

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Etionamida (Etionamida)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	250 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas revestidas cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPHARMA PVT.LTD., MUMBAI, INDIA.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT.LTD., MUMBAI, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-10-050-J04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	2 de abril de 2010
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Etionamida (se adiciona un 5% de exceso)	250,0 mg*
Tartrazina	2,08 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Se indica primariamente para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con *M. Tuberculosis* resistente a la isoniazida o rifanpicina o cuando existe intolerancia del paciente a otros medicamentos. El uso de la etionamida sola en el tratamiento de la tuberculosis trae como resultado el desarrollo rápido de resistencia al medicamento, por tanto resulta esencial suministrar la etionamida con uno o más medicamentos y su selección debe basarse en los análisis de susceptibilidad. Si los análisis de susceptibilidad indican que los organismos son resistentes a uno de los medicamentos antituberculosos de primera línea (como isoniazida o rifampicina) y susceptibles a la etionamida, esta debe acompañarse por al menos un medicamento del cual se conozca su susceptibilidad frente al *M. Tuberculosis*.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa a la etionamida.

Daño hepático severo.

LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS contiene lactosa que está contraindicado en pacientes con galactosemia, el síndrome de mala absorción de glucosa-galactosa, o insuficiencia de lactasa

### Precauciones:

General:

La etionamida puede potenciar los efectos adversos de fármacos antituberculosos suministrados concomitantemente. Deben realizarse exámenes oftalmológicos (incluyendo oftalmoscopia) periódicamente durante la terapia con LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS.

Ensayos de laboratorio:

Antes de iniciar la terapia con etionamida deben realizarse transaminanzas (SGOT, SGPT) y monitorearse mensualmente. Si los valores de transaminanza se elevan durante la terapia, debe discontinuarse temporalmente LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS y el (los) fármaco (s) acompañante (s) hasta que dichos valores retornen a la normalidad. La etionamida y el (los) fármaco (s) acompañante (s) deben reintroducirse secuencialmente con el objetivo de determinar cuál de ellos son los responsables de la hepatotoxicidad.

Deben realizarse determinaciones de glucosa en sangre antes y periódicamente en la terapia con LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS. Los pacientes diabéticos deben ser alertados particularmente por los episodios de hipoglicemia.

También se recomienda un monitoreo periódico de la tiroides.

LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS debe utilizarse con precaución en pacientes diabéticos

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

El uso de LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS sola en el tratamiento de la tuberculosis da como resultado un rápido desarrollo de resistencia. Resulta esencial administrar medicamento(s) adecuado(s) conjuntamente y la selección de los mismos debe estar basado en los análisis de susceptibilidad. Sin embargo, la terapia puede iniciarse antes de recibir los resultados de las pruebas de susceptibilidad siempre que el facultativo lo estime. La etionamida debe administrarse con uno o dos fármacos de los cuales se conozca que el organismo sea susceptible. Los fármacos que se han usado como agentes acompañantes son rifampicina, etambutol, pirazinamida, cicloserina, kanamicina, estreptomocina e isoniazida. Deben observarse las advertencias y preocupaciones para estos fármacos.

Resulta esencial para un buen resultado y para prevenir emergencias de organismos resistentes al medicamento, que el paciente lo ingiera durante el tiempo que dura el tratamiento.

En los casos de organismos resistentes al fármaco se recomienda consultar a un experto en tratamientos de tuberculosis.

Cada tableta contiene color "tartrazina" la cual puede causar reacción alérgica, incluyendo asma bronchial.

#### **Efectos indeseables:**

Gastrointestinal: el más común efecto de la etionamida son los disturbios gastrointestinales que pueden incluir náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, exceso de saliva, sabor metálico, estomatitis, anorexia y pérdida de peso. Los efectos adversos gastrointestinales están relacionados con la dosis, aproximadamente el 50 % de los pacientes no toleran 1g en una dosis simple. Estos efectos pueden minimizarse por disminución de la dosis, cambiando el momento de la administración del medicamento o administrando un agente antiemético conjuntamente.

Sistema nervioso: se han reportado disturbios psicóticos con el uso de la etionamida (incluyendo depresión mental), somnolencia, vértigo, inquietud e hipotensión postural. También se han reportado efectos raros como neuritis periférica, neuritis óptica, diplopia y

visión borrosa. Se recomienda la administración concurrente de piridoxina para prevenir o aliviar los efectos neurotóxicos.

Hepáticos: incremento transitorio de la bilirrubina, SGOT, SGPT (con o sin ictericia).

Otros: reacciones de hipersensibilidad incluyendo rash, trombocitopenia y púrpura se han reportado raramente. Ha ocurrido también hipoglicemia, ginecomastia, impotencia y acné. En el caso de los pacientes con diabetes mellitus recibiendo etionamida su manejo es más dificultoso.

### **Posología y método de administración:**

Administración:

LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS se administra oralmente con alimentos. La dosis usual para adultos es de 15-20 mg/Kg, administrada una vez al día. Para aquellos pacientes que presentan pobre tolerancia gastrointestinal, debe administrarse la dosis dividida y hasta un máximo diario de 1 g.

Dosis:

Los pacientes que no cumplan el tratamiento prescrito pueden tener como resultado un fracaso del mismo y desarrollar una tuberculosis resistente al medicamento, el cual puede poner en peligro la vida o conducir a otros riesgos graves para la salud. Por lo tanto, es esencial que los pacientes cumplan el régimen establecido durante todo el tratamiento. Se recomienda una observación directa de la terapia para todos los pacientes que reciban tratamiento para la tuberculosis. Los pacientes en los cuales se hayan aislado organismos de *M. Tuberculosis* resistentes al medicamento deben tratarse bajo la supervisión de un experto en el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos. La etionamida debe administrarse con al menos una o dos medicamentos de los cuales se conozca que el organismo sea susceptible.

La terapia debe iniciarse con una dosis de 250 mg diariamente con una valoración gradual para llegar a la dosis óptima tolerada por el paciente. Se ha reportado un régimen de 250 mg diariamente por uno o dos días seguido de 250 mg dos veces al día por uno o dos días con el subsecuente incremento a 1g dividido en tres o cuatro dosis. Hasta ahora no existen evidencias suficientes para indicar los niveles más bajos de dosis efectiva. Por eso, para minimizar el desarrollo de resistencia al medicamento o al fármaco acompañante se ha seguido el principio de suministrar la dosis más alta tolerada (basada en la intolerancia gastrointestinal). En los adultos la dosis estaría entre 0.5 y 1.0 g diarios con una dosis promedio de 0.75 g diariamente.

La dosis óptima en pediatría no se ha establecido. Sin embargo se han recomendado dosis de 10 a 20 mg/Kg p.o. diariamente dividida en dos o tres dosis y administrada después de los alimentos ó 15 mg/kg/24 horas en una dosis simple diariamente.

Al igual que en los adultos, la etionamida puede administrarse a los pacientes pediátricos una vez al día. Debe notarse que en caso de pacientes con tuberculosis y VIH, se puede presentar el síndrome de mala absorción. La mala absorción de fármacos puede manifestarse en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a la terapia, en tales casos debe considerarse el monitoreo del fármaco terapéutico.

La intolerancia gastrointestinal al medicamento se minimiza cuando este es administrado con los alimentos.

Se recomienda la administración concomitante con piridoxina.

La duración del tratamiento debe estar basado en la respuesta clínica individual. Se debe continuar la terapia hasta que ocurre el máximo mejoramiento clínico.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La etionamida puede intensificar los efectos adversos de otras drogas antituberculosas administradas concomitantemente. Se han reportado convulsiones y debe tenerse especial cuidado cuando se administra la etionamida con cicloserina. Debe evitarse la ingestión de alcohol a causa de las reacciones psicóticas que se han reportado.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Uso en embarazo: Embarazo Categoría C.

Se han demostrado efectos teratogénicos en animales pequeños recibiendo dosis en exceso en relación a la recomendada para los humanos.

El uso del medicamento debe evitarse durante el embarazo o en mujeres que piensen embarazarse a menos que los beneficios sean mayores que los posibles daños.

Madres que amamantan:

Como no existe información adecuada sobre la excreción de LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS en la leche materna, esta debe administrarse a las madres que amamantan solamente si los beneficios son mayores que los riesgos. Los recién nacidos que son amamantados por madres que están tomando LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS deben ser monitoreados debido a los efectos adversos.

Uso pediátrico:

Debido al hecho de que la tuberculosis resistente a la terapia primaria se encuentra raramente en los recién nacidos, las investigaciones en este grupo de edad han sido limitadas.

Hasta el presente, el medicamento no debe ser usado en pacientes pediátricos menores de doce años excepto cuando los micro-organismos son resistentes a la terapia primaria y ocurre la diseminación sistémica de la enfermedad, o cuando surgen otras complicaciones de tuberculosis con peligro para la vida.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

La sobredosis aguda puede permitir que se acentúen los efectos colaterales listados en ese epígrafe.

El tratamiento es sintomático y de soporte.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Actividad antibacteriana:

LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS es una droga bacteriostática que actúa por inhibición de la pared celular y de la síntesis del ácido micólico. La multiplicación de *Mycobacterium Tuberculosis* se suprime en presencia de concentraciones de etionamida en rangos de 0.6 - 2.5 mg/mL. Puede desarrollarse resistencia rápidamente tanto *in vitro* como *in vivo*. Una concentración de 10 mg/ml o menos puede inhibir aproximadamente el 75 % de la micobacteria fotocromogénica; los estocromógenos son más resistentes. Las cepas de *M. Tuberculosis* pueden hacerse resistentes a medicamentos tales como isoniazida, estreptomina y ácido para-aminosalicílico y permanecer sensibles a la etionamida.

### **MICROBIOLOGÍA:**

Actividad *in vitro*:

LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS posee actividad contra organismos *Mycobacterium Tuberculosis* intra y extra celular. La resistencia de la etionamida a estos organismos se obtiene mediante la repetición de someter cultivos en un medio líquido o

sólido que contiene concentraciones incrementadas de etionamida. Cepas de *M. Tuberculosis* resistentes a multidrogas pueden haber adquirido resistencia a la etionamida e isoniazida. Sin embargo, la mayoría de la cepa aislada de *M. Tuberculosis* que son resistentes a un medicamento generalmente son susceptibles al otro. No existen evidencias de resistencia cruzada entre la etionamida y el ácido para-aminosalicílico (APS), estreptomina o cicloserina. Sin embargo, datos limitados sugieren que puede existir resistencia cruzada entre etionamida y tiosemicarbazonas como la tiacetazona, así como la isoniazida.

Actividad in vivo:

LA ETIONAMIDA TABLETAS RECUBIERTAS administrada por vía oral decreció el número de organismos *M. Tuberculosis* en ratones infectados de H37Rv. Puede desarrollarse resistencia al medicamento con monoterapia continuada de etionamida, pero esto no ocurrió cuando los ratones recibieron combinación de estreptomina o isoniazida con etionamida.

#### ANÁLISIS DE SUSCEPTIBILIDAD:

Este análisis debe realizarse solamente por personal de laboratorio capacitado.

Existen dos métodos *in vitro* estandarizados para la determinación de la susceptibilidad de la etionamida contra organismos *M. Tuberculosis*. El método de proporción modificado (CDC ó NCCLS M24-P) utiliza medio agar Middlebrook y agar 7H10 Cohn impregnado con etionamida a una concentración final de 5.0 mcg/mL después de dos a tres semanas de incubación se calculan los valores de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI<sub>99</sub>) comparando la cantidad de microorganismos que crecen en el medio que contiene el medicamento con el cultivo de control. Si el crecimiento de micobacterias en presencia del medicamento es menor de 1 % con relación al cultivo control, indica resistencia.

El método de caldo radiométrico emplea la máquina BACTEC 460 para comparar el índice de crecimiento del cultivo de control no tratado y el del cultivo en presencia de etionamida 5.0 mcg/mL. Para la interpretación de esta valoración se requieren las instrucciones del fabricante.

Ninguno de los métodos se ha utilizado para otras especies de micobacterias.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La administración de 1 g de etionamida produce concentraciones plasmáticas de 20 mg/mL en tres horas. La vida media del medicamento es de alrededor de dos horas. Aproximadamente el 50 % de los pacientes no toleran una dosis simple de 500 mg a causa de los disturbios gastrointestinales. La etionamida se distribuye rápida y ampliamente, las concentraciones en sangre y en varios órganos son aproximadamente iguales. En el CSF están presentes concentraciones significativas del medicamento. La etionamida lo mismo que el ácido aminosalicílico inhiben la acetilación de la isoniazida *in vitro*. Se metaboliza extensivamente en el hígado a ácido sulfónico activo y otros metabolitos inactivos y menos del 1 % se excreta en forma activa por la orina.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Desechar cualquier remanente no utilizado

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2016.

