

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. Denominazione della specialità

ETAPIAM 400 mg compresse rivestite con film

ETAPIAM 500 mg/3ml soluzione iniettabile

### 2. Composizioni qualitative e quantitative

#### **Comprese:**

ETAPIAM 400 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita contiene: principio attivo : etambutolo cloridrato 0,400 g.

#### **Fiale:**

- ETAPIAM 500 mg/3ml soluzione iniettabile

Una fiala da 3 ml per via topica, intramuscolare o per fleboclisi lenta contiene:

Principio attivo: etambutolo cloridrato 0,500 g

Eccipienti con effetti noti:

ETAPIAM 400 mg compresse rivestite con film: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. Forme farmaceutiche

Comprese rivestite e soluzioni iniettabili per uso topico, intramuscolare ed endovenoso (fleboclisi lenta).

### 4. Informazioni cliniche

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

L'etambutolo è un farmaco antitubercolare "di prima linea", che viene utilizzato in associazione con altri antimicobatterici per il trattamento della tubercolosi polmonare ed extrapolmonare (primo trattamento e trattamenti successivi).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Adulti**

La dose raccomandata è di 15-25 mg/Kg/die in 1-2 somministrazioni giornaliere.

**In caso di infiltrazioni o di instillazioni** locali somministrare 200-400 mg per volta **In caso di uso endovenoso** può essere somministrata un'unica dose giornaliera di 25 mg/Kg mediante fleboclisi lenta, con diluizione in soluzione fisiologica (500 ml) o in soluzione glucosata (500 ml).

La dose endovenosa può essere ridotta a 15 mg/Kg/die e seguita da una somministrazione orale di 400 mg a circa 8-10 ore dalla fleboclisi.

##### **Popolazioni speciali**

##### **Popolazione pediatrica**

La dose raccomandata è di 25-30 mg/Kg/die; l'uso di etambutolo nei bambini al di sotto dei 13 anni non è raccomandato, se non in casi di assoluta necessità,.

##### **Compromissione renale**

È necessario modificare la posologia in caso di grave insufficienza renale.

#### 4.3 Controindicazioni

Etapiam è controindicato nei pazienti con riconosciuta ipersensibilità all'etambutolo e nei pazienti con manifesta neurite ottica, a meno che il giudizio clinico non ne consigli ugualmente l'uso.

L'uso dell'etambutolo cloridrato non è raccomandato in bambini al di sotto dei 13 anni in quanto non sono state stabilite sicure modalità d'impiego.

L'uso di etambutolo è controindicato nel caso di pazienti incapaci di valutare e riportare effetti collaterali in campo visivo o cambiamenti nella vista (p. es. bambini piccoli, pazienti non coscienti).

#### 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Da usare con cautela in soggetti con gravi lesioni epatiche o renali e sindromi depressive.

Se ne sconsiglia l'uso in soggetti di età inferiore a 13 anni, poichè, per quanto riguarda l'etambutolo, non sono state stabilite sicure modalità d'uso.

Poichè l'etambutolo viene eliminato principalmente per via renale, nei nefropatici è necessario ridurre opportunamente le dosi in base ai livelli ematici del farmaco.

L'etambutolo può causare una diminuzione dell'acutezza visiva che sembra dovuta a neurite ottica/retrobulbare. Questo effetto può essere correlato al dosaggio ed alla durata del trattamento. L'effetto è generalmente reversibile quando l'assunzione del farmaco è prontamente interrotta. Tuttavia, sono stati riportati casi di cecità irreversibile.

I pazienti debbono essere messi al corrente della necessità di consultare il medico in presenza di variazioni dell'acutezza visiva. La variazione in acutezza visiva può essere unilaterale o bilaterale e quindi gli occhi devono essere sottoposti ad esame singolarmente ed insieme. Misurazioni dell'acutezza visiva devono essere

effettuate prima dell'inizio della terapia e, periodicamente, durante la somministrazione del farmaco (mensilmente per dosaggi giornalieri superiori a 15 mg/kg).

Dato che il farmaco può avere effetti negativi sulla vista, un esame obiettivo dovrebbe includere l'oftalmoscopia, il campo visivo e la differenziazione dei colori.

In pazienti con difetti della vista quali la cataratta, stati flogistici ricorrenti a livello oculare, neurite ottica, retinopatia diabetica, riesce più difficile la valutazione dei cambiamenti nell'acutezza visiva; in questi casi ci si deve accertare che le variazioni della capacità visiva non siano dovute alle condizioni patologiche preesistenti.

In questo tipo di pazienti bisogna prendere in considerazione il rapporto tra i benefici attesi ed il possibile deterioramento visivo dal momento che si presenta difficile una valutazione dei cambiamenti del visus.

Se un'accurata valutazione conferma l'importanza del cambiamento visivo e non rivela altre cause, si deve sospendere il trattamento con etambutolo e riesaminare il paziente periodicamente. Un calo progressivo dell'acutezza visiva durante la terapia deve essere considerato consequenziale al trattamento con etambutolo.

Pazienti che fanno registrare durante terapia con etambutolo disturbi visivi, possono accusare sintomi visivi soggettivi prima o contemporaneamente al calo dell'acutezza visiva; a tutti i pazienti sotto terapia con etambutolo dovrebbe essere richiesto periodicamente se presentano visione confusa o altri sintomi oculari soggettivi.

Sono state riportate tossicità epatiche, compresi esiti fatali. Devono essere condotte rilevazioni basali e periodiche della funzione epatica.

L'etambutolo può ridurre la clearance renale degli urati come l'acido urico e può portare ad iperuricemia. Sono stati riferiti attacchi acuti di gotta.

In caso di trattamento prolungato è opportuno eseguire periodici controlli oculistici, della funzionalità epatica e renale e della crasi ematica

**Eccipienti**

ETAPIAM nella formulazione in compresse rivestite con film contiene **lattosio monoidrato**: I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni**

L'etambutolo va impiegato in associazione con altri farmaci antitubercolari.

Per via degli effetti sulla escrezione renale di acido urico, l'etambutolo può contrastare l'azione di agenti uricosurici. Non sono stati riportati effetti di interazione farmacologica tra etambutolo e altri agenti, ma la terapia concomitante con isoniazide e piridossina può contribuire ad esacerbare gli effetti sull'escrezione di acido urico.

L'assorbimento di etambutolo è diminuito da antiacidi contenenti idrossido di alluminio.

L'assorbimento non viene significativamente influenzato dalla somministrazione contemporanea di alimenti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

Nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento nonché nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo medico.

Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in stato di gravidanza. E' stato riportato che l'etambutolo attraversa la placenta. Sono state riportate anomalie oftalmiche in neonati da donne in terapia antitubercolare che includeva etambutolo. L'etambutolo deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

L'etambutolo è escreto nel latte materno. L'uso di etambutolo deve essere preso in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore del potenziale rischio per il neonato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine**

L'etambutolo può diminuire l'acutezza visiva e la visione dei colori, che possono influenzare la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. I pazienti dovrebbero effettuare controlli periodici per valutare la comparsa di effetti oftalmologici.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Sebbene in studi controllati la frequenza e l'entità delle diminuzioni dell'acutezza visiva in pazienti in corso di trattamento con etambutolo non siano state maggiori di quelle di pazienti sottoposti a regimi non comprendenti etambutolo, tale farmaco può talvolta produrre diminuzioni dell'acutezza visiva, da considerare dovute a neurite ottica e da porre in relazione alla dose e alla durata del trattamento.

Queste diminuzioni sono manifestamente reversibili qualora il farmaco venga tempestivamente sospeso. In rari casi il recupero può essere ritardato anche di un anno o più. La neuropatia ottica compresa la neurite ottica o neurite retrobulbare che si manifesta in associazione alla terapia con etambutolo può essere caratterizzata da uno o più dei seguenti eventi: riduzione dell'acutezza visiva, scotomi, cecità ai colori e o difetti del campo visivo, anomalie oftalmiche congenite, cecità. Questi eventi sono stati riportati anche in assenza di diagnosi di neurite ottica o retrobulbare.

I pazienti debbono essere messi al corrente della necessità di consultare il medico in presenza di variazioni dell'acutezza visiva.

La variazione in acutezza visiva può essere unilaterale o bilaterale e quindi gli occhi devono essere sottoposti ad esame singolarmente ed insieme.

Misurazioni dell'acutezza visiva devono essere effettuate prima dell'inizio della terapia e, periodicamente, durante la somministrazione del farmaco (mensilmente per dosaggi giornalieri superiori a 15 mg/Kg).

Per la determinazione dell'acutezza visiva si consiglia di ricorrere alle tavole optometriche di Snellen.

Secondo i dati forniti da alcuni studi, pazienti affetti da tbc, non sottoposti a terapia con Etapiam, fanno registrare infatti precise oscillazioni di una o due righe quando sottoposti al test di acutezza visiva di Snellen.

Il seguente schema può essere di aiuto per capire se le eventuali variazioni dell'acutezza visiva sono da imputare al trattamento con Etapiam.

Letture iniziali secondo Snellen	Letture che indicano un significativo decremento	Numero significativo di righe	Diminuzioni Numero di punti
20/13	20/25	3	12
20/15	20/25	2	10
20/20	20/30	2	10
20/25	20/40	2	15
20/30	20/50	2	20
20/40	20/70	2	30
20/50	20/70	1	20

In generale variazioni dell'acutezza inferiori ai valori indicati sotto "Numero significativo di righe" e "Diminuzioni Numero di punti" possono attribuirsi a variazioni casuali, limitazioni della metodica adottata, variazioni fisiologiche.

D'altra parte cambiamenti dell'acutezza visiva eguali o superiori a valori indicati sotto "Numero significativo di righe" e "Diminuzioni Numero di punti" indicano che necessita ripetere l'esame e valutare attentamente lo stato visivo del paziente.

Se un'accurata valutazione conferma l'importanza del cambiamento visivo e non rivela altre cause, si dovrebbe sospendere il trattamento con Etapiam e riesaminare il paziente frequentemente.

Un calo progressivo dell'acutezza visiva durante la terapia deve essere considerato consequenziale al trattamento con Etapiam.

Se, anteriormente al trattamento, vengono usate lenti correttive, il paziente le dovrà portare durante l'esame dell'acutezza visiva.

È possibile che nel corso della terapia protratta per uno o due anni si sviluppino disturbi di rifrazione che devono essere corretti per non falsare i risultati dell'esame.

Il disturbo di rifrazione si elimina effettuando l'esame dell'acutezza visiva attraverso un forellino.

Pazienti che fanno registrare, durante terapia con Etapiam disturbi visivi, possono accusare sintomi visivi soggettivi prima o contemporaneamente al calo dell'acutezza visiva; a tutti i pazienti sotto terapia con Etapiam dovrebbe essere chiesto periodicamente se presentano visione confusa o altri sintomi oculari soggettivi.

Il ripristino dell'acutezza visiva si ha generalmente in un periodo variabile da una settimana a qualche mese dopo la sospensione del farmaco; in seguito i pazienti possono riprendere il trattamento senza che si manifesti necessariamente un calo dell'acutezza visiva.

Sebbene con Etapiam non siano finora stati segnalati effetti collaterali particolari, tuttavia la letteratura mondiale riporta ipersensibilità, reazioni di tipo anafilattico/ anafilattoide (inclusi shock ed esiti fatali), sindrome da ipersensibilità caratterizzata da reazioni cutanee (come rash e dermatite esfoliativa), eosinofilia ed uno o più dei seguenti: epatite, polmonite, nefrite, miocardite, e pericardite. Possono essere presenti febbre e linfadenopatia. Infiltrati polmonari con o senza eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, dermatiti, rash, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pruriti e dolori articolari; anoressia, nausea, vomito, disturbi gastro-intestinali, epatotossicità inclusi esiti fatali, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, dolori addominali; febbre, cefalea, capogiri, ipoestesia, parestesia, confusione mentale, disorientamento e possibili allucinazioni.

Ancor più raramente sono stati riportati anche casi di intorpidimento e formicolio all'estremità.

Inoltre sono stati riferiti casi di iperuricemia e transitorie alterazioni della funzionalità epatica.

Tuttavia poiché l'etambutolo è impiegato di norma in associazione ad altri farmaci antitubercolari, l'insorgenza di questi effetti collaterali può essere attribuita alla terapia associata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio possono verificarsi: anoressia, nausea, vomito, disturbi gastro-intestinali, dolori addominali, febbre, cefalea, vertigini, confusione mentale, disorientamento e possibili allucinazioni.

Antidoto specifico: nessuno. In questi casi interrompere la terapia ed eliminare il farmaco mediante emesi o lavaggio gastrico.

## **5. Proprietà farmacologiche**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

L'etambutolo è batteriostatico. E' attivo nei confronti di M.tuberculosis e M.bovis con CMI comprese tra 0.5 ed 8 mcg/ml. E' attivo anche nei confronti di alcuni micobatteri atipici, compreso M.kansasii.

#### **Resistenza**

Non vi è resistenza crociata con altri antitubercolari.

La resistenza primaria all'etambutolo non è frequente nei paesi industrializzati, ma la resistenza a M. tuberculosis si sviluppa se il farmaco è utilizzato da solo, anche se meno rapidamente che non con gli altri antimicobatterici.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Viene molto ben assorbito dopo somministrazione per via orale, per cui viene preferibilmente somministrato per tale via; tuttavia può essere somministrato per via parenterale, i.m., ed e.v.; non vi sono dati relativi al comportamento farmacocinetico dopo somministrazione parenterale. Si ritiene comunque che, data l'ottima biodisponibilità, i livelli ematici ottenuti con l'iniezione del farmaco siano pressochè sovrapponibili.

Emivita: 4-5 ore.

Legame sieroproteico: 20-30% circa.

Viene assorbito per via orale per il 75-80%, raggiunge il picco plasmatico entro 2-4 ore (5 mcg/ml), in 11-15 minuti se in perfusione, e tende a concentrarsi all'interno dei globuli rossi, che costituiscono un deposito da cui il farmaco lentamente viene ceduto al plasma.

Penetra nel liquor, dove si ritrova in concentrazioni pari a circa il 30% di quelle presenti nel sangue. L'eliminazione è renale, per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. La maggior parte dell'etambutolo è eliminata in forma immodificata, e solo per il 15% circa sotto forma di metaboliti inattivi (un'aldeide ed un acido decarbossilico).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### **Tossicità acuta:**

Sono stati usati ratti albin Wistar maschi giovani. L'etambutolo è stato iniettato sciolto in acqua.

Ogni dose è stata iniettata in 10 animali. La DL<sub>50</sub> è risultata di 1,150 g/Kg (+/- 0,05 g/Kg). La ricerca sul topo è stata fatta su topi albin Swiss maschi. Ogni dose è stata iniettata a 10 animali. La DL<sub>50</sub> è risultata 0,550 g/Kg (+/- 0,05 g/Kg).

La DL<sub>50</sub> per os è pari a 6800-8900 mg/Kg rispettivamente nel ratto e nel topo.

#### **Tossicità cronica:**

A 40 ratti albin Wistar maschi, giovani, del peso corporeo medio di 95 g è stata somministrata una dose di etambutolo (50 mg/Kg) pari a circa il doppio di quella consigliata in clinica umana e per un periodo di 150 giorni. Nessun ratto è deceduto durante il trattamento. Negli animali di laboratorio l'etambutolo ha mostrato effetti embrio-fetotossici e teratogeni solo a dosi molto elevate, non impiegate in terapia. Sulla base di questi dati sperimentali, seppur condotte con dosi molto elevate di etambutolo bicloridrato ben lontane da quelle impiegate in terapia, viene raccomandata egualmente una certa prudenza nell'uso in gravidanza.

## **6. Informazioni farmaceutiche**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

**Comprese:** polivinilpirrolidone, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato vegetale, talco, silice anidra, titanio biossido, idrossipropilcellulosa, polietilenglicole. **Soluzioni parenterali:** acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni in confezionamento integro, correttamente conservato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore,**

- **Comprese** blisters PVC trasparente/alluminio da 25 compresse da 400.  
Astuccio da 50 compresse rivestite con film da 400 mg

- **Soluzione iniettabile:** fiale vetro incolore da 3 ml (500mg)  
Astuccio da 10 fiale 500 mg/3ml

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

==Nessuna istruzione particolare

7. **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**  
***PIAM FARMACEUTICI S.p.A. - Via Fieschi, 8 - 16121 – GENOVA- ITALIA***
8. **Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio**  
400 mg compresse rivestite con film codice AIC 021257023  
500mg/3ml soluzione iniettabile codice AIC 021257062
9. **Data di rinnovo dell'autorizzazione**  
01 giugno 2005
10. **Eventuale tabella di appartenenza al D.P.R. 309/90**  
La specialità non è soggetta alla disciplina del DPR 309/90
11. **Regime di dispensazione al pubblico**  
Da vendersi solo su presentazione di ricetta medica.
12. **Data di parziale revisione del testo**

Agenzia Italiana del Farmaco