

Myambutol® 100 mg/ - 400 mg

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Myambutol® 400 mg, Filmtabletten
Myambutol® 100 mg, Filmtabletten

Wirkstoff: Ethambutoldihydrochlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff

Myambutol 400 mg

1 Filmtablette enthält 400 mg Ethambutoldihydrochlorid.

Myambutol 100 mg

1 Filmtablette enthält 100 mg Ethambutoldihydrochlorid.

Sonstige Bestandteile

Enthält Sucrose und Sorbitol (siehe 4.4).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

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 antimykobakteriell wirksamen Chemotherapeutika.
- Zur empirischen Therapie in der Initialphase der Standardtherapie der Tuberkulose bei zunächst unklaren Resistenzsituationen bzw. in Wiederbehandlungsfällen.
- Einsatz in modifizierten Therapie-regimen der Tuberkulose bei nachgewiesener Resistenz gegen einen oder mehrere Standardkombinationspartner.
- Zur Behandlung atypischer (oder opportunistischer) Mykobakteriosen durch *Mycobacterium avium*-Komplex bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Erreger, immer in Mehrfachkombinationstherapie mit weiteren antimykobakteriell wirksamen Chemotherapeutika.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Myambutol® zu berücksichtigen.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Myambutol® wird in Abhängigkeit von Lebensalter bzw. Körpergewicht dosiert.

Die Dosierung bei Kindern entspricht der körperlgeichtsbezogenen Dosierung bei Erwachsenen.

Initial sollte die Volldosis gegeben werden. Ist eine längerfristige Kombinationsbehandlung mit Myambutol® Filmtabletten notwendig, kann die Dosis auf 20 mg/kg oder 15 mg/kg (minimale Dosis) zur Minimierung des Risikos für Nebenwirkungen reduziert werden.

Erwachsene

Tägliche Therapie:

(15)-20-25 mg/kg Körpergewicht.

Minimale Tagesdosis: 800 mg.

Maximale Tagesdosis: 2000 mg.

Intermittierende Therapie:

Nur in der Kontinuitätsphase und wenn die tägliche Gabe nicht realisierbar ist:

3 x /Woche: 30 (25-35) mg/kg KG.

2 x /Woche: 45 (40-50) mg/kg KG.

Kinder ab 6 Jahre (Kontrolle des Sehvermögens vorausgesetzt)

Tägliche Therapie:

850 mg/m² Körperoberfläche oder 20 mg/kg KG

Maximale Tagesdosis: 1600 mg.

Intermittierende Therapie:

Nur in der Kontinuitätsphase und wenn die tägliche Gabe nicht realisierbar ist:

3 x /Woche: 30 mg/kg KG.

Tagesdosis 15 mg/kg, oral

KG [kg]	Anzahl der Filmtabletten	
	Myambutol 400 mg	Myambutol 100 mg
20	-	3
30	1 +	0,5
40	1 +	2
50	1 +	3,5
60	2 +	1
70	2 +	2,5
80	3	

Tagesdosis 20 mg/kg, oral

KG [kg]	Anzahl der Filmtabletten	
	Myambutol 400 mg	Myambutol 100 mg
20	1	-
30	1 +	2
40	2	
50	2 +	2
60	3	
70	3 +	2
80	4	

Tagesdosis 25 mg/kg, oral

KG [kg]	Anzahl der Filmtabletten	
	Myambutol 400 mg	Myambutol 100 mg
20	1 +	1
30	1 +	3,5
40	2 +	2
50	3 +	0,5
60	3 +	3
70	4 +	1,5
80	5	-

Tagesmaximaldosis (2 g) für größere Körpergewichte beachten!

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Grad I) muss die Dosierung angepasst werden. Im Folgenden sind die täglichen Maximaldosen in Abhängigkeit von den Serum-Kreatinin-Werten und Kreatinin-Clearance angegeben.

Serum-Kreatinin-Werte:	Dosierung von Ethambutoldihydrochlorid:
bis 1,3 mg%	Keine Einschränkung der Dosierung
über 1,3 mg%	Dosierung reduziert entsprechend der Kreatinin-Clearance

Kreatinin-Clearance:	Dosierung von Ethambutoldihydrochlorid:
über 75 ml/min	25 mg/kg
40 – 75 ml/min	15 mg/kg

Bei einer höhergradigen Niereninsuffizienz sollten in jedem Falle Serumspiegeluntersuchungen vorgenommen werden; die Spiegel sollten nach 2 - 4 Stunden im Bereich der minimalen Hemmkonzentration von 2 - 6 µg/ml liegen.

Bei höhergradiger Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten ist eher eine intermittierende Gabe (nicht täglich) zu empfehlen.

Ethambutol ist gut dialysierbar.

Rasche Ausscheidung bei Hämodialyse ($t_{1/2} = 2$ h), mäßige Ausscheidung bei Peritonealdialyse (CAPD, $t_{1/2} = 5$ h).

Dosierung bei chronischen Lebererkrankungen:

Nur bei schweren Leberstörungen treten erhöhte Ethambutol-Konzentrationen im Serum auf, so dass auch

hier Serumspiegelbestimmungen erforderlich sind.

Art der Anwendung

Die Tagesdosis wird in einer morgendlichen Einzelgabe auf nüchternen Magen zusammen mit den weiteren Kombinationsarzneimitteln eingenommen.

Ethambutol gehört zu den Standardtherapeutika der Tuberkulose und wird auch gegen atypische Mykobakterien, verursacht durch andere Mykobakterien (s.a. Abschnitt 5.1) eingesetzt, immer im Rahmen einer Kombinationstherapie.

Die Wahl des Therapieregimes der Tuberkulose und der verwendeten Kombinationspartner stützt sich auf die lokale Resistenzsituation, die Ergebnisse der Resistenztestung des konkreten Patientenisolats und die 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, Stabilisierungsphase: 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.

Therapie atypischer Mykobakterien

Zur Therapie der atypischen Mykobakterien durch *Mycobacterium kansasii*, *M. xenopi* und *M. avium*-Komplex wird Ethambutol immer im Rahmen einer Mehrfach-Kombinationstherapie nach entsprechender Resistenztestung im Rahmen einer Langzeit-Chemotherapie eingesetzt.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung gegen Tuberkulose richtet sich grundsätzlich nach dem jeweils verwendeten Therapieregime.

Alle Therapieregime, bei denen Isoniazid und/oder Rifampicin aus Resistenz- oder Verträglichkeitsgründen nicht über den gesamten Therapiezeitraum gegeben werden können, müssen entsprechend dem modifizierten Kombinationsschema in unterschiedlichem Ausmaß verlängert werden.

Bei Vorliegen einer Resistenz gegen einen der verwendeten Kombinationspartner der Standardtherapie (z.B. Isoniazid oder Rifampicin) oder bei Vorliegen einer Multiresistenz (Resistenznachweis mindestens gegen Isoniazid und Rifampicin) wird Ethambutol bei gegebener Sensibi-

lität über den gesamten Zeitraum des verlängerten und modifizierten Therapieregimes eingesetzt.

4.3. Gegenanzeigen

Myambutol® ist kontraindiziert

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ethambutol oder einen der sonstigen Bestandteile,
- bei vorbestehender Schädigung des N. opticus (s. Warnhinweise),
- bei Augenschäden, die eine Visuskontrolle behindern,
- bei Kindern unter 6 Jahren und Patienten, bei denen aus anderen Gründen eine zuverlässige Visuskontrolle noch nicht oder nicht mehr möglich ist.

4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Einseitige oder beidseitige axiale retrobulbäre Neuritis des N. opticus äußert sich als Rot-Grün-Schwäche, Visusminderung, Zentralskotom, die periaxiale 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.
- Bei Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von Wirkstoff-Serumspiegelbestimmungen erforderlich.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hyperurikämie und Gicht.
- Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Myambutol® 100 mg/400 mg nicht einnehmen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirksamkeit von Myambutol® wird durch folgende Arzneimittel beeinflusst

Aluminiumhydroxid und ähnliche Antazida verzögern und/oder vermindern die Resorption von Myambutol® Filmtabletten.

Eine Wirkungsabschwächung von Ethambutol durch Spermin, Spermidin, Magnesium wurde beschrieben.

Sonstige Wechselwirkungen

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

Störung von Laboruntersuchungen

Ethambutol reagiert bei ausreichender Konzentration im Serum mit

Phentolamin und gibt falsch positive Testbefunde bei der Diagnostik des Phäochromozytoms.

4.6. Anwendungen während der Schwangerschaft und Stillzeit

Ethambutol passiert die Plazenta. Daten über eine begrenzte Anzahl von Schwangerschaften lassen nicht auf schädigende Wirkungen von Ethambutol in therapeutischer Dosierung auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Tierexperimentelle Studien haben für Ethambutol in hoher Dosierung Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3).

Ethambutol geht in die Muttermilch über. Die Konzentrationen in der Muttermilch entsprechen den maternalen Blutspiegeln.

Die Anwendung von Myambutol® in der Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Ethambutol kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass z.B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

Bei bereits vorhandenen Ethambutolbedingten Sehstörungen ist die Sicherheit beim Steuern von Kraftfahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

4.8. Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben zu den im Folgenden genannten Nebenwirkungen variieren in der zugrunde liegenden gängigen Literatur erheblich. Aussagefähige Studien mit Angabe von ausreichenden Patientenpopulationen liegen nicht vor.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden üblicherweise folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nervensystem

Häufig bis sehr häufig tritt eine N. opticus-Neuritis (s.a. Abschnitt 4.4) abhängig von der Dosishöhe und der Länge der Fortsetzung der Therapie nach Auftreten erster Symptome und verstärkt bei Niereninsuffizienz auf:

Die Symptomatik ist üblicherweise reversibel nach Absetzen der Therapie oder nach Therapieunterbrechung, die für die Rückbildung benötigte Zeit ist wiederum abhängig vom Ausmaß der bereits eingetretenen Schädigung. Es sind jedoch auch irreversible Schäden beschrieben.

Sensibilitätsstörungen (Taubheitsgefühl in den Extremitäten), Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrheitszustände, Desorientiertheit und Halluzinationen und Fingerzittern treten häufig auf.

Niere

Gelegentlich wurden nephrotoxische Effekte beschrieben.

Erhöhte Harnsäurewerte im Blut werden in etwa 50 % der behandelten Patienten, insbesondere bei Gichtpatienten, gefunden. Es wird ein konkurrierender Mechanismus bei der Elimination der Harnsäure im Tubulusapparat angenommen. Dieser Befund kann bereits 24 Stunden nach einer einzigen Dosis oder auch erst nach 90 Tagen Therapie erstmals auftreten und wird möglicherweise durch gleichzeitige Therapie mit Isoniazid und Pyridoxin begünstigt.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen werden als gelegentlich auftretend beschrieben. Sie äußern sich vorwiegend als Exanthem, Juckreiz, Fieber, Leukopenie. Das Auftreten eines Steven-Johnson-Syndroms ist beschrieben. Selten treten schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen i.S. eines anaphylaktischen Schocks auf. (s.a. Abschnitt 4.8: Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen).

Magen-Darm-Trakt

Blähungen, Völlegefühl, abdominale Beschwerden, Übelkeit werden beschrieben.

Haut und Hautanhangsgebilde

Juckreiz, Exantheme und Lichen sind beschrieben. (s.a. allergische Reaktionen).

Leber und Pankreas

Störungen der Leberfunktion treten gelegentlich auf, besonders unter hohen Dosen von Ethambutol.

Blut

Blutbildveränderungen, z.B. Thrombozytopenie, sind selten.

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie)

Hier muss die Behandlung mit Myambutol® sofort abgebrochen werden und die erforderlichen Notfallmaßnahmen (z.B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympa-

thomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

4.9. Überdosierung

Symptome der Intoxikation

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

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Giftelimination ist wegen der raschen Resorption nur kurze Zeit nach der Einnahme sinnvoll.

Die Weiterbehandlung orientiert sich an den Symptomen. Zur Behandlung neurologischer bzw. ophthalmologischer Nebenwirkungen werden Vit. B₁, B₆ und B₁₂, Kallikrein und Steroide empfohlen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tuberkulostatikum
ATC-Code: J04A K02

Die antibakterielle Wirksamkeit von Ethambutol ist in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration bakterio- statisch bis bakterizid. In Konzentrationen von 6 – 8 µg/ml und mehr wirkt Ethambutol bakterizid, geringere Konzentrationen zeigen bakterio- statische Wirksamkeit.

Ethambutol wirkt auf extrazelluläre und intrazellulär in Makrophagen gelegene Mykobakterien. Die intrazellulär wirksamen Konzentrationen liegen 7-fach über den extrazellulären. Die Angaben über den Wirkungsmechanismus differieren in der vorliegenden Literatur. 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, so dass der Wirkungsmechanismus unabhängig von der Wachstumsphase ist. Eine signifikante Wachstumshemmung findet erst nach 24 Stunden statt.

Die Wirkung von INH und RMP wird synergistisch ergänzt.

Eine natürliche Resistenz von *M. tuberculosis* und *bovis* gegen Ethambutol ist sehr selten, eine erworbene entwickelt sich langsam, ist dann jedoch wenig zu beeinflussen.

M. tuberculosis gilt in Deutschland als üblicherweise empfindliche Species mit einer Resistenzrate von

< 10% (primäre Reistenz 1,2 %, erworbene Reistenz 3,9 %; Angaben von 1998). Als Grenzwert für die Unterscheidung in empfindliche und in resistente Species werden Konzentrationen von 1 µg/ml (DIN 58943, Teil 8) und 2 µg/ml (NCCLS 2002) angesehen.

Eine Koresistenz mit anderen antimykobakteriell wirksamen Chemotherapeutika besteht nur sehr selten, deshalb ist Ethambutol gut wirksam auf Mykobakterien, die gegen andere Chemotherapeutika (z.B. Isoniazid, Rifampicin, Streptomycin, Pyrazinamid und andere) resistent sind.

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.

Die Aktivität gegen atypische Mykobakterien variiert stark und muss in jedem Fall mittels Resistenztestung gesichert werden.

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

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ethambutol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert, die erzielbaren Serumkonzentrationen sind proportional zur verabreichten Dosis. Die Spitzenkonzentrationen im Serum (etwa 5 mg/L nach 15 mg/kg oral) werden nach etwa 2 h erreicht.

Bei parenteraler Gabe von Myambutol entfällt die Resorptionsphase und die Dosis steht sofort systemisch zur Verfügung.

Verteilung

Ethambutol wird schnell aus dem Plasma eliminiert. Es wird konzentrationsabhängig an Serumweiß 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 Erythrocyten bleibt Ethambutol über einen längeren Zeitraum mit dem 2-4-fachen Wert der entsprechenden Plasmakonzentration gebunden. Es wird angenommen, dass die Erythrocyten eine Art Reservoir darstellen, aus dem Ethambutol langsam freigesetzt wird. Die Konzentration in Makrophagen steigt auf das 7-fache im Vergleich zum Extrazellulärraum an.

Ethambutol überwindet die Blut-Hirnschranke in gesunden Individuen eher schlecht, aber in Patienten mit tuberkulöser Meningitis finden sich in

der Literatur Angaben über ausreichende Liquorkonzentrationen. Ethambutol tritt in den Fetalkreislauf über. Im Nabelschnurblut konnten 32 % der Serumkonzentration bestimmt werden.

Metabolismus und Elimination

Die biologische Halbwertszeit beträgt bei nierengesunden Patienten (2)-4-(6) h. Ethambutol wird in den ersten Stunden nach oraler Applikation weitgehend unverändert, lediglich zu 15 % in Form inaktiver Metaboliten im Harn ausgeschieden.

Nach intravenöser Applikation werden die durchschnittlichen 24-h-recovery-Werte im Harn mit (50)-70-80 % der Dosis angegeben, etwa 0,8 % der Dosis erscheinen in den Faeces innerhalb von 48 h. Ethambutol wird sowohl überwiegend glomerulär filtriert als auch in geringem Umfang tubulär sezerniert. Bei Absinken der Creatinin-Clearance-Werte unter 100 ml/min ist bei gleichbleibender Dosierung mit einer Kumulation des Ethambutol zu rechnen. Da die intakte Nierenfunktion für die Ausscheidung unerlässlich ist, steigt mit ihrer Einschränkung das Risiko einer Kumulation, so dass eine Dosisanpassung erforderlich wird. Ethambutol ist hämo-, weniger effektiv auch peritoneal dialysabel.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (Tier)

Die akute Toxizität wurde bei Ratten und Mäusen bestimmt. Bei oraler Gabe liegt die LD₅₀ der Maus bei 8,9 g/kg KG, die der Ratte bei 6,8 g/kg KG.

Chronische Toxizität (Tier)

Wiederholte Gaben hoher Dosen Ethambutol führten am Hund zu Myokardläsionen und zur Depigmentierung des Tapetum lucidum. Es wurden nicht dosisabhängige degenerative Veränderungen des ZNS beschrieben. Am Rhesusaffen wurden nach wiederholten Gaben hoher Dosen neurologische Veränderungen und Schädigungen des Myokards beobachtet (siehe auch 4.8. Nebenwirkungen).

Bisherige Untersuchungen zeigen keine relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Ethambutol. Langzeitstudien zur Überprüfung eines kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt. Ethambutol führte zu Fertilitätsstörungen bei männlichen Ratten.

Teratogenität

Nur bei Gabe hoher Dosen zeigte Ethambutol in Mäusen, Ratten und Kaninchen teratogene Effekte (Gaugenspalte, Monophthalmie, Abnor-

malitäten der Halswirbel, Exenzephalie).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose, Gelatine, Chinolingelb, Sorbitol, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Stearinsäure, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid, dünnflüssiges Paraffin.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre. Myambutol 400 mg/ - 100 mg sollte nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4. Besondere Lagerungshinweise

Keine.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoff-Aluminiumblister.

Myambutol 100 mg bzw. – 400 mg:
OP mit 50 Filmtabletten (N 2)
OP mit 100 Filmtabletten (N3)

6.6. Hinweise für die Handhabung

Es sind keine besonderen Hinweise notwendig.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

RIEMSER Arzneimittel AG
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
Fon 038351-76-0
Fax 038351-308

8. Zulassungsnummer

6293746.01.01

9. Datum der Zulassung

11.03.2005

10. Stand der Information

November 2007

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.