

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Etambutol Arena 400 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține clorhidrat de etambutol 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 56,00 mg/capsulă, p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de n-propil (E 216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule mărimea 00, cu capul și corpul de culoare albă, conținând o pulbere granulată de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul tuberculozei pulmonare și extrapulmonare, inclusiv meningită tuberculoasă, în cadrul polichimioterapiei inițiale și al retratamentului.

Se va asocia obligatoriu cu alte chimioterapice și antibiotice antituberculoase (administrat singur germeii dezvoltă rezistență), atât în cadrul tratamentului inițial cât și al retratamentului.

Etambutolul este prevăzut în schema terapeutică a primului retratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul tuberculozei se face conform schemelor terapeutice naționale.

Adulți

Doza uzuală de etambutol este de 15-25 mg/kg și zi (fără a depăși 1,5 g/zi), în priză unică sau 25-30 mg/kg și zi (fără a depăși 2 g/zi) de 3 ori pe săptămână, sau 50 mg/kg și zi (maxim 2,5 g/zi) de două ori pe săptămână.

Copii

Etambutolul se va administra numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu la pacienții la care nu pot fi apreciate reacțiile adverse asupra acuității vizuale: copii sub vârsta de 13 ani, pacienți inconștienți, și la pacienții cu disfuncții renale.

Doza uzuală de etambutol este de 15 – 25 mg/kg zilnic.
Administrarea se face oral într-o singură priză.

Insuficiență renală

Dozele în insuficiența renală doza se reduc la 10 mg/kg și zi, pentru un clearance al creatininei de 70 ml/min (vezi pct. 4.4.).

Mod de administrare

Capsulele se administrează oral, nemestecate cu o cantitate suficientă de lichid, pe stomacul gol.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la etambutol sau la oricare dintre excipienți.
Nevrită optică, retinopatie diabetică, cataractă.
Insuficiență renală severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În caz de insuficiență renală, există risc de supradozaj prin acumulare. Se recomandă reducerea dozei cu 25%; eventual doza se calculează în funcție de clearance-ul creatininei (vezi tabelul)

Clearance-ul creatininei (ml/min.)	Doza zilnică de etambutol
> 100	15-20 mg/kg și zi
70 –100	15 mg/kg și zi
< 70	10 mg/kg și zi
În timpul hemodializei	5 mg/kg și zi
În ziua dializei	7 mg/kg și zi

Tratamentul cu etambutol trebuie precedat de un examen oftalmologic complet: acuitate vizuală, câmp vizual, vederea colorată, fund de ochi, după care examinarea trebuie realizată periodic, la 3 săptămâni după începerea de tratamentului și apoi la fiecare 2 luni. Pentru pacienții care primesc doze mai mari de 15 mg/kg și zi examinarea va fi efectuată lunar. Modificările acuității vizuale pot fi unilaterale sau bilaterale; de aceea examenul oftalmologic trebuie efectuat bilateral și unilateral. Tratamentul cu etambutol se întrerupe dacă apar tulburări vizuale. Fenomenele de nevrîtă optică sunt de regulă reversibile în câteva luni de la întreruperea medicației.

Etambutolul este contraindicat în prezența nevrîtei optice și trebuie administrat cu prudență la pacienții cu alte leziuni oculare preexistente și în alte situații cu risc – alcoolism, fumători, diabet zaharat, tratament concomitent cu medicamente toxice pentru retină.

Se recomandă prudență în cazul pacienților cu valori ridicate ale concentrației plasmatice de acid uric (hiperuricemie) și cu simptome de gută.

Etambutolul se va administra numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu la pacienții la care nu pot fi apreciate reacțiile adverse asupra acuității vizuale: copiii sub vârsta de 13 ani, pacienți inconștienți, și la pacienții cu disfuncții renale.

Examinarea periodică a funcțiilor renală, hepatică și hematopoietică va fi efectuată în timpul terapiei de lungă durată.

Deoarece conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Deoarece conține p-hidroxibenzoat de metil (E 218) și p-hidroxibenzoat de n-propil (E 216), Etambutol Arena 400 mg poate determina reacții alergice, chiar întârziate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antiacidele gastrice cu aluminiu scad absorbția digestivă a etambutolului (intervalul de administrare va fi de cel puțin 2 ore).

Toxicitatea optică a etambutolului poate fi favorizată de alte medicamente cu risc toxic pentru nervul optic și retină: clorochină și derivați, clorpromazină, fenotiazină și alte fenotiazine, digitalice, cloramfenicol.

Efectul digitoxinei poate fi redus de etambutol.

Tratamentul concomitent cu disulfiram poate crește riscul de reacții adverse prin creșterea concentrației serice de etambutol.

Ingestia concomitentă de alcool poate crește efectul oculotoxic al etambutolului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat că etambutolul traversează placenta. Administrarea în timpul sarcinii nu a fost asociată cu apariția de anomalii fetale. Efectele etambutolului în asociere cu alte antituberculostatice asupra fătului nu sunt cunoscute. Totuși se recomandă prudență în timpul sarcinii.

Alăptarea

Etambutolul trece în laptele matern. Din această cauză se recomandă precauție la administrarea etambutolului la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Prin reacțiile adverse oculare pe care le produce, etambutolul poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate au fost clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie și netropenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice, erupție cutanată tranzitorie, prurit.

Tulburări psihice

Rare: confuzie, dezorientare și posibil halucinații

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: cefalee, amețeli, paretezii

Tulburări oculare

Frecvente: Nevrită optică cu interesarea fibrelor centrale și periferice, manifestată prin scăderea acuității vizuale, scotom central, discromatopsie pentru verde și roșu, îngustarea câmpului vizual periferic. Aceste manifestări pot fi unilaterale sau bilaterale și sunt întâlnite mai frecvent la pacienții care primesc doze de 25 mg/kg și zi timp de

câteva luni. Multe din aceste modificări dispar când etambutolul este întrerupt. Cu doze de 15 mg/kg și zi, tulburările vizuale sunt foarte rare.

Tulburări gastro-intestinale

Rare: anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale

Tulburări hepatobiliare

Rare: afectări tranzitorii ale funcției hepatice

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: hiperuricemie și precipitarea atacului de gută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO Tel: + 4 0757 117 259 Fax: +4 0213 163 497 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj se oprește administrarea etambutolului, se face lavaj gastric; reacțiile anafilactice necesită tratament de urgență. Nu există antidot specific. Etambutolul este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul tuberculozei. Alte medicamente pentru tratamentul tuberculozei, codul ATC: J04AK02

Mecanism de acțiune

Etambutolul este un agent bacteriostatic acționând intracelular și extracelular asupra bacililor tuberculozei în faza exponențială de multiplicare și pare să inhibe sinteza unuia sau a mai multor metaboliți, provocând, astfel, disfuncția metabolismului celular, oprind diviziunea celulară și provocând moartea celulei. Datele din literatura de specialitate arată că etambutolul reduce biosinteza de ARN și ADN și poate forma chelați cu metalele indispensabile bacteriei.

Efecte farmacodinamice

Etambutolul, compus de sinteză, este unul dintre chimioterapicele antituberculoase majore. Are acțiune toxică selectivă asupra *M. tuberculosis* - CMI este de 1-2 μg/ml pentru majoritatea tulpinilor. *M. kansasii* este de asemenea sensibil, dar la concentrații mai mari. Etambutolul are acțiune bacteriostatică. Este activ numai asupra germenilor în fază exponențială de multiplicare, cărora le oprește creșterea după o latență de 24 ore, atunci când este adăugat în cultură. Este eficace atât față de bacilii extracelulari cât și față de cei intracelulari. Inhibă arabinozil- transferaza micobacteriană, implicată în sinteza arabinoglicanului, component esențial al peretelui celular micobacterian. Este astfel alterată bariera celulară și crescută permeabilitatea transmembranară a medicamentelor lipofile (rifampicină, ofloxacină).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Etambutolul se absoarbe bine din intestin, în 2-4 ore, cu o biodisponibilitate de 77%, fără a fi interferat de alimente.

Distribuția

Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de circa 20-30%. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 3,1 ore. Este captat de țesuturi, ajungând în plămâni în concentrații de 5-9 ori mai mari decât în plasmă. Nu trece în lichidul cefalorahidian când meningele sunt normale, dar realizează concentrații de 10-50% din cele plasmatică în meningita tuberculoasă.

Metabolizare și eliminare

Etambutolul administrat pe cale orală este metabolizat în proporție de 20% la nivelul ficatului. Metabolizarea se realizează printr-un mecanism de oxidare a funcției alcool la aldehyd, urmată de transformarea acesteia în acid dicarboxilic.

Se elimină predominant urinar (aproximativ 50% din doza administrată oral se elimină în formă neschimbată) și numai 25% prin scaun.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Polividonă K30
Stearat de magneziu
Talc

Capsula – cap și corp

Dioxid de siliciu
Acid acetic glacial
p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)
p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216)
Dioxid de titan (E 171)
Glicerol
Gelatină.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.

Cutie cu un flacon din polietilenă conținând 50 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, cod 024022, sector 2, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12877/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .