

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Etambutol Atb 250 mg comprimate filmate

Etambutol Atb 400 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de etambutol 250 mg.

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de etambutol 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, cu diametrul de 12 mm.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 13 mm.

### 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 antibiotice și chimioterapice antituberculoase (administrat singur germenii 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

##### Doze

Tratamentul tuberculozei se face conform schemelor terapeutice naționale.

Etambutol Atb se administrează oral.

##### *Adulți:*

Doza uzuală de etambutol este de 15-25 mg/kg/zi (fără a depăși 1,6 g) de 7 ori pe săptămână sau 30-50 mg/kg (zi (fără a depăși 2 g) de 3 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. (vezi pct. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare)

Doza uzuală de etambutol este de 15-25 mg/kg/zi.

*Insuficiență renală:*

Etambutolul se va administra cu precauție la pacienții cu insuficiență renală. (vezi cap. 4.4.).

Se recomandă creșterea intervalului dintre doze, astfel:

CI creatinină (ml/min)	Doze
<30	15-20 mg la fiecare 48 de ore cu monitorizarea nivelului plasmatic de etambutol

Alternativ, dozele pot fi reduse în conformitate cu următoarea schemă:

CI creatinină (ml/min)	Doze
20-50	Normal
10-20	7,5-15 mg/kg/zi
<10	5-7,5 mg/kg/zi

*Insuficiență hepatică:*

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozelor.

Mod de administrare

Comprimatele se administrează oral, într-o singură priză, sub directă observație, pe toată perioada tratamentului.

Durata terapiei antituberculoase depinde de regimul ales, răspunsul clinic și radiologic al pacientului, rezultatele frotiului și culturii și de studiile de rezultatele testelor de susceptibilitate a *Mycobacterium tuberculosis* izolat de la pacient.

Dacă tratamentul este întrerupt, schema de tratament ar trebui să fie prelungită până la o dată ulterioară în funcție de: durata de întrerupere, durata tratamentului sau starea pacientului.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la etambutol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Nevrită optică.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu etambutol trebuie precedat de un examen oftalmologic complet – acuitate vizuală, câmp vizual, vederea colorată, fund de ochi. Următoarele examene oftalmologice se efectuează în a 3-a săptămână de tratament apoi în a 2-a lună și în continuare la fiecare 2 luni. Tratamentul cu etambutol se întrerupe dacă apar tulburări vizuale. Fenomenele de nevrită optică sunt, de regulă, reversibile în câteva luni de la întreruperea medicației.

Etambutolul este contraindicat în prezența nevritei optice și trebuie administrat cu prudență la pacienții cu alte leziuni oculare preexistente și în alte situații cu risc – alcoolici, tabagici, diabetici, tratament concomitent cu medicamente toxice pentru retină.

Deoarece etambutolul se elimină în special prin rinichi, este indicată ajustarea dozelor la pacienții cu funcție renală afectată (vezi pct. 4.2. Doze și mod de administrare). În caz de insuficiență renală există risc de supradozaj prin acumulare. La acești pacienți, acuitatea vizuală va trebui monitorizată mai atent. Dacă funcția renală nu poate fi monitorizată, se recomandă evitarea administrării de etambutol.

Administrarea de etambutol nu este recomandată la vârste mici deoarece copiii la această vârstă nu sesizează modificările funcției vizuale. Etambutolul în doze de 15 mg/kg/zi este bine tolerat după vârsta de 5 ani. (vezi pct. 4.2. Doze și mod de administrare)

Etambutolul se excretă urmând aceeași cale ca și acidul uric, ceea ce duce la creșterea concentrației serice de acid uric. Tratamentul concomitent cu izoniazidă sau piridoxină accentuează acest efect. Pacienții cu

hiperuricemie preexistentă sau cu simptome de gută vor trebui monitorizați privind nivelul de acid uric în timpul tratamentului cu etambutol.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Sărurile de hidroxid de aluminiu scad absorbția digestivă a etambutolului (intervalul de administrare va fi de cel puțin 4 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 tiazine, digitalice, cloramfenicol.

Tratamentul concomitent cu disulfiram crește riscul de toxicitate oculară.

#### **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 antituberculozice asupra fătului nu sunt cunoscute.

##### *Alăptarea:*

Etambutolul trece în laptele matern.

Administrarea de etambutol în timpul sarcinii și alăptării se va face după evaluarea atentă de către medic a raportului risc fetal/beneficiu matern.

#### **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 sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ) și foarte rare ( $< 1/10.000$ ) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### *Tulburări hematologice și limfatice:*

-foarte rare: trombocitopenie, leucopenie (alergică), neutropenie cu eozinofilie.

##### *Tulburări ale sistemului imunitar:*

-foarte rare: reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice.

##### *Tulburări metabolice și de nutriție*

-mai puțin frecvente: hiperuricemie

-foarte rare: gută

##### *Tulburări psihice:*

-cu frecvență necunoscută: confuzie, dezorientare, halucinații.

##### *Tulburări ale sistemului nervos*

- cu frecvență necunoscută: neuropatie periferică (parestezie) mai ales la nivelul membrilor inferioare, amețeală, cefalee, tremor.

##### *Tulburări oculare*

- frecvente: tulburări vizuale determinate de nevrită optică (nevrită retrobulbară). Frecvența depinde de doze și de durata tratamentului. 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. Semnele incipiente tipice includ discromatopsie pentru verde și roșu și îngustarea câmpului vizual (scotom central sau periferic). Aceste

manifestări sunt deseori reversibile odată cu întreruperea tratamentului. Cu doze de 15 mg/kg și zi, tulburările vizuale sunt foarte rare. Pentru a evita dezvoltarea unei atrofii vizuale ireversibile, se va monitoriza cu regularitate acuitatea vizuală, iar dacă apar tulburări vizuale, se va întrerupe imediat tratamentul cu etambutol (vezi cap. 4.4.).

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:*

- cu frecvență necunoscută: pneumonie, infiltrat pulmonar cu sau fără eozinofilie.

*Tulburări gastrointestinale:*

- cu frecvență necunoscută: greață, vărsături, anorexie, flatulență, durere abdominală, diaree.

*Tulburări hepatobiliare:*

- cu frecvență necunoscută: hepatită, icter, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice, insuficiență hepatică.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

- rare: erupție cutanată tranzitorie, mâncărime, urticarie.

-foarte rare: erupții lichenoide fotosensibile, dermatită buloasă, sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică.

*Tulburări renale și ale căilor urinare:*

- foarte rare: nefrită interstițială.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:*

- cu frecvență necunoscută: febră, stare de rău.

**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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

*Simptome:* anorexie, vomă, tulburări gastrointestinale, febră, cefalee, amețeală, halucinații și/sau tulburări vizuale.

*Tratament:* provocarea vărsăturilor și lavajul gastric pot da rezultate. Nu există antidot specific, iar tratamentul este unul de întreținere. Etambutolul este dializabil.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: 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

### *Absorbție:*

În urma administrării orale, aproximativ 80% din etambutol este absorbit. În urma administrării a 15 mg/kgc, concentrația serică maximă de 4 mg/l etambutol este atinsă în 2-4 ore. Dacă medicamentul este administrat pentru o perioadă mai lungă de timp, nivelul seric este similar.

### *Distribuție:*

Concentrația intracelulară la nivelul eritrocitelor atinge valori de aproximativ două ori mai mari decât nivelurile plasmaticе, iar aceste valori se mențin 24 de ore. Volumul mediu de distribuție este 3,89 l/kg-8,1 l/kg.

În funcție de doză administrată, aproximativ 10-40 % din întreaga cantitate de medicament se leagă de proteinele plasmaticе.

### *Eliminare:*

Concentrația plasmatică scade bifazic, timpul de înjumătățire fiind de aproximativ 4 ore inițial și 10 ore ulterior; 50-70% din doză fiind excretată nemodificată în urină și 7-15% ca aldehydă inactivă și metaboliți de acid carboxilic.

Calea principală de metabolizare pare a fi o oxidare inițială a alcoolului la un intermediar aldehydic, urmată de conversie la un acid dicarboxilic.

Între 20-22% din doză inițială se excretă nemodificată în fecale. Eliminarea de etambutol este întârziată la pacienții cu funcția renală afectată.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele de toxicologie obținute în urma administrării de doze mari de etionamidă pentru o perioadă lungă de timp au demonstrat afectarea miocardului și insuficiență cardiacă, precum și depigmentări la nivelul tapetum lucidum de la nivelul ochilor.

La câini s-au observat modificări degenerative la nivelul sistemului nervos central, aparent fără legătură cu doza administrată, în urma administrării de doze mari de etionamidă pentru o perioadă lungă de timp. La maimuțele rhesus au apărut semne neurologice după administrarea de etionamidă câteva luni. Aceste manifestări au fost corelate cu un nivel seric specific de etambutol, precum și cu modificări clare la nivelul sistemului nervos central.

În ceea ce privește genotoxicitatea, s-au obținut rezultate contradictorii (test Ames negativ, culturi limfocitare umane negative, pozitivare la nivelul micronucleilor de șoarec). Administrarea de etambutol împreună cu nitrit de sodiu a determinat creșterea riscului de apariție a limfoamelor și a tumorilor pulmonare. În urma administrării unor doze mari de etambutol în timpul unor studii de toxicitate a reproducerii la șoareci, s-a observat apariția dehiscentei palatine și malformații la nivelul coloanei vertebrale. Studiile realizate la șobolani și iepuri au demonstrat ca administrarea de etambutol în doze mari poate determina apariția la pui de malformații minore la nivelul vertebrelor cervicale, anomalii la nivelul membrelor, buză de iepure, dehiscentă palatină.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Etambutol Atb 250 mg comprimate filmate

#### *Nucleu:*

Celuloză microcristalină tip 101

Povidonă

Celuloză microcristalină tip 102  
Amidon pregelatinizat  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu.

*Film:*

Alcool polivinilic parțial hidrolizat  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol (PEG 3350)  
Talc  
Oxid roșu de fer (E 172)

Etambutol Atb 400 mg comprimate filmate

*Nucleu:*

Celuloză microcristalină tip 101  
Povidonă  
Celuloză microcristalină tip 102  
Amidon de porumb parțial pregelatinizat  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu.

*Film: Opadry II 85F 18422*

Alcool polivinilic parțial hidrolizat  
dioxid de titan (E 171)  
Macrogol (PEG 3350)  
Talc

## 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

## 6.3 Perioada de valabilitate

Etambutol Atb 250 mg comprimate filmate  
3 ani

Etambutol Atb 400 mg comprimate filmate

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

Etambutol Atb 250 mg comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.  
Cutie cu 150 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Etambutol Atb 400 mg comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.  
Cutie cu 150 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Antibiotice S.A.  
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7401/2015/01-02

7402/2015/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2015

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