

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİONAMİD 250 mg kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Protionamid 250 mg

Yardımcı madde(ler):

Sukroz 129,75 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet

Yeşil renkli, bikonveks yuvarlak kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TİONAMİD yetişkinlerde ve çocuklarda *Mycobacterium tuberculosis*'in sebep olduğu tüm tüberküloz formlarının tedavisinde diğer antitüberküloz ajanlarla kombine kullanımda endikedir.

TİONAMİD sadece ilk basamak ilaçlara karşı direnç veya bu ilaçların toksisite durumlarında ikinci basamak antimikobakteriyel ilaç olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TİONAMİD çoklu-ilaç dirençli tüberküloz tedavisinde deneyimli bir uzman doktor tarafından verilmelidir.

TİONAMİD daima diğer antitüberküloz ajanları ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Optimum günlük doz 15-20 mg/kg'dır. Normal günlük doz vücut ağırlığı ve toleransa bağlı olarak 500 mg ila 750 mg (günde 1 g'a kadar)'dır. Bu günlük doz tek başına alınabildiği gibi dayanıklılığı artırmak için gün boyunca iki doza bölünerek de alınabilir.

Tedavi süresi:

Antitüberküloz tedavisinin süresi seçilen rejime, hastanın klinik ve radyografik cevaplarına, sibir ve kültür sonuçlarına ve *Mycobacterium tuberculosis*'in hastadan veya şüpheli kaynak vakalarından izole edildiği duyarlılık çalışmalarına bağlıdır.

Eğer tedavi kesilirse, tedavi programı, kesilmenin uzunluğuna, tedavi ile geçen süreye (erken veya geç) ve hastanın durumu vb'e bağlı olarak bir sonraki tamamlanma tarihine kadar uzatılmalıdır.

Bir doz unutulduğunda ve bu 6 saat içinde fark edildiğinde, unutilan doz mümkün olduğunca erken alınmalıdır. Bir sonraki doz normal programına göre alınmalıdır. Eğer 6 saatten daha

geç fark edilirse, normal doz zamanında alınmalıdır. Unutulan tekli dozlar için çiftli dozlar alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır.

TİONAMİD aç veya tok karına alınabilir. Gıdalarla birlikte veya uyku zamanı alınması gastorintestinal dayanıklılığı artırabilir (bkz. Bölüm 5.2.).

Dayanıklılığı değerlendirmek ve artırmak için, tedavi günlük 125 mg-250 mg'lık doz ile başlanabilir ve hasta tarafından tolere edildikçe kademeli titrasyonla optimal doza ulaşılabilir. Dozlar, birkaç gün içinde 125-250 mg'lık artışlarla tam doza ulaşılan kadar artırılmalıdır.

Tüm hastalara protionamid kullanırken piridoksin (vitamin B6) alması önerilmelidir. Yetişkinler için önerilen doz, 100 mg'dır ve çocuklar, kilolarıyla orantılı bir doz almalıdır (günde 10-50 mg aralığında olacak şekilde 1-2 mg/kg/gün).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Protionamid karaciğerde CYP450 sistemi tarafından, hangi CYP enziminin sorumlu olduğunun bilinmemesine rağmen, hemen hemen tamamen metabolize edilir. Ciddi karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Hafif ila orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalar için veri mevcut değildir. Renal olarak çok az protionamid vücuttan atılır ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda 15-20 mg/kg/gün'lük önerilen dozlar genellikle gün boyunca 2-3 doza bölünür (günde 1 g'a kadar). Tek günlük doz bazen uykudan hemen önce bazen de ana yemekle birlikte verilebilir.

Tüberkülozun kombinasyon tedavisinde protionamidin ağırlığa dayalı doz ayarlama şeması	
Vücut Ağırlığı	Günlük tablet sayısı (doz)
Çocuklar	
5-10 kg	0,5 tablet (125 mg/gün)
11-18 kg	1 tablet (250 mg/gün)
19-24 kg	1,5 tablet (375 mg/gün)
25-29 kg	2 tablet (500 mg/gün)
Yetişkinler	
30-45 kg	2 tablet (500 mg/gün)
46-70 kg	3 tablet (750 mg/gün)
> 70 kg	4 tablet (1000 mg/gün)

Geriatrik popülasyon:

Erişkin dozları kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda,
- Serebral nöbet bozuklukları ve psikozlarda,
- Periferik nöropati ve optik nörit, tioizonikotianamid türevlerine alerjik olanlarda,
- İlacın içerdiği etkin madde ya da yardımcı maddelere alerjik olanlarda,
- Hamilelerde ve emziren kadınlarda kesinlikle kullanılmamalıdır.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Direnç

Tüberküloz tedavisinde tek başına protionamidin kullanımı hızlıca direnç gelişimi ile sonuçlanır. Bunun olması kaçınılmazdır, bu sebeple uygun diğer antitüberküloz ilaçlar veya duyarlılık testlerinin sonuçlarına dayanılarak seçilen ilaçlarla birlikte kullanılır. Ancak uzman doktor tarafından uygun görülmesi halinde duyarlılık testleri sonuçlanmadan önce de tedavi başlatılabilir.

Karaciğer toksisitesi

Protionamid tedavisi boyunca sarılıkla birlikte veya sarılık olmaksızın bilirubin ve alkalın fosfataz, karaciğer transaminaz seviyelerinin artışının yanı sıra toksik hepatit, obstruktif sarılık, akut hepatik nekroz bildirilmiştir. Tedaviden önce referans karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve serum transaminazları tedavi süresince her 2-4 haftada bir izlenmelidir. Eğer semptomlarla birlikte veya semptomsuz transaminaz seviyeleri Normal Üst Limit'in (ULN) beş katını geçerse veya sarılık ve/veya hepatit semptomları ile birlikte ULN'in üç katını geçerse TİONAMİD 250 mg kaplı tablet veya eşzamanlı uygulanan diğer potansiyel olarak hepatotoksik ilaçlar laboratuvar anomalileri çözülene kadar geçici olarak kesilmelidir. Hepatotoksositeye sebep olan ilaçların belirlenmesinden sonra sıralı olarak bu ilaç (veya ilaçlar) yeniden verilebilir.

Diabetes mellitus hastalarında artmış bir hepatotoksosite riski tanımlanmıştır.

Nörolojik etkiler

Protionamid dahil tiamid antimikobakteriyeller ile pellegra benzeri sendromun yanında psikotik rahatsızlıklar, ensefalopati, periferik ve optik nörit bildirilmiştir. Bazı vakalarda bu semptomlar, nikotinamid ve piridoksin süstitüsyonları ile düzeltilmiştir. Bu sebeple protionamidin nörotoksik etkilerini önlemek için piridoksinin eşzamanlı kullanımı şiddetle önerilmektedir.

Protionamid tedavisi sırasında nöropati oluşumunu önlemek için günde 50-100 mg piridoksin verilmelidir. Bu özellikle izoniazide bağlı nörit geçirenler için geçerlidir.

Protionamid tedavisi uzun sürerse periyodik olarak göz muayenesi ve nörolojik muayene yaptırılmalıdır.

Protionamidle diğer nikotinik asit türevleri, izoniazid, pirazinamid, etionamid ve nikotinik asit arasında çapraz alerji görülebilir.

Protionamid, depresyonu veya başka bir psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalara, epilepsisi olanlara ve kronik alkoliklere dikkatle verilmelidir. Tedavi esnasında kesinlikle alkol alınmamalıdır.

Özellikle mukoz membranlarda olmak üzere pellegra hastalığında gözlenen vitamin B ve nikotinik asit eksikliğine bağlı deri reaksiyonları gözlenebilir, bu durumda ilacın kesilmesi gerekebilir.

Kan şekeri

Protionamid tedavisi hipoglisemi ile ilişkilendirildiğinden, TİONAMİD ile tedaviden önce ve tedavi boyunca kan şekeri periyodik olarak gözlenmelidir. Diabetes mellitus'ta kan şekeri kontrolü, artan hipoglisemi riski de dahil, protionamid tedavisi sırasında daha zor olabilir (bkz. bölüm 4.5).

Diyabetik hastalarda kan şekeri sık olarak izlenmelidir.
Koagulopati görülen hastalarda dikkat edilmelidir.

Hipotiroidizm

Protionamid gibi tiamid antimikobakteriyeller ile tedavi esnasında bildirilmiş olan guatrlı veya guatrsız hipotiroidizm için tiroid fonksiyonunun periyodik olarak izlenmesi önerilir. Etionamidle ilgili bazı guatr ve hipotiroid vakaları mevcut olduğundan ve diyabetlilere verildiğinde diyabet kontrolü zorlaştığından, protionamid de bu tip hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Alerjik reaksiyonlar

Protionamid, döküntü ve ateş ile ciddi alerjik hipersensitiviteye neden olabilir. Bu oluşursa, TİONAMİD tabletlerin kullanımı kesilmelidir.

Görme bozuklukları

Protionamid görme bozukluklarına sebep olabileceğinden, TİONAMİD ile tedaviden önce ve tedavi süresince oftalmoskopi önerilir.

Yardımcı Maddeler

TİONAMİD, sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz –galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rifampisin ve protionamid gibi tiamid antimikobakteriyellerinin eşzamanlı uygulanması, muhtemelen ölümcül olan sarılıkla seyreden yüksek sıklıkta bir hepatitle ilişkilendirilir. Tedaviden sağlanacak yarar risklerden ağır basmadıkça eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır ve bu durumda hasta, klinik belirtiler ve karaciğer fonksiyon bozukluğu semptomları yanı sıra karaciğer fonksiyon test anomalileri açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Protionamid izoniazid ile birlikte verildiğinde kandaki protionamid konsantrasyonu artar. Bu nedenle protionamid dozu azaltılmalıdır (= ikiye bölünür ve 500 mg'ı geçmez).

Protionamid, izoniyazid bozunmasını yavaşlatır.

Tioamidlerin bozunması kimotripsinle azalır.

Etionamidle izosiyanidin eşzamanlı uygulanması hem hızlı hem de yavaş asetilatörlerde serum izoniyazid konsantrasyonunu artırır. Eğer eşzamanlı uygulamanın gerekli olduğuna karar verilirse, takviye olarak piridoksin verilmelidir, ayrıca izoniyazidin yan etkileri (periferal nörit, hepatotoksisite, ensefalopati) izlenmelidir.

Etionamid ve sikloserin eş zamanlı uygulandığında reversibl pellegra benzeri bir ensefalopati oluşmuştur. Bu, piridoksin metabolizmasından kaynaklanmış olabilir.

İnsülin veya kan şekeri düzeyini azaltan ilaçların dozu azaltılmalıdır.

Alkol ile birlikte alındığında santral sinir sistemini uyarıcı etkisi artar. Etionamid tedavisi süresince aşırı etanol kullanımının psikotik reaksiyonlara zemin hazırladığı bildirilmiştir ve bu sebeple protionamid kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda gerekli olmadıkça TİONAMİD kullanılmamalı veya uygun ilacın kullanılma durumunda uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

İlacın doğum kontrol yöntemlerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda protionamid kullanımına dair veriler sınırlıdır veya bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz Bölüm 5.3).

TİONAMİD, hamile kadınlardaki klinik durum protionamid ile tedaviyi gerektirmedikçe hamilelerde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Protionamid ile tedavi gören kadınların yeni doğan bebeklerinde/infantlarında protionamid tespit edilmiştir. Protionamidin yeni doğanlara/infantlardaki etkisi bilinmemektedir. Emzirmenin veya TİONAMİD ile tedavinin kesilmesi konusunda karar; tedavinin anneye yararı ve anne sütünün bebeğe yararı değerlendirilerek verilmelidir.

Hem emziren anne hem de bebeği için takviye piridoksin (Vitamin B6) önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Protionamidin/metabolitlerinin üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisini gösteren veriler bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında erkek ve dişi bireylerin üreme yeteneği üzerine etkileri değerlendirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileriyle ilgili çalışma yapılmamıştır. Yine de hastanın araç ve makine kullanma yeteneği değerlendirilirken, hastanın klinik durumu ve TİONAMİD'in advers etki reaksiyon profili dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Protionamid tedavisi ile ilişkili en az bir advers olay aşağıda vücut sistem, organ sınıfına ve mutlak sıklığına göre belirlenmiştir. Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Ek olarak, etionamidin pazarlama sonrası görülen yan etkilerin sıklık gruplandırması bilinmiyor olarak belirtilmiştir. Veriler, sayısı bilinmeyen bir gönüllü popülasyondan toplandığından, sıklık tahmini yapılamamaktadır. Protionamidle muhtemel sıradan ilişkili bu olaylar ciddiyetleri ve bildirilme sayıları dikkate alınarak bulunmuştur. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Pellegra benzeri sendrom, hipotiroidizm, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresyon, konfüzyon, konsantrasyonda güçlük, psikoz, intihara teşebbüs.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, uyuşukluk, asteni, parestezi

Bilinmiyor: Ensefalopati, periferal nörit, koklama duyusuyla ilgili rahatsızlıklar.

Kardiyovasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Postural hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Metal ya da sülfür tadı, ağız kuruluğu, tükürük artışı, anoreksi, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, mide yanması, karın ağrısı, tokluk hissi, diyare, kabızlık, meteorizm, kulak altı tükürük bezlerinin şişmesi.

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Transaminaz düzeyinde artış

Yaygın: Hepatit, sarılık.

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Pellagroid reaksiyonlar, fotodermatoz, ragad, stomatit, akne, şilit, glosit ve alopesi

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti, menstrüal rahatsızlık, impotens

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Göz bozuklukları (diplopi, bulanık görme, optik nörit)
Bkz. sinir sistemi hastalıkları

Kulak ve iç kulak-hastalıkları

Bilinmiyor: Ototoksisite.

Kas ve iskelet sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Artralji, artrit.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Ürelitiazis

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Hemoptizi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Şiddetli doz aşımı vakaları literatürde tanımlanmamıştır. Doz aşımı durumunda, tedavi semptomatik olmalıdır. Protionamid diyalize uygun değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Antimikobakteriyeller, Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar
ATC kodu : J04AD01

Protionamid *M. tuberculosis*'e karşı terapötik konsantrasyonlarda bakteriyostatiktir fakat yüksek konsantrasyonlarda bakterisid olabilir. Protionamid ayrıca *M. kansasii*, *M. leprae* ve bazı *M. avium* kompleksi suşlarına karşı da etkilidir. Protionamidin tam etki mekanizması bütünüyle açıklanmamıştır ancak ilacın şüpheli organizmalarda peptid sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir. Protionamid mikobakteriyel enzimler tarafından aktive edilmesi gereken ön ilaçtır. Protionamid monoterapi olarak uygulandığında hızlıca ilaç direnci gelişir. Protionamid ve etionamid tamamen çapraz-dirençlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Protionamid oral olarak alındığında tamamına yakını absorplanır. Protionamid'in sağlıklı gönüllülerde tek doz uygulamasını takiben ortalama (\pm SD) protionamid C_{maks} değeri 1729 ng/ml (\pm 768 ng/ml), EAA_{0-t} 'e tekabül eden değer 5661 ng.h/ml (\pm 1679 ng.h/ml). Ortalama (\pm SD) protionamid t_{maks} değeri 1,2 (\pm 0,62) saattir.

Dağılım:

Plazma proteinleri bağlanması yaklaşık %30'dur ve dağılım hacmi yaklaşık 80 litre olarak bildirilmiştir. Protionamidin serebrospinal sıvıya penetrasyonu iyidir.

Biyotransformasyon:

Protionamid sonradan nikotinamid ve nikotinic asit formlarına metabolize olan aktif sülfoksitlerine ve diğer inaktif metabolitlerine dönüşür.

Eliminasyon:

Protionamid ekstensif karaciğer metabolizmasına maruz kalarak birkaç farklı metabolite dönüşür, sadece verilen dozun yaklaşık %1'i değişmemiş olarak idrarla atılır. Protionamid-sülfoksit ana metabolittir; antibakteriyel aktivitesi olduğu bildirilmiştir. Protionamidin plazma yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlar

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Farmakokinetik veriler ne böbrek yetmezliği ne de hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar mevcut değildir.

Çocuklar

Protionamid farmakokinetiğinin çocuklarda kullanımına dair verileri kısıtlıdır. 0-12 yaş arası çocuklarda gerçekleştirilen bir çalışmada günlük kullanılan 15-20 mg/kg dozların hastaların çoğunluğunda hedeflenen konsantrasyon 2,5 μ g/ml'in üzerinde bir C_{max} değeri elde edildiği görülmüştür. Hedeflenen bu konsantrasyon değeri yayınlanmış uzman görüşlerine dayanmaktadır. Maruziyet yaşça küçük, özellikle 2 yaşından küçük hastalarda daha düşük olma eğilimindedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Genotoksisite ve karsinojenik potansiyele dair çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir zararın olmadığını işaret etmektedir.

Protionamid ile yürütülen hayvan çalışmaları, ilacın farelerde, tavşanlarda ve sıçanlarda embriyotoksik ve teratojenik etkilerinin bulunduğunu göstermektedir. Erkek ve dişi bireylerin üreme yeteneği üzerine etkileri ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Polivinilpirolidon K 30

Kroskarmelloz sodyum

Talk

Magnezyum stearat
Şellak (*Laccifer lacca* böceği kaynaklı reçine)
Sukroz
Talk
Arap zankı
Titanyum dioksit
Euroblend green
Nişasta
Poliyeten glikol 6000

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3. Raf ömrü

24 ay

İlk açılıştan sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru yerde, sıkı kapatılmış kaplarda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ve 500 kaplı tablet içeren amber renkli, pilverpruf plastik kapaklı cam şişeler.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar/İstanbul

Tel. : 0212 410 39 50

Faks : 0212 447 61 68

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

212/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.09.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-