

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ethambutol Orion 500 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg etambutolihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 157,7 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, pitkulainen ja kaksoiskupera tabletti, jossa jakouurre toisella puolella. Tabletin koko on 9,0 mm x 6,5 mm x 17,6 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tuberkuloosi.

Tuberkuloosin hoidossa on otettava huomioon viralliset ohjeet antimikrobisten valmisteiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Mahdollisen neurotoksisuuden (erityisesti silmätoksisuuden) vuoksi etambutolin terapeuttinen annosteluväli on tarkoin rajattu. Annostus on yksilöllinen. Annoksen määrä lasketaan mahdollisimman tarkasti kehon painon mukaan. Erilaisen farmakokinetiikan vuoksi lapset voivat tarvita suhteessa suuremman annoksen (mg/kg) kuin aikuiset riittävän etambutolipitoisuuden saavuttamiseksi (ks. kohta 5.2). Tämän tarkistamiseksi voi olla tarpeen määrittää etambutolin pitoisuuksia seerumissa.

*Aikuiset ja vähintään 16-vuotiaat nuoret*

Suosittelava annos vuorokaudessa: 15 (15–25) mg/kg

Vähimmäisannos vuorokaudessa: 750 mg

Enimmäisannos vuorokaudessa: 2 000 mg

(Vaihtelut mahdollisia laajalle/moniresistentille tuberkuloosille)

*Intermittiivinen annostus:* (vain poikkeustilanteessa, jos päivittäinen annostus ei ole mahdollinen; hoidon on tapahduttava valvotusti)

3 kertaa viikossa: 30 (25–35) mg/kg

Enimmäisannos vuorokaudessa: 2 500 mg

*Yli 3 kuukauden ikäiset lapset ja enintään 15-vuotiaat nuoret*

Suosittelava annos vuorokaudessa: 20 (15–25) mg/kg

Saatavissa olevan tiedon perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta alle 3 kuukauden ikäisille lapsille.

Silmätutkimukset (imeväisikäisille käytettävä erityisiä väriskaavioita) on tehtävä ennen hoidon aloitusta, hoidon aikana ja sen jälkeen. Potilaalta on säännöllisesti kysyttävä silmäoireista hoidon aikana. Imeväisikäisten silmänpohja on tutkittava säännöllisesti 4 viikon välein (näköhermon nystyn kalpeus).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten toiminta on määritettävä hoidon alkaessa ja seurannan aikana. Etambutolin toksisuusriski on sitä suurempi, mitä vaikea-asteisempi munuaisten vajaatoiminta on. Etambutoli erittyy glomerulusuodatuksen (joka vaihtelee paljon) lisäksi tubulaarisen erityksen kautta.

Jos GFR on 80–30 ml/min, etambutoli annostellaan kerran päivässä.

Jos GFR on 29–10 ml/min, etambutoli annostellaan 3 kertaa viikossa.

Jos GFR on < 10 ml/min, etambutolin maksimiannos on 15 mg/kg ja se annostellaan 3 kertaa viikossa.

Tavoitteena on 5 mg/l huippupitoisuus plasmassa (ks. myös taulukon 1 alaviite ja kohta 5.2).

Taulukko 1.

Annosväli riippuen glomerulusuoduksesta (GRF)(ml/min)		
GFR 80–30	GFR 29–10	GFR < 10
kerran päivässä	3 kertaa viikossa	3 kertaa viikossa*

\* Suorita etambutolin pitoisuuden seuranta: Etambutolin huippupitoisuus 2–6 mg/l kaksi tuntia annoksen oton jälkeen tai < 1,0 mg/l ennen seuraavaa annosta.

#### *Dialyysipotilaat*

Koska eliminaatio vaihtelee yksilöllisesti dialyysipotilailla, annoksen pienentäminen tai annosvälin pidentäminen voi olla tarpeen. Etambutolin kertyminen elimistöön on mahdollista, joten veriarvoja on tarkkailtava. Annostellaan hemodialyysin jälkeen. Etambutoli dialysoituu helposti ja erittyy nopeasti hemodialyysissä ( $t_{1/2}$ : 2 tuntia) ja kohtalaisesti peritoneaaldialyysissä (CAPD,  $t_{1/2}$ : 5 tuntia).

#### *Potilaat, joilla on heikentynyt maksan toiminta*

Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, voi esiintyä korkeampia seerumin etambutolipitoisuuksia. Tämän vuoksi säännölliset seerumipitoisuuden määrittäykset ovat tarpeellisia näillä potilailla.

#### *Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)*

Etambutolin annos vanhuksilla on enintään 15 mg/kg. Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, noudatetaan yllä olevaa annostusta: *Munuaisten vajaatoiminta*.

#### Antotapa

Ethambutol Orion -tabletit otetaan kerta-annoksena suun kautta.

Ruualla ei ole vaikutusta etambutolin imeytymiseen. Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

#### Hoidon kesto

Hoidon kesto riippuu yksilöllisestä hoito-ohjelmasta sekä hoidon edistymisestä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Aikaisempi näköhermon vaurio, näköhermon surkastuma tai näköhermotulehdus
- Etambutolia ei pidä käyttää potilailla, joille oftalmologisia tutkimuksia ei voi luotettavasti tehdä (esimerkiksi toistuvien silmätulehdusten, diabeettisen retinopatian tai kaihin vuoksi).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää ainoana lääkkeenä, vaan ainoastaan yhdistelmänä muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa.

Potilailla, joilla on munuaisten toiminnan häiriö, annoksen säätö on tarpeen riippuen glomerulussuodatusnopeudesta ja seerumin etambutolipitoisuuden määrittämisestä (ks. kohta 4.2).

Etambutoli vähentää virtsahapon erittymistä. Etambutolia voidaan käyttää vain tarkkanäköisten ja riskien arvioinnin jälkeen potilaille, joilla on kihtioreita ja/tai hyperurikemia. Etambutolihoito voi aiheuttaa nivelsärkyä tai akuutin kihtihoitauksen jollekin potilaille.

Toispuolinen tai molemminpuolinen aksiaalinen silmämunantakainen näköhermotulehdus voi ilmetä puna-vihersokeutena, heikentyneenä näöntarkkuutena tai näkökentän puutoksina keskeisissä osissa tai reunoilla. Säännölliset silmätutkimukset (näön tarkistus) vaaditaan ennen hoidon aloitusta ja hoidon alettua neljän viikon välein, tai useammin, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, läpi hoidon kokonaiskeston. Potilaita on varoitettava mahdollisista näkövaurioista ja pyydyttävä heitä tarkkailemaan omaa näkökykyään (esimerkiksi sanomalehteä lukiessa) ja ilmoittamaan näköoireet heti lääkärille. Jos näköhäiriöitä ilmenee, hoidon jatkamista etambutolilla on syytä välttää kaikin tavoin.

##### Paradoksaaliset reaktiot hoidon aikana

Antimikrobihoitoon aikana voi paradoksaalisesti ilmetä mykobakteeri-infektion ohimenevää pahenemista, elpymisen immunitetin tulehdusoireyhtymää (IRIS) tai uusia tautipesäkkeitä. Paradoksaaliset reaktiot ja IRIS ovat mahdollisia etenkin potilailla, joilla on samanaikaisesti tuberkuloosi ja HIV-infektio ja jotka aloittavat antiretroviraalisen lääkityksen.

Vaikka tuberkuloosin oireet olisivat parantuneet etambutolihoitoon aikana, ne voivat pahentua uudelleen. Potilailla on havaittu olemassa olevien tautipesäkkeiden kliinistä tai radiologista pahenemista tai uusien tautipesäkkeiden kehittymistä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana tuberkuloosihoidon aloittamisesta. Bakteeriviljelyt ovat yleensä negatiivisia, eikä paradoksaalisia reaktioita pidä sekoittaa hoidon epäonnistumiseen.

Paradoksaalisen reaktion syy on epäselvä, mutta mahdolliseksi syyksi epäillään liiallista immuunireaktiota. Jos paradoksaalista reaktiota epäillään, on tarvittaessa aloitettava oireenmukainen hoito liiallisen immuunireaktion vaimentamiseksi. Lisäksi suositellaan suunnitellun tuberkuloosin yhdistelmähoitoon jatkamista.

Potilaita on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos oireet pahenevat. Oireet ovat yleensä spesifisiä kudoksille, joissa tuberkuloosipesäkkeitä esiintyy. Mahdollisia yleisoireita ovat yskä, kuume, väsymys, hengenahdistus, päänsärky, ruokahaluttomuus, painon lasku tai heikkous (ks. kohta 4.8).

##### Iho ja ihonalainen kudokset

Etambutolihoitoon yhteydessä on markkinoille saattamisen jälkeen ilmoitettu vakavista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymästä (SJS), toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä (TEN) sekä yleisoireisesta eosinofiilisesta oireyhtymästä (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan.

Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava ihoreaktioiden merkeistä ja oireista ja potilaita on seurattava tarkasti niiden varalta.

Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, etambutolin käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoisia hoitoa on harkittava (tarpeen mukaan).

Jos potilaalle on kehittynyt vakava reaktio, kuten etambutolin käytöstä johtuva Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, etambutolihoitoa ei saa aloittaa kyseisellä potilaalla uudelleen missään vaiheessa.

Lapsilla esiintyvä ihottuma voidaan virheellisesti olettaa infektioksi tai vaihtoehtoiseksi infektioprosessiksi, ja lääkkeiden on otettava huomioon etambutolin aiheuttaman reaktion mahdollisuus lapsilla, joille kehittyy ihottuman ja kuumeen oireita etambutolihoitoa aikana.

#### Seurantatutkimukset ja varotoimet

Etambutoli voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa näköhermon häiriöitä. Riski on tavallista suurempi potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, maksavaurio, anemia, huono ravitsemustila, sydämen vajaatoiminta, jossa on merkkejä dekompensoitua, tai alkoholin ja nikotiinin liikkäyttöä, ja erityisesti niillä potilailla, joilla on aikaisempi tai olemassa oleva silmävaurio tai suuriannoksinen tai pitkittynyt infuusiohoito. Tämän vuoksi potilaan sairaushistorian selvitys ja silmälääkärin suorittama tutkimus ovat tärkeitä ennen hoidon aloitusta. Nämä toimenpiteet ja säännölliset seurantatutkimukset mahdollistavat sen, että näköhermon vauriot havaitaan ajoissa.

#### *Ennen hoitoa:*

- munuaisten toimintakokeet (seerumin kreatiniini ja urea) ja maksan toiminta (ASAT, ALAT, GT)
- silmätutkimus: värinäkö, silmänpaine, silmänpohjan tutkimus.

#### *Hoidon aikana:*

- Potilailla, joilla ei ole riskitekijöitä: mustavalko- ja värinäön tarkkuus 4 viikon välein (aikainen värinäön häiriön havaitseminen on erityisen tärkeää), silmäntähystys.
- Potilailla, joilla on riskitekijöitä: mustavalko- ja värinäön tarkkuus (Snellen kaavio ja 65-testi värinäön tarkkuudelle), silmäntähystys 2 viikon välein. Riskitekijöitä on pyrittävä vähentämään.
- Jos epäillään alkavaa näköhermon sairautta: mustavalko- ja värinäön tarkkuus, silmäntähystys 7 päivän välein. Etambutoliannos on tarkistettava, mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ja poistettava mikäli mahdollista.
- Maksan toimintakokeet on syytä ottaa, jos potilas saa hepatiittiin viittaavia oireita tai kokee yleistä huonovointisuutta hoidon aikana.

#### *Näköhäiriöt*

Etambutolihoito pitää lopettaa välittömästi, jos värinäön lukuetaisyys puolittuu tai mustavalkonäön tarkkuus heikkenee. Mikäli mahdollista, riskitekijät tulee vähentää tai poistaa. Seurantatutkimus 7 päivän kuluessa on erittäin suositeltavaa.

Mahdolliset näkökykyyn kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleensä palautuvia, jos lääkitys lopetetaan heti kun oireita ilmenee ja näöntarkkuuden palautuminen on yleensä tapahtunut viikkojen tai kuukausien aikana lääkkeen lopettamisen jälkeen. Harvinaisissa tapauksissa toipuminen voi viivästyä jopa vuoden tai enemmän tai muutokset voivat olla peruuttamattomia.

#### *Pediatriset potilaat*

Etambutolia voi käyttää pienille lapsille vain tarkan hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen, sillä silmäongelmien arviointi pienillä lapsilla on vaikeaa. Jos etambutolihoitoa päätetään antaa alle 5-vuotiaalle lapselle, on erityisen tärkeää noudattaa suositeltuja seurantatutkimuksista ja varotoimia (ks. kohta 4.2).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### *Alumiinia sisältävät antasidit*

Ethambutol Orion -tablettien ja alumiinia sisältävien antasidien samanaikainen käyttö voi johtaa etambutolin imeytymisen heikkenemiseen ja siten matalampaan etambutolin konsentraatioon plasmassa. Tämän takia Ethambutol Orion -tablettien ja alumiinia sisältävien antasidien ottamisen välillä pitää olla vähintään 4 tuntia.

##### *Isoniatsidi*

Etambutolin aiheuttama optinen neuropatia voi pahentua, jos isoniatsidia käytetään samanaikaisesti.

##### *Sulfasalatsiini (salatsosulfapyridiini)*

Sulfasalatsiinin teho saattaa heiketä, jos rifampisiinia annostellaan yhdessä etambutolin kanssa.

##### *Urikosuuriset aineet*

Koska etambutoli saattaa aiheuttaa veren virtsahappopitoisuuksien kohoamista (virtsahapolla ja etambutolilla on sama erittymismekanismi munuaisten kautta), urikosuurisen lääkkeen annoksen nostaminen voi olla tarpeen.

##### *Disulfiraami*

Disulfiraami ja etambutoli ovat silmätoksisia. Potilailla, jotka saavat disulfiraamia alkoholiriippuvuuden hoitoon, on samanaikaisen etambutolihoiton yhteydessä suurentunut näkövammaisuuden riski. Farmakokineettistä yhteisvaikutusta näiden lääkeaineiden välillä ei tunneta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Etambutoli läpäisee istukan. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta korkeilla etambutolipitoisuuksilla (ks. kohta 5.3). Ethambutol Orion -tabletteja on käytettävä raskauden aikana vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen.

##### Imetys

Etambutoli erittyy ihmisen rintamaitoon. Tietoa imetyksen aikaisesta käytöstä on rajallisesti. Etambutolihoito ei yleensä estä imettämistä, mutta huolellinen hyöty-riskiarviointi on tarpeen.

##### Hedelmällisyys

Etambutolin vaikutuksesta hedelmällisyyteen on saatavilla vain prekliinistä tietoa (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Satunnaisesti esiintyvien haittavaikutusten (esim. näöntarkkuuden heikentymisen, näkökenttäpuutosten ja värinäön tarkkuuden heikentymisen) vuoksi Ethambutol Orion -tableteilla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ajamista ja koneiden käyttöä ei suositella Ethambutol Orion -hoidon aikana.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutusten esiintymistiheys kuitenkin vaihtelee merkittävästi kirjallisuudessa; merkitseviä tutkimuksia riittäväällä potilasryhmällä ei ole tehty.

Haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
------------------------	------------------	-------------------

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	<i>Melko harvinainen</i>	leukopenia
	<i>Harvinainen</i>	trombosytopenia
	<i>Tuntematon</i>	neutropenia, eosinofilia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<i>Melko harvinainen</i>	allergiset reaktiot
	<i>Harvinainen</i>	anafylaktinen sokki
	<i>Hyvin harvinainen</i>	kuume
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<i>Yleinen</i>	hyperurikemia
	<i>Harvinainen</i>	akuutti kihtikohtaus, nivelkipu
<b>Hermosto</b>	<i>Melko harvinainen</i>	perifeerinen neuropatia, kuten parestesia, heitehuimaus, päänsärky, sekavuus, hallusinaatiot, voimattomuus, disorientaatio
	<i>Tuntematon</i>	puutuminen, polttava kipu, käsien ja jalkojen heikkous
<b>Silmät</b>	<i>Yleinen</i>	näköhermotulehdus: aluksi puna-vihreä värinäön menetys, jota seuraa näkökenttäpuutokset ja näöntarkkuuden heikentyminen (jopa näön menetys), yleensä palautuva, jos etambutolihoito keskeytetään pikaisesti (ks. kohta 4.4)
	<i>Harvinainen</i>	verkkokalvoverenvuoto
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<i>Tuntematon</i>	allerginen pneumoniitti, keuhkoinfiltraatit, joihin voi liittyä eosinofilia
<b>Ruuansulatuselimistö</b>	<i>Hyvin harvinainen</i>	ruokahaluttomuus, närästys, oksentelu, ripuli
	<i>Tuntematon</i>	ilmavaivat, turpoaminen, pahoinvointi, metallin maku suussa
<b>Maksa ja sappi</b>	<i>Hyvin harvinainen</i>	ikterus, maksavauriot (kuolemaan johtavat), transaminaasiarvojen suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	<i>Melko harvinainen</i>	punajäkälä, ihoreaktiot (punoitus, ihottuma, kutina)
	<i>Tuntematon</i>	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), rakkulaihottuma
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<i>Melko harvinainen</i>	munuaistoksiset vaikutukset
	<i>Hyvin harvinainen</i>	interstitiaalinfriitti
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<i>Yleinen</i>	Paradoksaalinen reaktio*

\* Paradoksaaliseksi reaktioksi kutsutaan tuberkuloosin oireiden uusiutumista tai uusien tuberkuloosioireiden, fyysisten ja radiologisten merkkien ilmaantumista potilaalle, jonka tila on aiemmin parantunut asianmukaisella tuberkuloosilääkityksellä. Paradoksaalinen reaktio todetaan sen jälkeen, kun on poissuljettu potilaan huono hoitomyöntyvyys, lääkeresistenssi, tuberkuloosilääkityksen haittavaikutukset ja sekundaariset bakteeri- tai sieni-infektiot.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

##### *Oireet*

Ruokahaluttomuus, oksentelu, maha-suolikanavan häiriöt, kuume, päänsärky, huimaus, sekavuus, hallusinaatiot ja/tai näköhäiriöt.

##### *Hoito*

Yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä.

Etambutoli imeytyy nopeasti, joten oksettaminen tai mahahuuhtelu on suositeltavaa vain heti lääkkeen oton jälkeen. Potilaalle täytyy antaa oireenmukaista hoitoa.

Etambutoli on dialysoitavissa. Se erittyy nopeasti hemodialyysissä (t½: 2 tuntia) ja kohtalaisesti peritoneaalidialyysissä (CAPD, t½: 5 tuntia).

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mykobakteerilääkkeet, muut tuberkuloosilääkkeet  
ATC-koodi: J04AK02

##### Vaikutusmekanismi

Etambutolin antibakteriaalinen vaikutus on bakteriostaattinen tai bakterisidinen riippuen vaikuttavan aineen pitoisuudesta. Etambutolilla on bakterisidinen vaikutus 6–8 mikrog/ml ja suuremmilla pitoisuuksilla. Pienemmillä pitoisuuksilla vaikutus on bakteriostaattinen.

Etambutoli estää mykobakteerin arabinoosi-synteesiä. Mykobakteeri sitoo etambutolin nopeasti, kun etambutolia lisätään viljelyyn nopean kasvun aikana. Etambutoli häiritsee mykobakteerin lipidisynteesiä nopean kasvun vaiheessa ja lepotilassa, mikä tarkoittaa sitä, että vaikutusmekanismi on riippumaton kasvuvaiheesta. Merkittävää kasvun estoa tapahtuu vasta 24 tunnin jälkeen. Isoniatsidin ja rifampisiinin vaikutukset täydentävät toisiaan synergisesti.

##### Farmakodynaamiset vaikutukset

Etambutolia käytetään mykobakteerien aiheuttaman tuberkuloosin hoidossa. *Mycobacterium tuberculosis*-kompleksin kannoista yleisin tuberkuloosin aiheuttaja on *M. tuberculosis* ja lisäksi *M. bovis*, *M. microti* sekä *M. Africani*, jotka ovat harvinaisempia. Etambutolilla on merkittävä synerginen vaikutus käytettynä rifamysiinin ja kinolonien kanssa.

Etambutolilla ei ole vaikutusta muihin bakteereihin, viruksiin tai sieniin.

##### Resistenssin mekanismi

*M. tuberculosis*- ja *M. bovis* -kantojen primaari resistenssi etambutolille on hyvin harvinaista. Sekundaari resistenssi kehittyy hyvin hitaasti. Etambutoliresistenssi johtuu bakteerin embB geenin mutaatiosta, poislukien *M. tuberculosis* -kantojen luonnollisen ja ohimenevän resistenssin mekanismi. Etambutolilla ei ole ristiresistenssiä muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa, joten etambutoli vaikuttaa myös niihin mykobakteereihin, jotka ovat resistenttejä muille tuberkuloosilääkkeille (esim. isoniatsidi, rifampysiini, streptomysiini, pyratsinamiidi). Yhteiskäytössä näiden muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa etambutolilla on tärkeä rooli resistenssin muodostumisen viivästyttämisessä.

Etambutolin sekundaarin resistenssin yleisyys tuberkuloosin taudinaiheuttajissa, joissa *M. tuberculosis* on *M. tuberculosis* -kompleksin yleisin patogeeni, vaihtelee paikallisesti ja ajan kuluessa.

Tuberkuloosin taudinaiheuttajat ovat yleensä herkkiä etambutolille. Asiantuntijaa on kuitenkin syytä konsultoida.

Vaikka potilas ei sietäisi muita tuberkuloosilääkkeitä tai toistuvat hoitokuurit ovat välttämättömiä (joka yleensä viittaa resistenssiongelmiin), etambutolia käytetään ensisijaisesti tapauksissa, joissa on vahvistettu bakteerin herkkyys etambutolille.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta otettu etambutoli imeytyy nopeasti ja lähes täysin maha-suolikanavasta. Suun kautta otettu 25 mg/kg etambutolin kerta-annos saa aikaan 5 mg/l huippupitoisuuden seerumissa 4 tunnin kuluessa. Kun munuaisten toiminta on normaali, jäännöspitoisuus seerumissa 24 tunnin kuluttua on alle 1 mg/l.

### Jakautuminen

Etambutoli eliminoituu nopeasti plasmasta. Pitoisuudesta riippuen etambutoli sitoutuu seerumin proteiineihin ja sillä on hyvä diffuusiokapasiteetti eri kudoksissa ja soluissa. Etambutoli kulkeutuu keuhkoihin ja munuaisiin ja kertyy soluihin, esim. punasoluihin. Etambutoli sitoutuu punasoluihin, joihin se varastoituu ja vapautuu hitaasti.

Etambutoli läpäisee veri-aivoesteen huonosti, paitsi jos potilaalla on tuberkuloottinen aivokalvontulehdus.

Etambutoli erittyy ihmisen rintamaitoon ja läpäisee istukan.

### Biotransformaatio

Biologinen puoliintumisaika on noin 4-6 tuntia. Puhdistumasta riippuen puoliintumisaika on jopa 8 tuntia potilailla, joilla munuaisten toiminta on häiriintynyt.

Suun kautta otettu etambutoli erittyy pääasiassa sellaisenaan virtsaan ensimmäisten tuntien jälkeen annostuksesta. Vain 8-15 % erittyy inaktiivisina metaboliitteina. Etambutolin metabolinen hajoaminen tapahtuu aldehydi ja dikaboksyylihapon kautta.

### Eliminaatio

Imeytyneestä etambutolista noin 80 % erittyy muuttumattomana munuaisten kautta ja noin 20 % erittyy muuttumattomana ulosteen mukana. Etambutoli erittyy virtsaan glomerulussuodatuksen ja tubulaarisen erityksen kautta.

Normaali munuaisten toiminta on keskeistä etambutolin erittymiselle. Riski etambutolin kumuloitumisesta elimistöön kasvaa munuaisten vajaatoiminnan myötä, joten annoksen säätö on tarpeen.

Etambutoli voidaan poistaa hemodialyysin avulla ja vähemmän tehokkaasti myös peritoneaalidialyysin avulla.

### Pediatriset potilaat

Etambutolin puhdistuma ja jakaantumistilavuus ovat lapsilla suhteessa suurempia kuin aikuisilla suhteessa painoon. Imeytyminen on yleensä epätäydellistä. Tehokkaita huippupitoisuuksia ei yleensä saavuteta tavanomaisilla aikuisten annoksilla.

### Munuaisten vajaatoiminta

Etambutolin puhdistuma on vähäisempi ja puoliintumisaika on pitkittänyt potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, joten annoksen säätö on tarpeen.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### Akuutti toksisuus

Etambutoli on vain vähäisesti toksinen. Akuutti toksisuus hiirillä ja rotilla on erittäin alhainen. Esimerkiksi LD50 hiirille ja rotille on 8,9 g/kg suun kautta.



### Pitkäaikainen toksisuus

Pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa 6–12 kuukauden ikäisillä koirilla, eläimet selvisivät 400 mg/kg etambutoliannoksista. Tällöin havaittiin muutoksia silmänpohjan kalvossa, seerumin aminotransferaasien nousu, munuaisten toimintahäiriö ja EKG-muutokset.

### Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeissa on raportoitu etambutolin teratogeenisiä ja fertiiliteettiä heikentäviä vaikutuksia. Näistä riskeistä ei kuitenkaan ole olemassa riittävää tietoa ihmisillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Kopovidoni  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa on 100 tablettia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33999

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.2.2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.7.2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.5.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ethambutol Orion 500 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mg etambutolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 157,7 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit eller nästan vit, oval, avlång och bikonvex tablett med brytskåra på ena sidan. Tablettens storlek är 9,0 mm x 6,5 mm x 17,6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tuberkulos.

Vid behandling av tuberkulos ska officiella instruktioner om adekvat användning av antimikrobiella preparat tas i beaktande.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

På grund av eventuell neurotoxicitet (särskilt ögontoxicitet) är det terapeutiska doseringsintervallet av etambutol noggrant begränsat. Doseringen är individuell. Mängden av dosen beräknas så noggrant som möjligt enligt kroppsvikten. På grund av annorlunda farmakokinetik kan barn behöva en proportionellt större dos (mg/kg) än vuxna för att uppnå en tillräcklig etambutolkoncentration (se avsnitt 5.2). För att kontrollera detta kan det krävas att serumkoncentrationerna av etambutol bestäms.

*Vuxna och minst 16-åriga unga*

Rekommenderad dygnsdos: 15 (15–25) mg/kg

Minsta dygnsdosen: 750 mg

Maximala dygnsdosen: 2 000 mg

(Variationer möjliga för omfattande/multiresistent tuberkulos)

*Intermittent dosering:* (endast i undantagsfall, om daglig dosering inte är möjligt; behandlingen ska ske under övervakning)

3 gånger per vecka: 30 (25–35) mg/kg

Maximal dygnsdos: 2 500 mg

Barn över 3 månader och ungdomar upp till 15 år  
Rekommenderad dygnsdos: 20 (15–25) mg/kg

Inga data kan ges om dosering för barn under 3 månader enligt tillgängliga data.

Ögonundersökningar (för spädbarn ska särskilda färgdiagram användas) ska utföras innan, under och efter behandlingen. Patienterna ska regelbundet frågas om ögonsymptom under behandlingen. Ögonbotten hos spädbarn ska undersökas regelbundet med 4 veckors mellanrum (synnervspapillens blekhet).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Njurfunktionen ska bestämmas i början av behandlingen och under uppföljningen. Toxicitetsrisken av etambutol är desto större, ju svårare graden av nedsatt njurfunktion är. Etambutol utsöndras utöver glomerulär filtrering (som varierar mycket) även via tubulär utsöndring.

Om GFR är 80–30 ml/min, doseras etambutol en gång per dag.

Om GFR är 29–10 ml/min, doseras etambutol 3 gånger per vecka.

Om GFR är < 10 ml/min, är maximidosen av etambutol 15 mg/kg som doseras 3 gånger per vecka.

Målet är en maximal plasmakoncentration på 5 mg/l (se även fotnoten i tabell 1 och avsnitt 5.2).

Tabell 1.

<b>Dosintervall beroende på den glomerulära filtrationen (GRF) (ml/min)</b>		
GFR 80–30	GFR 29–10	GFR < 10
en gång per dag	3 gånger per vecka	3 gånger per vecka*

\* Utför uppföljning av etambutolkoncentrationen: Maximal etambutolkoncentration 2–6 mg/l två timmar efter dosintaget eller < 1,0 mg/l innan nästa dos.

#### *Dialyspatienter*

Eftersom elimineringen varierar individuellt hos dialyspatienter, kan en dosminskning eller en ökning av dosintervallet vara nödvändigt. Ansamling av etambutol i kroppen är möjligt, och därför ska blodvärden övervakas. Doseras efter hemodialys. Etambutol dialyseras lätt och utsöndras snabbt i hemodialys (t½: 2 timmar) och måttligt i peritonealdialys (CAPD, t½: 5 timmar).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan högre serumkoncentrationer av etambutol uppträda. Därför är regelbundna bestämningar av serumkoncentrationen nödvändiga hos dessa patienter.

#### *Äldre patienter (≥ 65 år)*

Etambutoldosen hos äldre patienter är upp till 15 mg/kg. Om njurfunktionen är försvagad, ska den ovanstående doseringen följas: *Nedsatt njurfunktion*.

#### Administreringssätt

Ethambutol Orion-tabletterna tas som en oral engångsdos.

Mat har ingen effekt på absorptionen av etambutol. Tabletterna kan tas i samband med måltid eller på tom mage.

#### Behandlingens längd

Behandlingens längd beror på den individuella behandlingsplanen och behandlingens framsteg.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Tidigare synnervsskada, synnervsatrofi eller synnervsinflammation
- Etambutol ska inte användas hos patienter som oftalmologiska undersökningar inte kan utföras till tillförlitligt (t.ex. på grund av återkommande ögoninflammationer, diabetesretinopati eller katarakt).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Detta läkemedel får inte användas som den enda medicineringen, utan endast i kombination med andra tuberkulosläkemedel.

Hos patienter med dysfunktion i njurarna krävs en dosjustering beroende på den glomerulära filtrationshastigheten och bestämning av serumkoncentrationen av etambutol (se avsnitt 4.2).

Etambutol minskar utsöndringen av urinsyra. Etambutol kan endast användas efter noggrann utvärdering av fördelarna och riskerna hos patienter med giktsymptom och/eller hyperurikemi. Behandling med etambutol kan orsaka ledvärk eller en akut giktattack för vissa patienter.

Ensidig eller tvåsidig axial retrobulbär synnervsinflammation kan uppvisa sig som röd-grön färgblindhet, försvagad synskärpa eller som synfältsbortfall i centrala delar eller på kanterna. Regelbundna ögonundersökningar (synundersökningar) krävs innan inledandet av behandlingen och under hela behandlingstiden med fyra veckors mellanrum, eller oftare om patienten har nedsatt njurfunktion. Patienterna ska varnas om eventuella synskador och uppmanas till att iakttä sin egen synförmåga (t.ex. när de läser tidningen) och rapportera synsymptomen direkt till läkaren. Om synstörningar uppkommer ska behandlingen med etambutol undvikas på alla sätt.

##### Paradoxala reaktioner under behandlingen

Under den antimikrobiella behandlingen kan det paradoxalt förekomma en övergående förvärring av mykobakterieinfektion, immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) eller nya sjukdomshärdar. Paradoxala reaktioner och IRIS är möjliga särskilt hos patienter som samtidigt har tuberkulos och HIV-infektion och som påbörjar antiretroviral medicinerings.

Även efter initial förbättring av symtomen på tuberkulos under etambutolbehandlingen kan symtomen förvärras igen. Hos drabbade patienter har klinisk eller radiologisk försämring av befintliga sjukdomshärdar eller utveckling av nya sjukdomshärdar upptäckts inom de första veckorna eller månaderna efter påbörjad behandling mot tuberkulos. Bakterieodlingar är vanligtvis negativa, och paradoxala reaktioner ska inte blandas ihop med misslyckad behandling.

Orsaken till en paradoxal reaktion är oklar, men en överdriven immunreaktion misstänks som en möjlig orsak. Om en paradoxal reaktion misstänks, bör symptomatisk behandling för att undertrycka den överdrivna immunreaktionen initieras vid behov. Vidare rekommenderas fortsättning av den planerade kombinationsbehandlingen mot tuberkulos.

Patienter bör rådas att omedelbart söka läkare, om deras symptom förvärras. Symtomen som uppträder är vanligtvis specifika för de vävnader där tuberkuloshärdar förekommer. Möjliga allmänna symptom inkluderar hosta, feber, trötthet, andfäddhet, huvudvärk, aptitlöshet, viktnedgång eller svaghet (se avsnitt 4.8).

##### Hud och subkutan vävnad

Allvarliga hudbiverkningar, såsom Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) samt läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med behandling med etambutol.

I samband med att läkemedlet förskrivs till patienter bör de informeras om tecken och symptom samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner.

Vid tecken och symptom som tyder på sådana reaktioner ska etambutol sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (enligt vad som är lämpligt).

Om patienten utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS vid användning av etambutol får behandling med etambutol aldrig återupptas hos denna patient.

Hos barn kan hudutslag felaktigt uppfattas som uttryck för den underliggande infektionen eller en alternativ infektionsprocess. Vid symtom i form av hudutslag och feber hos barn som behandlas med etambutol bör därför läkaren beakta att detta kan vara en reaktion mot etambutol.

#### Uppföljningsundersökningar och säkerhetsåtgärder

Etambutol kan i sällsynta fall orsaka synnervsstörningar. Risken är större än normalt hos patienter med riskfaktorer, såsom nedsatt njurfunktion, leverskada, anemi, dåligt näringsstatus, hjärtsvikt med tecken på dekomensation, eller överkonsumtion av alkohol och nikotin, och särskilt hos patienter med tidigare eller nuvarande ögonskada eller högdoserad eller förlängd infusionsbehandling. På grund av detta är en utredning av patientens sjukdomshistoria och en undersökning utförd av en ögonläkare viktiga innan inledandet av behandlingen. Dessa åtgärder och regelbundna uppföljningsundersökningar möjliggör att synnervsskador upptäcks i tid.

#### *Innan behandlingen:*

- njurfunktionstester (serumkreatinin och -urea) och leverfunktionen (ASAT, ALAT, GT)
- ögonundersökning: färgseende, ögontryck, ögonbottenundersökning

#### *Under behandlingen:*

- Patienter utan riskfaktorer: skärpan av färgseendet och svartvita seendet med 4 veckors mellanrum (tidig upptäckt av störning i färgseendet är särskilt viktigt), oftalmoskopi.
- Patienter med riskfaktorer: skärpan av färgseendet och svartvita seendet (Snellen-tavla och 65-test för synskärpan av färgseendet), oftalmoskopi med 2 veckors mellanrum. Riskfaktorer ska försöka minskas.
- Om en påbörjande synnervssjukdom misstänks: skärpan av färgseendet och svartvita seendet, oftalmoskopi med 7 dagars mellanrum. Etambutoldosen ska kontrolleras, eventuella riskfaktorer ska identifieras och elimineras om möjligt.
- Det finns skäl för leverfunktionstester om patienten får tecken som tyder på hepatit eller upplever allmän sjukdomskänsla under behandlingen.

#### *Synstörningar*

Behandlingen med etambutol ska avslutas omedelbart om färgseendets läsavstånd halveras eller om skärpan av det svartvita seendet försämras. Riskfaktorerna ska minskas eller elimineras, om möjligt. Uppföljningsundersökning inom 7 dagar rekommenderas starkt.

Eventuella biverkningar riktade mot synförmågan är oftast reversibla om medicineringen avslutas direkt då symptom uppkommer, och synskärpan har vanligtvis återhämtat sig inom veckor eller månader efter avslutning av medicineringen. I sällsynta fall kan återhämtningen fördröjas till ett år eller mera eller så kan förändringarna vara irreversibla.

#### *Pediatrik population*

Etambutol kan användas för småbarn endast efter en noggrann nytta/risk-utvärdering, eftersom utvärdering av ögonproblem hos småbarn är svårt. Om behandling med etambutol ges till ett barn under 5 år, är det särskilt viktigt att följa rekommenderade uppföljningsundersökningar och säkerhetsåtgärder (se avsnitt 4.2).

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### *Antacida som innehåller aluminium*

Samtidig användning med Ethambutol Orion-tabletter och antacida som innehåller aluminium kan leda till försvagad absorption av etambutol och därmed till en lägre plasmakoncentration av etambutol. På grund av detta ska det gå minst 4 timmar mellan intaget av Ethambutol Orion-tabletter och antacida som innehåller aluminium.

### *Isoniazid*

Optisk neuropati orsakad av etambutol kan förvärras om isoniazid används samtidigt.

### *Sulfasalazin (salazosulfapyridin)*

Effekten av sulfasalazin kan försvagas om rifampicin administreras tillsammans med etambutol.

### *Urikosuriska ämnen*

Eftersom etambutol kan orsaka förhöjda urinsyrakoncentrationer i blod (urinsyra och etambutol har samma utsöndringsmekanism via njurarna), kan en dosökning av det urikosuriska läkemedlet krävas.

### *Disulfiram*

Disulfiram och etambutol är ögontoxiska. Patienter som får disulfiram för behandling av alkoholberoende tillsammans med behandling med etambutol har en förhöjd risk för synskada. Farmakokinetiska interaktioner mellan dessa ämnen är okända.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Etambutol passerar placentan. I djurförsök har reproduktionstoxicitet upptäckts med höga etambutolkoncentrationer (se avsnitt 5.3). Etambutol Orion-tabletter ska användas under graviditet endast efter en noggrann risk/nytta-bedömning.

### Amning

Etambutol utsöndras i människans bröstmjölk. Det finns begränsat med data om användning under amning. Behandling med etambutol hindrar vanligtvis inte amning, men en noggrann risk/nytta-bedömning krävs.

### Fertilitet

Endast preklinisk data om effekten av etambutol på fertiliteten finns tillgängligt (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av slumpmässigt förekommande biverkningar (t.ex. försvagad synskärpa, synfältsbortfall och försvagad skärpa i färgseendet) kan Ethambutol Orion-tabletterna ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Bilkörning och användning av maskiner rekommenderas inte under behandling med Ethambutol Orion.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras i följande tabell enligt organsystem och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarnas frekvens varierar dock mycket i litteraturen; betydande studier med en tillräckligt stor patientgrupp har inte utförts.

Biverkningarna enligt organsystem och frekvens

MedDRA-organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	<i>Mindre vanliga</i>	leukopeni

<b>MedDRA-organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
	<i>Sällsynta</i>	trombocytopeni
	<i>Ingen känd frekvens</i>	neutropeni, eosinofili
<b>Immunsystemet</b>	<i>Mindre vanliga</i>	allergiska reaktioner
	<i>Sällsynta</i>	anafylaktisk chock
	<i>Mycket sällsynta</i>	feber
<b>Metabolism och nutrition</b>	<i>Vanliga</i>	hyperurikemi
	<i>Sällsynta</i>	akut giktattack, ledvärk
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<i>Mindre vanliga</i>	perifer neuropati, såsom parestesi, svindel, huvudvärk, förvirring, hallucinationer, kraftlöshet, desorientering
	<i>Ingen känd frekvens</i>	domning, brännande smärta, svaghet i händer och fötter
<b>Ögon</b>	<i>Vanliga</i>	synnervsinflammation: i början förlust av det röd-gröna färgseendet som efterföljs av synfältsbortfall och försvagad synskärpa (t.o.m. synförlust), vanligtvis reversibel om behandlingen med etambutol avbryts snabbt (se avsnitt 4.4)
	<i>Sällsynta</i>	näthinneblödning
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<i>Ingen känd frekvens</i>	allergisk pneumonit, lunginfiltrat som kan vara kopplade med eosinofili
<b>Magtarmkanalen</b>	<i>Mycket sällsynta</i>	aptitlöshet, halsbränna, kräkningar, diarré
	<i>Ingen känd frekvens</i>	gasbesvär, svullnad, illamående, metallsmak i munnen
<b>Lever och gallvägar</b>	<i>Mycket sällsynta</i>	ikterus, leverskador (dödliga), förhöjda transaminasvärden
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<i>Mindre vanliga</i>	lichen ruber planus, hudreaktioner (rodnad, utslag, klåda)
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) (se avsnitt 4.4), utslag med blåsor
<b>Njurar och urinvägar</b>	<i>Mindre vanliga</i>	njurtoxiska effekter
	<i>Mycket sällsynta</i>	interstitiell nefrit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<i>Vanliga</i>	paradoxal reaktion*

\* Återkommande eller uppträdande av nya symtom på tuberkulos, fysiska och radiologiska tecken hos en patient, som tidigare visat förbättring med lämplig anti-tuberkulosbehandling, kallas en paradoxal reaktion. Reaktionen diagnostiseras efter att ha uteslutit dålig följsamhet hos patienten till behandlingen, läkemedelsresistens, biverkningar av antituberkulär terapi och sekundära bakterie- eller svampinfektioner.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret



## 4.9 Överdoser

### *Symptom*

Aptitlöshet, kräkningar, störningar i magtarmkanalen, feber, huvudvärk, yrsel, förvirring, hallucinationer och/eller synstörningar.

### *Behandling*

En antidot för överdosering saknas.

Etambutol absorberas snabbt, och därför rekommenderas kräkning eller magsköljning endast direkt efter läkemedelsintaget. Patienterna ska behandlas symptomatiskt.

Etambutol är dialyserbart. Det utsöndras snabbt i hemodialys ( $t_{1/2}$ : 2 timmar) och måttligt i peritonealdialys (CAPD,  $t_{1/2}$ : 5 timmar).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot mykobakterier, övriga medel för behandling av tuberkulos  
ATC-kod: J04AK02

#### Verkningsmekanism

Den antibakteriella effekten av etambutol är bakteriostatisk eller baktericid beroende på koncentrationen av den aktiva substansen. Etambutol har en baktericid effekt vid koncentrationer på 6–8 mikrog/ml och högre. Vid mindre koncentrationer är effekten bakteriostatisk. Etambutol hämmar arabinosyntesen hos mykobakterier. Mykobakterier binder snabbt etambutol när etambutol läggs till i en odling under snabb tillväxt. Etambutol stör mykobakteriens lipidsyntes under den snabba tillväxtfasen och vid vilofasen, vilket betyder att verkningsmekanismen är oberoende av tillväxtfasen. Signifikant hämning av tillväxten sker först efter 24 timmar. Effekterna av isoniazid och rifampicin kompletterar varandra synergistiskt.

#### Farmakodynamiska effekter

Etambutol används vid behandling av tuberkulos orsakad av mykobakterier. Den vanligaste orsakaren av tuberkulos från *Mycobacterium tuberculosis*-komplexets stammar är *M. tuberculosis* och dessutom *M. bovis*, *M. microti* samt *M. Africani*, vilka är mer sällsynta. Etambutol har en signifikant synergistisk effekt vid samtidig användning med rifamycin och kinoloner.

Etambutol har ingen effekt på andra bakterier, virus eller svampar.

#### Mekanismen för resistensen

Primär resistens mot etambutol hos *M. tuberculosis*- och *M. bovis*-stammarna är mycket sällsynt. Sekundär resistens utvecklas mycket långsamt. Etambutolresistensen beror på en mutation i bakteriens embB-gen, med undantag för *M. tuberculosis*-stammarnas naturliga och övergående mekanism för resistens. Etambutol saknar korsresistens med andra tuberkulosläkemedel, och därmed har etambutol också en effekt på de mykobakterier som är resistenta mot andra tuberkulosläkemedel (t.ex. isoniazid, rifampicin, streptomycin, pyrazinamid). Vid samtidig användning med dessa övriga tuberkulosläkemedel har etambutol en viktig roll i fördröjningen av utvecklingen av resistensen.

Frekvensen av sekundär resistens mot etambutol hos patogener för tuberkulos, varav *M. tuberculosis* är den vanligaste patogenen från *M. tuberculosis*-komplexet, varierar lokalt och med tiden. Patogener för tuberkulos är vanligtvis känsliga för etambutol. Det finns dock skäl till att konsultera en specialist. Även om patienten inte tolererar andra tuberkulosläkemedel eller om upprepade behandlingskuror är

nödvändiga (vilket ofta tyder på resistensproblem), används etambutol i första hand i fall där bakteriens känslighet för etambutol bekräftats.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Oralt administrerad etambutol absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen. En oralt administrerad engångsdos av etambutol på 25 mg/kg orsakar en maximal serumkoncentration på 5 mg/l på 4 timmar. När njurfunktionen är normal är residualkoncentrationen i serum under 1 mg/l efter 24 timmar.

### Distribution

Etambutol elimineras snabbt från plasman. Beroende på koncentrationen binder sig etambutol till serumets proteiner och det har en god diffusionskapacitet i olika vävnader och celler. Etambutol passerar till lungorna och njurarna och ansamlas i celler, t.ex. i röda blodkroppar. Etambutol binder sig till röda blodkroppar där det lagras och frigörs långsamt. Etambutol passerar blod-hjärnbarriären dåligt, förutom om patienten har tuberkulös meningit. Etambutol utsöndras i människans bröstmjölk och passerar placentan.

### Metabolism

Den biologiska halveringstiden är ca 4–6 timmar. Beroende på clearance är halveringstiden t.o.m. 8 timmar hos patienter med störd njurfunktion. Oralt administrerat etambutol utsöndras huvudsakligen som sådant i urinen under de första timmarna efter doseringen. Endast 8–15 % utsöndras som inaktiva metaboliter. Det metaboliska sönderfallet av etambutol sker via aldehyd och dikarboxylsyra.

### Eliminering

Ca 80 % av absorberat etambutol utsöndras oförändrat via njurarna och ca 20 % utsöndras oförändrat med avföringen. Etambutol utsöndras i urinen via glomerulär filtrering och tubulär sekretion. Normal njurfunktion är centralt för utsöndring av etambutol. Risken för ackumulering av etambutol i kroppen ökar i och med nedsatt njurfunktion, och därmed är dosjustering nödvändigt. Etambutol kan elimineras med hjälp av hemodialys och även mindre effektivt med peritonealdialys.

### Pediatrik population

Clearance och distributionsvolym av etambutol är proportionellt större hos barn än hos vuxna i proportion till vikten. Absorptionen är vanligtvis ofullständig. Effektiva maximala koncentrationer uppnås vanligtvis inte med normala doser för vuxna.

### Nedsatt njurfunktion

Clearance av etambutol är mindre och halveringstiden längre hos patienter med nedsatt njurfunktion, och därmed är dosjustering nödvändigt.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Akut toxicitet

Etambutol är endast lindrigt toxiskt. Den akuta toxiciteten hos möss och råttor är mycket låg. T.ex. är LD50 för möss och råttor 8,9 g/kg oralt.

### Långvarig toxicitet

I långvariga toxicitetsstudier utförda med 6–12 månader gamla hundar, klarade djuren etambutoldoser på 400 mg/kg. Då upptäcktes förändringar i ögonbottens hinna, förhöjda aminotransferaser i serum, njurdysfunktion och EKG-förändringar.

### Reproduktionstoxicitet

I djurförsök har etambutol rapporterats ha teratogena effekter och effekter som försvagar fertiliteten. Det finns dock inte tillräckligt med data om dessa risker hos människor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Kopovidon  
Natriumstärkelseglykolat  
Kiseldioxid, kolloidal, hydratiserad  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Brun glasflaska (typ III) med 100 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

33999

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16.2.2017  
Datum för den senaste förnyelsen: 29.7.2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.5.2024