

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etibi 500 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Ethambutol-Hydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 166 mg Lactose-Monohydrat und 0,907 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer oder fast weißer, ovale, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung aller Formen und Stadien der pulmonalen und extrapulmonalen Tuberkulose mit Erregerempfindlichkeit gegen Ethambutol, immer in Kombination mit weiteren antimykobakteriellen Chemotherapeutika.
- Zur empirischen Therapie in der Initialphase der Standardtherapie der Tuberkulose bei zunächst unklaren Resistenzsituationen bzw. in Wiederbehandlungsfällen.
- Zum Einsatz in modifizierten Therapieregimen der Tuberkulose bei nachgewiesener Resistenz gegen einen oder mehrere Standardkombinationspartner.

Etibi 500 mg-Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Etibi 500 mg-Tabletten zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ethambutol gehört zu den Standardtherapeutika der Tuberkulose und muss immer im Rahmen eines Kombinationsregimes verabreicht werden.

Die Wahl des Therapieregimes der Tuberkulose und der verwendeten Kombinationspartner richtet sich nach der lokalen Resistenzsituation, den Ergebnissen der Resistenztestung des konkreten Patientenisolats und der Kooperationsbereitschaft und Zuverlässigkeit des Patienten (Compliance).

Standardtherapie der Tuberkulose

Zur täglichen Therapie wird Ethambutol im Rahmen der Standardtherapie der Tuberkulose (Gesamtdauer: 6 Monate; Initialphase: 2 Monate; Kontinuitätsphase: 4 Monate) in der

Initialphase zusammen mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid eingesetzt, jedoch nur so lange, wie das Vorliegen einer Resistenz gegen die übrigen Kombinationspartner nicht sicher ausgeschlossen ist.

Intermittierende Therapie der Tuberkulose

Zur intermittierenden Therapie ist Ethambutol ebenfalls geeignet.

Dosierung

Aufgrund der potentiell neurotoxischen, vor allem ophthalmotoxischen Eigenschaften des Ethambutol ist seine therapeutische Breite eng begrenzt. Die Dosis ist an das jeweilige Körpergewicht des Patienten möglichst genau anzupassen.

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren

Tägliche Therapie: (15-) 20-25 mg/kg Körpergewicht

Minimale Tagesdosis: 800 mg

Maximale Tagesdosis: 2000 mg

Intermittierende Therapie (nur in der Kontinuitätsphase und wenn eine tägliche Gabe nicht realisierbar ist)

3-mal wöchentlich: 30 (25-35) mg/kg Körpergewicht

2-mal wöchentlich: 45 (40-50) mg/kg Körpergewicht

Maximale Tagesdosis: 2500 mg

Kinder ab 3 Monaten und Jugendliche bis 16 Jahre

In dieser Patientengruppe muss eine verlässliche Überprüfung des Sehvermögens möglich sein.

Tägliche Therapie: 20 (15-25) mg/kg Körpergewicht

Maximale Tagesdosis: 1600 mg

Intermittierende Therapie (nur in der Kontinuitätsphase und wenn eine tägliche Gabe nicht realisierbar ist)

3-mal wöchentlich: 30 mg/kg Körpergewicht

Maximale Tagesdosis: 1600 mg

Kinder unter 6 Jahren und Patienten, die das Auftreten von Sehstörungen nicht aktiv mitteilen können

Bei Kindern unter 6 Jahren und Patienten, die das Auftreten von Sehstörungen nicht mitteilen können, sind sorgfältige augenärztliche Kontrollen von besonderer Bedeutung. Falls Anzeichen für etwaige Sehstörungen auftreten, dürfen Etibi 500 mg-Tabletten nicht bzw. nicht mehr angewendet werden.

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Da die intakte Nierenfunktion für die Ausscheidung von Ethambutol unerlässlich ist, steigt mit deren Einschränkung das Toxizitätsrisiko. Neben der glomerulären Filtration, die sehr unterschiedlich ist, wird Ethambutol zusätzlich noch tubulär sezerniert. Diese Veränderungen werden durch die Kreatinin-Werte überhaupt nicht angezeigt und man müsste theoretisch die Clearance der p-Aminohippursäure bestimmen.

Ethambutol-Spiegel um 5 mg/l sind zu erreichen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die intermittierende Gabe einer Ethambutol-Normaldosis von 25 mg/kg KG nach dem Grad der Nierenfunktion 2- oder 3-mal wöchentlich möglich.

	Dosierungsintervall in Abhängigkeit von GFR [ml/min]		
Dosis	GFR 80-30	GFR < 30-10	GFR < 10

25 mg/kg KG	täglich	3-mal wöchentlich	2-mal wöchentlich
--------------------	---------	-------------------	-------------------

Dialyse-Patienten

Aufgrund individuell unterschiedlicher Elimination kann bei Dialyse-Patienten eine Verminderung der Tagesdosis oder Vergrößerung des Dosierungsintervalls notwendig sein. Ethambutol ist gut dialysierbar. Es erfolgt eine rasche Ausscheidung bei Hämodialyse ($t_{1/2}$: 2 Stunden), eine mäßige Ausscheidung bei Peritonealdialyse (CAPD, $t_{1/2}$: 5 Stunden).

Die Gabe 6 Stunden vor Beginn der Dialyse in verminderter konventioneller Dosierung in einem der Dialysefrequenz angepassten Intervall (2- bis 3-mal pro Woche) wird empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können erhöhte Ethambutol-Serumkonzentrationen auftreten. Daher sind bei diesen Patienten regelmäßige Serumspiegelbestimmungen erforderlich.

Ältere Patienten \geq 65 Jahre

Solange keine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt, ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten notwendig.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tagesdosis wird in einer Einzelgabe eingenommen. Die Resorption von Ethambutol wird nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst, die Tabletten können daher unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung:

Die Therapiedauer richtet sich nach dem jeweils verordneten Therapieschema und dem Verlauf der Therapie.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vorschädigung des Nervus opticus, Opticusatrophie oder nach Opticusneuritis
- rezidivierende Augenentzündungen, diabetische Retinopathie, Katarakt
- Hyperurikämie sowie Gichterscheinungen
- Kinder unter 3 Monaten

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Das Arzneimittel darf nicht als Einzelmittel angewendet werden; es darf nur in Kombination mit anderen Antituberkulosemitteln verordnet und angewendet werden.
- Bei Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate bzw. Wirkstoff-Serumspiegelbestimmungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).
- Obwohl bisher bei Kindern über Sehstörungen nicht berichtet wurde, hat der Einsatz von Ethambutol nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko zu erfolgen, da eine Beurteilung von Augenstörungen besonders bei jüngeren Kindern schwierig ist. Falls eine Entscheidung zugunsten einer Ethambutol-Behandlung von Kindern unter 6 Jahren getroffen wird, sind die empfohlenen Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen besonders sorgfältig einzuhalten.
- Einseitige oder beidseitige axiale retrobulbäre Neuritis des Nervus opticus äußert sich als Rot-Grün-Schwäche, Visusminderung, Zentralskotom, die periaxiale Neuritis als Einschränkung der Gesichtsfeldaußengrenzen. Regelmäßige augenärztliche

Kontrolluntersuchungen (Visuskontrolle) vor Therapiebeginn und in 4-wöchigen Abständen während der Gesamtdauer der Therapie sind erforderlich – bei Niereninsuffizienz häufiger. Patienten haben auf die Möglichkeit von Sehschäden aufmerksam gemacht zu werden und müssen dazu angehalten werden, selbst auf ihre Sehtüchtigkeit (z.B. beim Zeitunglesen) zu achten und Auffälligkeiten sofort dem Arzt zu melden. Eine Weiterbehandlung nach Auftreten einer Sehstörung muss unbedingt vermieden werden.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen:

Ethambutol kann in seltenen Fällen Störungen am Sehnerv hervorrufen. Eine Gefährdung kann bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren wie Nierenfunktionsstörungen, Leberschäden, Anämie, schlechtem Ernährungszustand, Herzinsuffizienz mit Dekompensationszeichen sowie bei Alkohol- und Nikotinabusus, besonders aber bei Patienten mit früheren oder bestehenden Augenschäden verschiedener Genese und bei Hochdosistherapie oder langzeitiger Infusionsbehandlung bestehen. Aus diesem Grund sind vor Beginn der Behandlung eine genaue internistische Anamnese sowie eine Untersuchung durch den Augenarzt unbedingt notwendig. Diese Maßnahmen und entsprechende regelmäßige Kontrollen ermöglichen eine Früherkennung allfälliger Schäden am Sehnerv.

Vor der Behandlung

- a) Laboruntersuchung der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin und Harnstoff) sowie der Leberfunktion (SGOT, SGPT, Gamma-GT)
- b) Ophthalmologische Fachuntersuchung – Farbsinn, Druck, Fundus in Mydriasis

Kontrolluntersuchungen der Augen während der Therapie

- a) Bei Nichtbestehen von Risikofaktoren: alle 4 Wochen schwarz-weiße und chromatische Sehschärfe (besonders wichtig ist eine frühzeitige Erkennung einer möglichen Störung des Farbsinns), Ophthalmoskopie.
- b) Bei Patienten mit Risikofaktoren: alle 2 Wochen schwarz-weiße und chromatische Sehschärfe (Snellen-Tafel und "65-Test" für chromatische Sehschärfe), Ophthalmoskopie. Versuch der Begrenzung der Risikofaktoren.
- c) Bei Verdacht auf beginnende Optikopathie: Alle 7 Tage schwarz-weiße und chromatische Sehschärfe, Ophthalmoskopie. Die Dosierung von Ethambutol ist in der Folge zu überprüfen, eventuelle Risikofaktoren sind zu erfassen und, wenn möglich, auszuschalten.

Bei Sehstörungen

Bei Halbierung der Lesedistanz für chromatische Sehschärfe oder einem Abfall der schwarz-weißen Sehschärfe ist ein sofortiges Absetzen von Ethambutol indiziert. Risikofaktoren sind, wenn möglich, auszuschalten oder zu begrenzen. Eine Kontrolle nach 7 Tagen wird dringend empfohlen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Ethambutol berichtet.

Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig überwacht werden.

Wenn Anzeichen und Symptome, die diese Reaktionen vermuten lassen, auftreten, sollte die Behandlung mit Ethambutol unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (je nach Bedarf).

Wenn der Patient aufgrund der Anwendung von Ethambutol eine schwere Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt, darf eine Behandlung mit Ethambutol bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Bei Kindern kann das Auftreten eines Hautausschlags mit der zugrunde liegenden Infektion oder einem alternativen infektiösen Prozess verwechselt werden, und Ärzte sollten die Möglichkeit einer Reaktion auf Ethambutol bei Kindern in Erwägung ziehen, die während der Behandlung mit Ethambutol Ausschlag- und Fiebersymptome entwickeln.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Etibi 500 mg-Tabletten wird durch folgende Arzneimittel beeinflusst

Aluminiumhaltige Antazida: Die gleichzeitige Einnahme von Etibi 500 mg-Tabletten mit aluminiumhaltigen Antazida kann eine verringerte Resorption und somit niedrigere Plasmakonzentrationen von Ethambutol zur Folge haben. Daher sollte zwischen der Einnahme von Etibi 500 mg-Tabletten und aluminiumhaltigen Antazida ein Mindestabstand von 4 Stunden eingehalten werden.

Spermin, Spermidin und Magnesium: Wirkungsabschwächung von Ethambutol durch Spermin, Spermidin und Magnesium wurde beschrieben.

Sonstige Wechselwirkungen:

Disulfiram: Mit Disulfiram behandelte chronische Alkoholiker weisen unter Therapie mit Ethambutol ein erhöhtes Risiko für Sehschäden auf.

Urikosurika: Da Ethambutol die Harnsäurekonzentration im Blutplasma erhöhen kann (gleicher Sekretionsmechanismus für Harnsäure und Ethambutol in der Niere), müssen Urikosurika möglicherweise höher dosiert werden.

Störung von Laboruntersuchungen:

Phentolamin-Test: Ethambutol kann zu einem falsch-positiven Phentolamin-Testbefund bei der Diagnostik des Phäochromozytoms führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ethambutol bei Schwangeren vor. Ethambutol ist plazentagängig. Tierexperimentelle Studien haben für Ethambutol in hoher Dosierung Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Etibi während der Schwangerschaft hat nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu erfolgen.

Stillzeit

Ethambutol geht in die Muttermilch über und die Konzentrationen in der Muttermilch entsprechen den maternalen Blutspiegeln. Ein Risiko für das Neugeborene bzw. gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Behandlung stillender Frauen mit Etibi wird daher nicht empfohlen.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Etibi kann durch gelegentlich auftretende Nebenwirkungen (z.B. Abnahme der Sehkraft, Gesichtsfeldeinschränkung und Ausfall des Farbsinnes) die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen stark beeinflussen. Daher wird während der Therapie mit Etibi eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen nicht empfohlen.

4.8 Nebenwirkungen

Ein Abbruch der Therapie wegen Nebenwirkungen erfolgte bei weniger als 3% der Behandelten.

Die Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen erfolgt nach den folgenden Kategorien:

Sehr häufig:	≥1/10
Häufig:	≥1/100, <1/10
Gelegentlich:	≥1/1.000, <1/100
Selten:	≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten:	<1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Allerdings variieren die Häufigkeitsangaben zu den im Folgenden genannten Nebenwirkungen in der zugrunde liegenden Literatur erheblich; aussagefähige Studien mit ausreichenden Patientenpopulationen liegen dazu nicht vor.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:	Leukopenie
Selten:	Thrombozytopenie (jedoch keine Verlängerung der Blutgerinnungszeit)
Nicht bekannt:	Neutropenie, Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:	allergische Reaktionen
Selten:	anaphylaktischer Schock
Sehr selten:	Fieber, allergische Hautreaktionen (Erythem, Exanthem und Pruritus)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich:	Harnsäure-Anstieg
---------------	-------------------

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich:	periphere Neuropathien wie Parästhesien, Schwindel, Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände und Halluzinationen, Schwächegefühl, Desorientiertheit
---------------	--

Augenerkrankungen

Häufig:	Optikusneuritis (anfänglich Ausfall des Farbsinns im Rot-Grün-Bereich, in weiterer Folge Gesichtsfeldeinschränkungen und Abnahme der Sehkraft (bis zu völligem Visusverlust))
---------	---

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt:	Allergische Pneumonitis
----------------	-------------------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten:	Appetitlosigkeit, Sodbrennen, Erbrechen und Durchfall
--------------	---

Nicht bekannt: Blähungen, Völlegefühl, Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Gelbsucht, Anstieg der Transaminasen, Leberschädigung mit Todesfolge

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Lichen

Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Gelegentlich: nephrotoxische Effekte

Sehr selten: interstitielle Nephritis.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Appetitlosigkeit, Erbrechen, Magen-Darm-Störungen, Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit, Halluzinationen und/oder Sehstörungen.

Therapie

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Der Versuch einer Elimination des Wirkstoffs ist wegen der raschen Resorption nur kurze Zeit nach Einnahme sinnvoll. Die Weiterbehandlung muss symptomatisch erfolgen. Zur Behandlung neurologischer bzw. ophthalmologischer Nebenwirkungen werden die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂, Kallikrein und Steroide empfohlen.

Ethambutol ist gut dialysierbar: es erfolgt eine rasche Ausscheidung bei Hämodialyse (t_{1/2}: 2 Stunden), eine mäßige Ausscheidung bei Peritonealdialyse (CAPD, t_{1/2}: 5 Stunden).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, Ethambutol
ATC-Code: J04AK02

Wirkmechanismus

Die antibakterielle Wirkung von Ethambutol ist in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration bakteriostatisch bis bakterizid. In Konzentrationen von 6-8 µg/ml und mehr wirkt Ethambutol bakterizid, geringere Konzentrationen zeigen bakteriostatische Wirksamkeit.

Ethambutol wirkt antimykobakteriell durch die Hemmung der Arabinasesynthese. Mykobakterien nehmen Ethambutol schnell auf, wenn Ethambutol Kulturen in der exponentiellen Wachstumsphase hinzugefügt wird. Ethambutol stört die Lipidsynthese in den

Mykobakterien sowohl in Phasen schnellen Wachstums als auch in ruhenden Erregern, sodass der Wirkmechanismus unabhängig von der Wachstumsphase ist. Eine signifikante Wachstumshemmung findet erst nach 24 Stunden statt. Die Wirkung von Isoniazid und Rifampicin wird synergistisch ergänzt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ethambutol wird eingesetzt zur Therapie der Tuberkulose, verursacht durch Mykobakterien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes mit *Mycobacterium tuberculosis* als dem häufigsten Erreger der Tuberkulose neben den seltener auftretenden *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti* und *Mycobacterium africanum*. Ethambutol zeigt eine deutliche synergistische Wirkung insbesondere mit Wirkstoffen aus der Rifamycin- und der Chinolongruppe.

Ethambutol hat keine Wirkung auf andere Bakterien, Viren oder Pilze.

Resistenzmechanismen

Eine primäre Resistenz von *M. tuberculosis* und *M. bovis* gegenüber Ethambutol ist sehr selten, eine sekundäre (erworbene) entwickelt sich nur sehr langsam. Abgesehen von natürlichen und transienten Resistenzmechanismen bei Mykobakterien ist bei *M. tuberculosis* die Ethambutolresistenz auf Mutationen im embB-Gen der Bakterien zurückzuführen.

Eine Kreuzresistenz mit anderen Antituberkulotika besteht nicht. Daher wirkt Ethambutol auch auf jene Mykobakterien, die gegen andere Antituberkulotika resistent sind (z.B. Isoniazid, Rifampicin, Streptomycin, Pyrazinamid u.a.). In Kombination mit den genannten anderen Tuberkulosemitteln kommt Ethambutol auch eine Bedeutung in der Verzögerung des Auftretens von Resistenzen zu.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz für die Erreger der Tuberkuloseerkrankung mit *Mycobacterium tuberculosis* als dem am häufigsten angetroffenen und gemeldeten Erreger aus dem *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex gegenüber Ethambutol variiert örtlich und im Verlauf der Zeit. Basierend auf den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz gibt das Robert-Koch-Institut für Deutschland Resistenzraten von 2,3% im Jahr 2005 an. Dies bedeutet, dass die Erreger der Tuberkuloseerkrankung üblicherweise empfindlich gegenüber Ethambutol sind. Darüber hinaus ist für die Therapie immer eine Beratung durch Experten anzustreben.

Auch bei Unverträglichkeit anderer antimykobakterieller Chemotherapeutika auf Patientenseite oder bei erforderlichen Wiederholungsbehandlungen, die meist auf eine aus unterschiedlichen Umständen resultierende Resistenzproblematik hinweisen, kommt Ethambutol bei gegebener Sensitivität bevorzugt zum Einsatz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Ethambutol rasch und nahezu vollständig im Magen-Darm-Trakt resorbiert, die erzielbaren Serumkonzentrationen sind proportional zur verabreichten Dosis.

Nach einmaliger oraler Gabe von 25 mg Ethambutol-Hydrochlorid pro kg Körpergewicht werden nach 2-4 Stunden Serumkonzentrationen von 2-6 µg/ml erreicht. Innerhalb von 24 Stunden sinkt der Serumspiegel bei normaler Nierenfunktion auf Werte ab, die unter 10% der Spitzenkonzentration liegen.

Verteilung

Ethambutol wird schnell aus dem Plasma eliminiert. Ethambutol wird konzentrationsabhängig an Serumalbumin gebunden und besitzt eine gute Diffusionsfähigkeit in verschiedene Gewebe und Zellen. Es verteilt sich gut im Lungengewebe und reichert sich in Zellen z.B. in Erythrozyten und Makrophagen an. In Erythrozyten bleibt Ethambutol über einen längeren Zeitraum mit dem 2- bis 4-fachen Wert der entsprechenden Plasmakonzentrationen gebunden. Es wird angenommen, dass die Erythrozyten eine Art Reservoir darstellen, aus

dem Ethambutol langsam freigesetzt wird. Die Konzentration von Ethambutol in Makrophagen steigt auf das 7-Fache im Vergleich zum Extrazellularraum an.

Ethambutol überwindet die Blut-Hirn-Schranke in gesunden Individuen eher schlecht, aber bei Patienten mit tuberkulöser Meningitis finden sich in der Literatur Angaben über ausreichende Liquorkonzentrationen.

Biotransformation

Die biologische Halbwertszeit beträgt bei nierengesunden Patienten ca. 4 Stunden. Ethambutol wird in den ersten Stunden nach oraler Applikation weitgehend unverändert, lediglich zu 15% in Form inaktiver Metaboliten im Harn ausgeschieden. Der metabolische Abbau von Ethambutol erfolgt oxidativ über ein Dialdehyd zur Dicarbonsäure, welche schließlich als Glukuronat ausgeschieden wird.

Elimination

Ethambutol wird vorwiegend unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Innerhalb von 24 Stunden können im Harn ca. 45-65% der Dosis in unveränderter Form und 7-15% in Form von Metaboliten nachgewiesen werden. Im Stuhl finden sich im Verlauf von 48 Stunden 12-22% der verabreichten Dosis. Innerhalb von 72 Stunden ist die Gesamtmenge des zugeführten Ethambutols ausgeschieden.

Da die intakte Nierenfunktion für die Ausscheidung unerlässlich ist, steigt mit ihrer Einschränkung das Risiko einer Kumulation, sodass eine Dosisanpassung erforderlich wird. Ethambutol ist hämodialysierbar, weniger effektiv auch peritonealdialysierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Ethambutol besitzt nur ein sehr geringes toxisches Potential. Die akute Toxizität für Mäuse und Ratten ist sehr niedrig. Der LD₅₀-Wert für die Maus liegt bei oraler Verabreichung z.B. bei 8,9 g/kg KG.

Chronische Toxizität

In chronischen Toxizitätsstudien an Hunden über 6-12 Monate überlebten die meisten Tiere noch eine orale Verabreichung von 400 mg Ethambutol/kg KG, wobei es aber zu Veränderungen am Tapetum lucidum, einer Erhöhung von Aminotransferasen im Serum, zu Nierenfunktionsstörungen und Veränderungen im EKG kam.

Reproduktionstoxikologie

In tierexperimentellen Studien an Mäusen, Ratten und Kaninchen konnten keine Hinweise für teratogene Wirkungen von Ethambutol gefunden werden. Es wurde eine Dosis von 250 oder 2500 mg/kg KG täglich oral an gravide Mäuse, 10 bis 70 mg/kg KG täglich in der Diät an gravide Ratten bzw. 500 oder 100 mg/kg KG täglich oral an trächtige Kaninchen verabreicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Copovidon

Carboxymethylstärke-Natrium

Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Glastyp III) mit 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

15.213

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Jänner 1973

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.