

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIAMBUTOL 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MIAMBUTOL 400 mg compresse rivestite con film

Una compressa contiene:

Principio attivo

Etambutolo bicloridrato 400 mg

Per gli eccipienti, vedere sez. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film, divisibili

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il MIAMBUTOL è indicato nelle affezioni tubercolari in associazione con altri farmaci specifici.

Una particolare indicazione è costituita dal trattamento della tubercolosi polmonare dovuta a micobatteri resistenti ad altri farmaci, già usati per il trattamento iniziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tanto per il trattamento iniziale che per il ritrattamento dei processi tubercolari, il MIAMBUTOL può essere somministrato in dose unica nelle 24 ore o in dosi refratte.

La dose consigliata è di 25 mg/kg al giorno per tre mesi (in alcune casistiche questo dosaggio è stato prolungato fino a 6 mesi) e di 15 mg/kg al giorno nel periodo successivo fino a quando, cioè, sarà ritenuto opportuno dal medico curante. La possibilità di dividere perfettamente a metà le compresse per ottenere il dosaggio da 200, permetterà al medico di adottare per ciascun paziente le modalità di somministrazione più opportune.

La tabella che segue fornisce le dosi indicative in rapporto al peso del paziente.

Peso Kg	25 mg/kg Dose (in mg)	15 mg/kg Dose (in mg)
Inferiore a 35 kg	800	500
35-40	875-1000	525-600
40-50	1000-1250	600-750
50-60	1250-1500	750-900
60-70	1500-1750	900-1050
70-80	1750-2000	1050-1200

80-90	2000-2250	1200-1350
90-100 ed oltre	2250-2500	1350-1500

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

Manifesta neurite ottica, a meno che il giudizio clinico non ne consigli egualmente l'uso.

L'uso di etambutolo bicloridrato 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 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

L'etambutolo bicloridrato 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 MIAMBUTOL e riesaminare il paziente periodicamente. Un calo progressivo dell'acutezza visiva durante la terapia deve essere considerato consequenziale al trattamento con MIAMBUTOL.

Pazienti che fanno registrare durante terapia con MIAMBUTOL disturbi visivi, possono accusare sintomi visivi soggettivi prima o contemporaneamente al calo dell'acutezza visiva; a tutti i pazienti sotto terapia con MIAMBUTOL 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 bicloridrato può ridurre la clearance renale degli urati come l'acido urico e può portare ad iperuricemia. Sono stati riferiti attacchi acuti di gotta.

Come per ogni farmaco potente, devono essere eseguiti controlli periodici e basali delle funzioni di organo, comprese quella epatica, renale, della vista e della crasi ematica. Poiché l'etambutolo bicloridrato viene eliminato principalmente per via renale, nei pazienti con ridotta funzione renale è necessario ridurre opportunamente le dosi in base ai livelli ematici del farmaco. L'uso dell'etambutolo bicloridrato non è raccomandato in bambini al di sotto dei 13 anni in quanto non sono state stabilite sicure modalità d'impiego.

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. MIAMBUTOL contiene sorbitolo e saccarosio non è quindi adatto per i soggetti con intolleranza ereditaria al fruttosio, sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio o deficit di saccarasi-isomaltasi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

L'etambutolo bicloridrato può essere impiegato in associazione con altri farmaci antitubercolari.

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

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

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

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

In considerazione di alcune esperienze sull'animale, 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.

Studi su animali con etambutolo bicloridrato hanno mostrato qualche potenziale

teratogeno. L'etambutolo bicloridrato è risultato essere teratogeno in topi e conigli trattati con alte dosi durante la gravidanza. Quando topi o conigli in stato di gravidanza venivano trattati con alte dosi di etambutolo bicloridrato, la mortalità del feto era leggermente aumentata ma non in modo significativo ($P>0.05$). Femmine di ratto trattate con etambutolo bicloridrato, durante la gravidanza, hanno mostrato una leggera ma non significativa ($P>0.05$) diminuzione della fertilità e delle dimensioni della prole. In feti di topi trattati con alte dosi di etambutolo bicloridrato è stata osservata una bassa incidenza di palatoschisi, esencefalia, e anomalie nella colonna vertebrale. Anomalie minori delle vertebre cervicali sono state osservate in neonati di ratti trattati con alte dosi di etambutolo bicloridrato durante la gravidanza. Conigli che ricevevano alte dosi di etambutolo bicloridrato durante la gravidanza, hanno dato alla luce 2 feti con monoftalmia, uno con avambraccio destro più corto accompagnato da una contattura bilaterale dell'articolazione del polso ed uno con cheiloschisi e palatoschisi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'etambutolo bicloridrato 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

L'etambutolo bicloridrato può determinare riduzione dell'acutezza visiva, inclusa cecità irreversibile, che sembra dovuta a neurite ottica. Questo effetto può essere correlato alla dose e alla durata del trattamento. Questo effetto generalmente è reversibile quando la somministrazione del farmaco viene prontamente interrotta. 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 bicloridrato 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 MIAMBUTOL, 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 MIAMBUTOL.

Letture iniziale secondo Snellen	Letture che indica 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 visiva 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 ai 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 MIAMBUTOL e riesaminare il paziente frequentemente. Un calo progressivo dell'acutezza visiva durante la terapia deve essere considerato consequenziale al trattamento con MIAMBUTOL. Se, anteriormente al trattamento, vengono usati occhiali correttivi, il paziente li dovrà portare durante l'esame dell'acutezza visiva. È possibile che, nel corso di terapia protratta per 1 o 2 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 MIAMBUTOL disturbi visivi, possono accusare sintomi visivi soggettivi prima o contemporaneamente al calo dell'acutezza visiva; a tutti i pazienti sotto terapia con MIAMBUTOL dovrebbe essere richiesto 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. Alcuni pazienti sono stati nuovamente trattati con etambutolo bicloridrato dopo la guarigione senza che si verificasse nuovamente una perdita dell'acutezza visiva.

Sebbene col MIAMBUTOL 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

alle estremità. Inoltre sono stati riferiti casi di iperuricemia e di attacchi acuti di gotta.

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

4.9 Sovradosaggio

In casi di sovradosaggio possono verificarsi: anoressia, nausea, vomito, disturbi gastrointestinali, dolori addominali, febbre, cefalea, vertigini, confusione mentale, disorientamento e possibili allucinazioni.

Antidoto specifico: nessuno. Interrompere la terapia ed eliminare il farmaco mediante emesi, o lavaggio gastrico se può essere effettuato entro 1-2 ore dal sovradosaggio. E' raccomandato un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitubercolare

Codice ATC: J04AK02

L'etambutolo bicloridrato (MIAMBUTOL) è un chemioterapico specificamente attivo contro i microrganismi del genere mycobacterium ed in particolare contro il Mycobacterium tuberculosis. L'etambutolo bicloridrato diffonde nei microrganismi del genere mycobacterium attivamente proliferanti, quali i bacilli tubercolari, e sembra inibire in essi la sintesi di uno o più metaboliti, provocando così la compromissione del metabolismo cellulare, l'arresto della moltiplicazione e la morte della cellula. Non è stata dimostrata alcuna resistenza crociata con gli altri antimicobatterici oggi disponibili.

L'etambutolo bicloridrato è anche efficace contro ceppi di Mycobacterium tuberculosis resistenti ad altri agenti antimicobatterici già impiegati per il trattamento iniziale, mentre non sembra attivo contro i funghi, i virus o altri batteri.

5.2 Farmacocinetica

L'assorbimento dal tratto gastro-intestinale è rapido. In seguito ad una singola dose di etambutolo bicloridrato da 25 mg/Kg di peso corporeo, picchi sierici da 2 a 5 microgrammi/mL vengono raggiunti alla 2a – 4a ora dalla somministrazione. Quando il farmaco viene somministrato per periodi maggiori alla stessa dose, i livelli sierici sono simili. Il livello sierico di etambutolo bicloridrato diminuisce a livello non rilevabile 24 h dopo l'ultima dose, eccetto in alcuni pazienti con funzioni renali anomale. Le concentrazioni intracellulari negli eritrociti raggiungono un picco pari a circa due volte quelle nel plasma e mantengono questo rapporto nell'arco delle 24 h. L'emivita plasmatica è di circa 8 ore. L'eliminazione avviene prevalentemente per via urinaria: 50% come farmaco immodificato ed 8-15% come metaboliti; circa il 20% viene escreto per via fecale come farmaco immodificato. Le reazioni metaboliche consistono nell'ossidazione ad acido 2-2'-etilendiiminodibutirrico ed in un'aldeide. Nessun accumulo di farmaco è stato osservato con dosi consecutive giornaliere di 25 mg/Kg in pazienti con normali funzioni renali, nonostante un marcato accumulo sia stato riscontrato in pazienti con insufficienza renale. Poichè l'etambutolo bicloridrato viene eliminato principalmente per via renale, nei nefropatici è necessario ridurre

opportunamente le dosi in base ai livelli ematici del farmaco.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL50 per os è pari a 6800-8900 mg/kg rispettivamente nel ratto e nel topo. Negli animali di laboratorio l'etambutolo bicloridrato ha mostrato effetti embrio-fetotossici e teratogeni solo a dosi molto elevate, non impiegate in terapia. Pertanto, sulla base di questi dati sperimentali, l'etambutolo bicloridrato alle dosi comunemente usate in campo umano, va considerato assolutamente privo di effetti dannosi sul feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, Gelatina, Sorbitolo, Magnesio stearato, Acido stearico, Gomma lacca, Titanio diossido, Talco,

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di stabilità a confezionamento integro

4 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone 20 compresse 400 mg

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Vedere quanto riportato nella sez. 4.2

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teofarma S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MIAMBUTOL 400 mg compresse rivestite con film AIC N. 020839039

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2010