо: пелагроподібний синдром, гіпотиреоз, гіпоглікемія.

Порушення з боку психіки

Невідомо: депресія, сплутаність свідомості, складність концентрації уваги, психоз, спроба суїциду.

Порушення з боку нервової системи

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

Невідомо: енцефалопатія, периферичний неврит, порушення функції органів нюху.

Порушення з боку серцево-судинної системи

Невідомо: постуральна гіпотензія.

Шлунково-кишкові розлади

Дуже часто: металевий або сірчаний присмак у роті, сухість у роті, підвищене слиновиділення, анорексія, нудота.

Нечасто: блювання, печія, біль у животі, відчуття переповнення шлунка, діарея, запор, метеоризм, набряк привушної залози.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Дуже часто: зростання рівня трансаміназ у сироватці крові



Часто: гепатит, жовтяниця.

Невідомо: печінкова недостатність.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Невідомо: пелагродібні реакції, фотодерматози, тріщини шкіри в куточках губ, стоматит, вугрові висипання, хейліт, глосит та облісіння.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Невідомо: гінекомастія, порушення менструального циклу, імпотенція.

Порушення з боку органів зору

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

Порушення з боку органів слуху

Невідомо: ототоксичність.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини

Невідомо: артралгія, артрит

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів

Невідомо: уролітіаз

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Невідомо: кровохаркання

Порушення з боку імунної системи

Невідомо: алергічні реакції

4.9 Передозування

Випадки передозування у тяжкій формі в літературі не описані. У випадку передозування лікування повинно бути симптоматичним. Протіонамід не піддається діалізу.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Протіонамід діє бактериостатично на *M. tuberculosis* у терапевтичних концентраціях, але у вищих концентраціях може діяти бактерицидно. Протіонамід також активний проти *M. kansasii*, *M. leprae* та деяких штамів *M. avium-complex*. Точний механізм дії протіонаміду до кінця не з'ясований, але лікарський засіб блокує синтез пептидів у чутливих мікроорганізмів. Протіонамід є пропрепаратом, який потребує активації мікобактеріальними ферментами. Резистентність до лікарського засобу розвивається швидко, якщо протіонамід застосовують як монотерапію. Протіонамід та етіонамід є повністю перехресно резистентними.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція

Протіонамід майже повністю всмоктується при пероральному застосуванні. Після одноразового застосування Протіонаміду таблеток по 250мг здоровими добровольцями середнє значення (\pm SD) C_{max} протіонаміду було 1729 нг/мл (\pm 768нг/мл), відповіднє значення AUC_{0-t} склало 5661 нг.год/мл (\pm 1679 нг.год/мл). Середнє значення (\pm SD) протіонаміду t_{max} було 1,20 (\pm 0,62) години.

Метаболізм



Протіонамід перетворюється на активні метаболіти сульфоксиду, які потім метаболізуються до форм нікотинаміду та нікотинової кислоти.

Розподіл та виведення

Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 30%, а обсяг розподілу, як повідомлялося, становив приблизно 80 літрів. Протіонамід добре проникає у спинномозкову рідину. Протіонамід у значній мірі метаболізується печінкою з утворенням декількох різних метаболітів, при цьому лише приблизно 1% дози виводиться з сечею у незміненому вигляді. Протіонамід-сульфоксид є основним метаболітом; повідомлялося про його антибактеріальну активність. Період напіввиведення протіонаміду із плазми становить приблизно 2-3 години.

Окремі групи населення

Ниркова/печінкова недостатність: дані щодо фармакокінетики як для пацієнтів з нирковою недостатністю, так і для пацієнтів з печінковою недостатністю легкої та помірної форми відсутні (див. розділ 4.2).

Діти

Даних щодо фармакокінетики протіонаміду у дітей недостатньо. Одне дослідження у дітей віком від 0 до 12 років показало, що після добової дози у 15-20 мг/кг показники C_{max} досягали значення вище цільової концентрації у 2,5 мкг/мл у більшості пацієнтів. Дана цільова концентрація ґрунтувалася на опублікованому експертному висновку. Експозиція, як правило, була нижчою у молодших пацієнтів, зокрема, у дітей віком < 2 років.

5.3 Доклінічні дані безпеки

Доклінічні дані не показують особливої небезпеки для людини на основі звичайних досліджень генотоксичності та канцерогенного потенціалу.

Дослідження протіонаміду, проведені на тваринах, показують, що лікарський засіб мав ембріотоксичну та тератогенну дію у мишей, кроликів та щурів. Дослідження впливу на чоловічу та жіночу фертильність не проводилися.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки: кремнію діоксид колоїдний, натрію кроскармелоза, кросповідон, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, полісорбат 80 та повідон.

Ущільнююче покриття: гіпромелоза та поліетиленгліколь.

Плівкове покриття (Opradry 02F83057 Оранж): FD&C жовтий #6/сансет жовтий FCF Aluminum Lake, гіпромелоза, поліетиленгліколь, тальк та титану діоксид.

6.2 Несумісність

Не застосовно.

6.3 Термін придатності

36 місяців

6.4 Особливі заходи безпеки при зберіганні

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Захищати від світла.

6.5 Тип та вміст упаковки

Блістерна упаковка:



Білі непрозорі PVC/PVDC-алюмінієві блістери. По 10 або 14 таблеток у блістері, по 10 блістерів в коробці.

Пакування у флаконі:

Білий круглий флакон з HDPE з кришкою із захистом від небажаного відкриття. 100 таблеток у флаконі.

6.6 Інструкції по застосуванню, поводженню та утилізації

Особливих вимог немає.

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

7. ПОСТАЧАЛЬНИК

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

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВООЗ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ)

ТВ239

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ/ПОДОВЖЕННЯ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

25 лютого 2013

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Лютий 2016.

Розділ 6 оновлений у лютому 2016.

Розділ 7 оновлений у квітні 2020.

ПОСИЛАННЯ

Даний документ базується на інформації, доступній у наступних джерелах:

Загальні:

WHO guidelines on the treatment of Tuberculosis:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf

Companion Handbook, 2014, available at:

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

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

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

Peteha SmPC, Riemser Pharma GmbH. Available at:



<https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/04/24/0192821/Oca0623d88005488f823369d206d3ebcd.pdf>

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/H CS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/1271/ContentSetId/31/SearchTerm/Prothionamide%20/SearchOption/BeginWith>

Розділ 5.2.

Anonymous. Tuberculosis 2008; 88:139-140

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

Launay-Vacher V et al. Clin Pharmacokin 2005; 44:221-235.



UA/18894/02/02
big 21.09.2021

024

Protonamide 250mg Tablets
(Micro Labs Ltd), TB 239

WHOPAR part 4

February 2016
Section 7 updated: April 2020

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Protionamide 250 mg Tablets*

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 250 mg protionamide.

Each tablet contains a small amount of FD&C yellow #6/sunset yellow FCF Aluminium Lake.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Orange coloured, circular biconvex, film-coated tablets with score on one face and plain on the other.

The tablets can be divided into equal doses.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

Protionamide 250mg Tablets is indicated in combination with other antituberculosis agents for the treatment of all forms of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* in adults and children.

Protionamide 250mg Tablets 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 available at:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf and also, to related Companion Handbook, 2014, available at:
http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/

Where necessary, information is supplemented with that from ethionamide, because it is chemically and pharmacologically similar to protionamide.

4.2 Posology and method of administration

Protionamide 250mg Tablets should be prescribed by a physician experienced in the management of multidrug resistant tuberculosis.

Oral use.

Protionamide 250mg Tablets must always be given in combination with other antituberculosis agents.

* Trade 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.

Posology

The optimum daily dose is 15-20 mg/kg. The usual dose is 500 mg to 750 mg daily (up 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.

In children the recommended doses of 15–20 mg/kg/day is usually divided into 2–3 doses (up to 1 gram per day). A single daily dose can sometimes be given at bedtime or with the main meal.

Protonamide weight-based dosing scheme in combination therapy of tuberculosis	
Body weight	Number of tablets per day (dose)
<u>Children</u>	
5-10 kg	0.5 tablets (125 mg/day)
11-18 kg	1 tablet (250 mg/day)
19-24 kg	1.5 tablets (375 mg/day)
25-29 kg	2 tablets (500 mg/day)
<u>Adults</u>	
30-45 kg	2 tablets (500 mg/day)
46-70 kg	3 tablets (750 mg/day)
>70 kg	4 tablets (1000mg/day)

Method of administration

Protonamide 250mg Tablets may be taken with or without food. Intake with food or at bedtime may improve gastrointestinal tolerability (see also section 5.2).

In order to assess and improve tolerability, therapy may be initiated at a dose of 125-250 mg daily with gradual titration to optimal doses as tolerated by the patient. Doses should be increased by 125-250 mg increments over a few days until the full dose is reached.

It is recommended that all patients should receive pyridoxine (vitamin B6) while taking protonamide. 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).

Hepatic and renal impairment

Protonamide is almost completely metabolised in the liver by the CYP450 system, though it is not known which of the CYP enzymes are responsible. 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 protonamide 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 protionamide/ethionamide or to any of the excipients
- Severe hepatic impairment

4.4 Special warnings and special precautions for use

Resistance

The use of protionamide 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 physician.

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 reported during protionamide 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, Protionamide 250mg 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 thiamide antimycobacterials including Protionamide. In some cases, these symptoms have improved with nicotinamide and pyridoxine substitution. Therefore, concurrent administration of pyridoxine is strongly recommended to prevent neurotoxic effects of protionamide.

Blood glucose

Since protionamide treatment has been associated with hypoglycaemia, blood glucose should be determined prior to and periodically throughout therapy with Protionamide 250mg Tablets. Blood glucose control in diabetes mellitus may be more difficult during protionamide treatment, including an increased risk of hypoglycaemia (see also section 4.5.).

Hypothyroidism

Periodic monitoring of thyroid function is recommended as hypothyroidism, with or without goitre, has been reported during therapy with thiamide antimycobacterials such as protionamide.

Allergic reactions

Protionamide may cause severe allergic hypersensitivity reactions with rash and fever. If this occurs, Protionamide 250mg Tablets must be discontinued.

Visual disturbances

Since protionamide may cause visual disturbances, ophthalmoscopy is recommended before and periodically during therapy with Protionamide 250mg Tablets.

Excipients

Protionamide 250mg Tablets contains FD&C yellow #6/sunset yellow FCF aluminium lake, an excipient which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Co-administration of rifampicin and thiamide antimycobacterials such protionamide has been associated with a high frequency of hepatitis with jaundice, possibly fatal. 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.

If protionamide and isoniazid are given concomitantly, then the concentration of protionamide in the blood is raised. Therefore, the protionamide dose should be reduced (=halved and not exceed 500 mg).

Protionamide slows down the decomposition of isoniazid.

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 use of protionamide should thus be avoided.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of protionamide in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Protionamide 250 mg Tablets should not be used during pregnancy, unless the clinical condition of the woman requires treatment with protionamide.

Lactation

Protionamide has been identified in breastfed newborns/infants of treated women. The effect of protionamide on newborns/infants is unknown. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Protionamide 250 mg Tablets therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Supplementary pyridoxine (vitamin B6) is recommended both for the breastfeeding mother and the infant.

Fertility

There are no data on the effects of protonamide /metabolites on human fertility. Effects on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

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 Protonamide 250mg 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 protonamide 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 protonamide 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 protonamide, 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: depression, confusion, difficulties concentrating, psychosis, suicide attempt.

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: taste of metal or sulphur, dry mouth, increased salivation, anorexia, nausea

Un common: vomiting, heartburn, abdominal pain, feeling of fullness, diarrhoea, constipation, meteorism, swelling of the parotid

Hepatobiliary disorders

Very common: elevated serum transaminases

Common: hepatitis, jaundice.

Not known: Liver failure

Protionamide 250mg Tablets
(Micro Labs Ltd), TB 239

WHOPAR part 4

February 2016
Section 7 updated: April 2020

Skin and subcutaneous tissue disorders

Not known: pellagroid reactions, photodermatoses, rhagades, stomatitis, acne, cheilitis, glossitis, alopecia

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.

Musculo-skeletal disorders

Not known: arthralgia, arthritis

Renal and urinary disorders

Not known: Urolithiasis

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Not known: haemoptysis

Immune system disorders

Not known: allergic reactions

4.9 Overdose

Cases of severe overdosage have not been described in the literature. In case of overdose, treatment should be symptomatic. Protionamide is not dialyzable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Protionamide is bacteriostatic against *M. tuberculosis* at therapeutic concentrations, but may be bactericidal at higher concentrations. Protionamide is also active against *M. kansasii*, *M. leprae* and some strains of *M. avium*-complex. The exact mechanism of action of protionamide has not been fully elucidated, but the drug appears to inhibit peptide synthesis in susceptible organisms. Protionamide is prodrug that needs activation by mycobacterial enzymes. Drug resistance develops rapidly when protionamide is given as monotherapy. Protionamide and ethionamide are completely cross-resistant.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Protionamide is nearly completely absorbed upon oral administration.

Following single dose administration of Protionamide 250mg Tablets in healthy volunteers, the mean (\pm SD) protionamide C_{max} value was 1729 ng/ml (\pm 768ng/ml), the corresponding value for AUC_{0-t} was 5661 ng.h/ml (\pm 1679 ng.h/ml). The mean (\pm SD) protionamide t_{max} value was 1.20 (\pm 0.62) hours.

Metabolism

Protionamide is converted to active sulfoxide metabolites which then are metabolized to nicotinamide and nicotinic acid forms.

Distribution and elimination

Plasma protein binding is approximately 30%, and the volume of distribution has been reported to be approximately 80 litres. Protionamide has good penetration into the cerebrospinal fluid. Protionamide undergoes extensive hepatic metabolism into several different metabolites, with only approximately 1% of a given dose excreted unchanged in the urine. Protionamide-sulfoxide is the major metabolite; it has been reported to have antibacterial activity. The plasma half-life of protionamide 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 protionamide 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 data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of genotoxicity and carcinogenic potential.

Animal studies conducted with protionamide indicate that the drug had embryotoxic and teratogenic effects in mice, rabbits and rats. There were no studies on effects on male and female fertility.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**6.1 List of excipients**

Core tablet: Colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, crospovidone, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 80 and povidone .

Seal coating: Hypromellose and polyethylene glycol.

Film coating (Opadry 02F83057 Orange): FD&C yellow #6/sunset yellow FCF aluminium lake, hypromellose, polyethylene glycol, talc and titanium dioxide.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

36 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Protect from light.

Protonamide 250mg Tablets
(Micro Labs Ltd), TB 239

WHOPAR part 4

February 2016
Section 7 updated: April 2020

6.5 Nature and contents of container

Blister pack:

White opaque PVC/PVDC-Alu blisters. 10 or 14 tablets per blister card, 10 cards per box.

Bottle pack:

White round HDPE bottle with CRC cap. 100 tablets per bottle.

6.6 Instructions for use and handling and disposal

No special requirements.

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

7. SUPPLIER

Micro Labs Limited
31, Race Course Road
Bangalore 560 001
Karnataka
India

Tel : +91-80-2237 0451 to 2237 0457

Fax : +91-80-2237 0463

Email : jainethesh@microlabs.in

8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

TB239

9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION/RENEWAL OF PREQUALIFICATION

25 February 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

February 2016.

Section 6 was updated in February 2016.

Section 7 was 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/2011/9789241501583_eng.pdf

Companion Handbook, 2014, available at:

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

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

Prothionamide 250mg Tablets
(Micro Labs Ltd), TB 239

WHOPAR part 4

February 2016
Section 7 updated: April 2020

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

Peteha SmPC, Riemser Pharma GmbH. Available at:
<https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/04/24/0192821/Oca0623d88005488f823369d206d3ebcd.pdf>

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/Prothionamide%20/SearchOption/BeginWith

Section 5.2.

Anonymous. Tuberculosis 2008; 88:139-140

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

Launay-Vacher V et al. Clin Pharmacokin 2005; 44:221-235.