

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myambutol, tabletten 400 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 400 mg ethambutol dihydrochloride

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat o.a. 128.92 mg sucrose en 16 mg sorbitol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Uiterlijk: ronde gebolde gele filmomhulde tablet, voorzien van een breukgleuf.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ethambutol dihydrochloride is geïndiceerd voor de initiële behandeling van tuberculose volgens de Guidelines van de World Health Organisation.

Tevens dient er aandacht geschonken te worden aan andere officiële richtlijnen voor de behandeling van tuberculose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Myambutol moet toegediend worden onder toezicht van een arts opgeleid in de behandeling van tuberculose.

Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 15 (15 - 20) mg/kg en voor kinderen 20 (15 - 25) mg/kg.

De aanbevolen dosis en het doseringsschema voor Myambutol dienen gebaseerd te zijn op de recentste WHO richtlijnen Treatment of tuberculosis Guidelines for national programmes.

Deze dosis en doseringsschema's kunnen afwijken van de aanbevelingen voor het gebruik van antituberculose geneesmiddelen in andere officiële richtlijnen.

Pediatrische patiënten

Ethambutol dihydrochloride wordt niet aanbevolen bij kinderen onder de 8 jaar wegens mogelijke problemen bij de evaluatie van veranderingen van gezichtsscherpte (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Myambutol tabletten worden oraal toegediend. De tabletten dienen toegediend te worden als enkelvoudige dosis (het aantal tabletten is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt).

De werking van ethambutol wordt niet beïnvloed door inname van voedsel. Ethambutol kan zowel voor, tijdens als na de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Neuritis optica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien ethambutol voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden dient bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosering te worden aangepast op basis van de serumspiegel van ethambutol. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis die gedialyseerd worden, kan de dosering worden aangepast aan het dialyse schema. Bij patiënten die éénmaal per week worden gedialyseerd wordt geadviseerd een eenmalige dosering van 90 mg/kg per week te gebruiken, 4-6 uur voor dat de dialyse plaatsvindt. Bij patiënten die twee per week worden gedialyseerd, wordt een enkele dosis van 45 mg/kg aangeraden, en bij patiënten die drie maal per week of vaker worden gedialyseerd, wordt een enkelvoudige dosering van 25 mg/kg aangeraden, toe te dienen 4-6 uur voor de dialyse.

Bij kinderen en bij HIV-geïnfecteerde patiënten worden vaak lage ethambutol spiegels gesignaleerd (zie rubriek 5.2)

Ethambutol kan over het algemeen reversibele visusstoornissen (gezichtscherpte, gestoord kleuren zien en scotomen) veroorzaken. Een voorafgaand oogonderzoek alsmede toezicht tijdens de behandeling zijn noodzakelijk voor ieder oog. Bij patiënten met visuele afwijkingen zoals cataracten, recidiverende inflammatoire aandoeningen van het oog, optische neuritis en retinopathia diabetica, is de mate van de wijzigingen in de gezichtsscherpte moeilijker vast te stellen. Men dient er dan ook zeker van te zijn dat de visusafwijkingen niet worden veroorzaakt door de onderliggende aandoeningen. Een periodieke registratie van de gezichtsscherpte van ieder oog afzonderlijk wordt aangeraden. Ethambutol dient niet gegeven te worden aan patiënten die niet in staat zijn om visuele bijwerkingen of veranderingen in visus te herkennen en te rapporteren.

Patiënten moet geadviseerd worden om visusafwijkingen direct te melden en het gebruik van ethambutol te staken tot de uitslag van het oogonderzoek bekend is.

Ethambutol kan acute aanvallen van jicht veroorzaken.

Ernstige bijwerkingen van de huid waaronder: syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met een behandeling met ethambutol.

Op het moment van voorschrijven moeten patiënten op de hoogte worden gebracht van de tekenen en symptomen van die aandoeningen, en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties.

Als tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet de behandeling met ethambutol onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Als de patiënt tijdens het gebruik van ethambutol een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals SJS, TEN of DRESS, dan mag de behandeling met ethambutol bij deze patiënt in geen geval worden hervat.

Bij kinderen kan het optreden van huiduitslag ten onrechte worden toegeschreven aan de onderliggende infectie of een alternatief infectieus proces. Bij kinderen, die tijdens de behandeling met ethambutol symptomen van huiduitslag en koorts ontwikkelen, moeten artsen rekening houden met een mogelijke reactie op ethambutol.

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida die aluminium hydroxide bevatten kunnen de absorptie van ethambutol verstoren. Om deze interactie te voorkomen, dient Myambutol ten minste 1 uur voor het gebruik van dergelijke antacida te worden ingenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ethambutol tijdens de zwangerschap wijst tot nu toe niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. In dierstudies is reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het risico van niet-behandelde tuberculose wordt groter geacht dan het risico van de behandeling. Myambutol kan op indicatie worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Lactatie

Ethambutol gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Nadelige gevolgen voor de zuigeling zijn niet waargenomen. Tijdens behandeling met Myambutol kan de borstvoeding worden gehandhaafd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ethambutol kan de gezichtsscherpte verminderen en kleurenblindheid veroorzaken hetgeen een nadelige invloed kan hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Leukopenie, neutropenie en trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische / anafylactoïde reacties (inclusief shock en fatale afloop)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Hyperurikemie en jicht zijn soms gemeld

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid, verwardheid, gevoelloosheid en paresthesieën, verwarring, desoriëntatie en hallucinaties

Oogaandoeningen

Verminderde gezichtsscherpte, opticus neuritis, opticus neuropathie, opticus neuritis retrobulbair, gezichtsvelduitval, kleurenblindheid en scotoma, blindheid.

Maagdarmstelselaandoeningen

Misselijkheid, buikpijn en braken

Lever- en galaandoeningen

Hepatotoxiciteit, inclusief fatale afloop, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Uitslag en pruritus, Stevens Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Frequentie: niet bekend. Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Gewrichtspijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Hoofdpijn, malaise en koorts zijn soms gemeld

Onderzoeken

Toename van leverenzymen is soms gemeld

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen:

Anorexia, misselijkheid, braken, geïrriteerd maag-darmstelsel, buikpijn, koorts, malaise, hoofdpijn en duizeligheid, verwarring, desoriëntatie en mogelijk hallucinaties.

Behandeling van overdosering:

Er is geen specifiek tegengif voor ethambutol. Binnen 1-2 uur na de overdosis kan de maag worden gespoeld. Ethambutol is dialyseerbaar. Symptomatische en ondersteunende behandeling wordt aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose.
ATC-code: J04AK02

Ethambutol is een bactericide antituberculose geneesmiddel.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme is niet volledig bekend. Het diffundeert in mycobacteriën en lijkt de vermenigvuldiging te onderdrukken door de RNA synthese te hinderen. Het is alleen effectief tegen actief delende mycobacteriën.

Breekpunten

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd verschillen voor de geselecteerde micro-organismen en lokale informatie omtrent resistentie is wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig dient advies van een deskundige te worden ingeroepen, in het bijzonder wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat gebruik van het middel bij op zijn minst sommige typen infecties twijfelachtig is.

Ethambutol's MAC voor *M. tuberculosis* zoals bepaald in verschillende typen vloeibare en vaste media ligt volgens opgave tussen 0,5 en 2 µg/ml. Het antimicrobiële effect van ethambutol is vertraagd gedurende tenminste 24 uur en de mate van remming kan meer aan blootstellingstijd worden toegeschreven dan aan de toenemende concentraties in het medium.

De volgende resistentieaantallen voor ethambutol zijn waargenomen in nieuwe gevallen (nooit behandelde patiënten) in West en Centraal Europa (gegevens volgens het EuroTB project, maart 2002): 0,5% (range: 0-2,1%). Sommige mycobacteriën hebben een niet te voorspellen resistentiepatroon, waarvan werd aangetoond, dat dit zich stap voor stap ontwikkelt bij een groot percentage van de patiënten, die alleen met ethambutol werden behandeld.

Extrapulmonaire tuberculose

De behandeling van extrapulmonaire tuberculose met korte duur chemotherapie wordt aanbevolen door WHO, IUATLD en verscheidene nationale commissies zoals de American Thoracic Society, hoewel er niet dezelfde soort zorgvuldig uitgevoerde trials zijn voor extrapulmonaire tuberculose als voor pulmonaire tuberculose.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van orale ethambutol is ongeveer 80%. De maximale serum concentraties ($C_{\max}$, 2-5 µg/ml) worden ongeveer 2 tot 4 uur na éénmalige toediening van een orale dosis van 25 mg/kg lichaamsgewicht bereikt. De ethambutol spiegels nemen lineair toe met doseringen tot 3000 mg per dag. Bij doseringen boven de 3000 mg nemen de spiegels minder dan dosis-proportionaal toe. De chemotherapeutische werking van ethambutol lijkt gerelateerd te zijn aan de $C_{\max}$ (de hoogste serumconcentratie). In veel behandelingscentra geldt een referentie waarde van 2-6 µg/ml.

Ethambutol spiegels dalen onder 1 µg/ml 24 uur na de laatste toediening, vlak voor de volgende eenmaal daagse toediening. Er treedt derhalve geen accumulatie van ethambutol op bij eenmaal daagse toediening bij patiënten met een gezonde nierfunctie.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 4-8 l per kg lichaamsgewicht. De eiwitbinding is laag (10-40 %). Ethambutol wordt opgenomen in de long, nier en erythrocyten. Ethambutol passeert de bloed-hersen-barrière nauwelijks bij gezonde proefpersonen of bij patiënten zonder meningitis. Bij patiënten met tuberculeuze meningitis kan in sommige gevallen de ethambutol concentratie in de liquor therapeutische waarden bereiken.

Biotransformatie en uitscheiding

Ongeveer 12 tot 22% van de initiële orale dosis wordt niet geabsorbeerd en onveranderd uitgescheiden in de faeces als onveranderde stof.

Ongeveer 50% van de initiële dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. In de lever wordt 8-15% van de dosis ethambutol omgezet tot aldehyde en dicarboxylzuur derivaten. Deze metabolieten zijn inactief en worden uitgescheiden in de urine. De halfwaardetijd van ethambutol bedraagt 3-11 uur, maar kan toenemen bij patiënten met gestoorde nierfunctie.

Karakteristieken bij speciale risicogroepen.

Patiënten met verstoorde nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan de halfwaardetijd van ethambutol verlengd zijn tot wel 8-24 uur, en kan er accumulatie optreden. Monitoring van de ethambutol spiegels dient te worden overwogen bij patiënten met slechte nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Kinderen

In meerdere studies is waargenomen dat ethambutol spiegels bij kinderen gemiddeld lager zijn dan bij volwassenen die dezelfde dosering per kg lichaamsgewicht krijgen. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door een verminderde absorptie bij kinderen vergeleken met volwassenen. Monitoring van de ethambutol spiegels is gewenst bij de behandeling van kinderen.

Ouderen

Aangezien bij ouderen de renale capaciteit in het algemeen afneemt en ethambutol renaal geklaard wordt, is te verwachten dat accumulatie van ethambutol kan optreden bij ouderen. Of de $C_{\max}$ ook toeneemt bij ouderen is onbekend.

Patiënten met HIV-infectie

Bij HIV-geïnfecteerde patiënten die standaard combinatie therapie kregen voor de behandeling van tuberculose zijn in meerdere studies lage ethambutol spiegels ($C_{\max}$) geobserveerd. Monitoring van de ethambutol spiegels dient te worden overwogen bij HIV-patiënten met een suboptimale respons.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij nakomelingen van met ethambutol behandelde muizen zijn in lage incidentie gespleten verhemelte, exencefalie en afwijkingen aan de wervelkolom waargenomen. Bij nakomelingen van ratten en konijnen zijn geen afwijkingen waargenomen. Verder voegen preklinische gegevens geen relevante informatie toe aan de reeds bestaande klinische ervaring.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine (E441)
Sucrose
Sorbitol (E420)
Magnesiumstearaat (E572)
Stearinezuur (E570)
Hydroxypropylmethylcellulose (E464)
Natriumlaurilsulfaat
Titaandioxide (E171)
Chinolinegeel (E104)
Vloeibare paraffine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen flacons met een aluminium schroefdeksel met een inhoud van 100 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi no.8
27010 Valle Salimbene (PV)
Italië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Myambutol is in het register ingeschreven onder RVG 06445

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 1972
Datum van laatste verlening: 10 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 27 juni 2024