

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Ethambutoldihydrochlorid

1 Flasche mit 10 ml enthält 1,0 g Ethambutoldihydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klares, farbloses Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist zur Therapie der Tuberkulose bei Patienten angezeigt, bei denen eine orale Einnahme nicht möglich oder eine Resorptionsstörung bekannt ist.

EMB-Fatol® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

- 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.
- Zum Einsatz in modifizierten Therapieregimen der Tuberkulose bei nachgewiesener Resistenz gegen einen oder mehrere Standardkombinationspartner.

Eine möglichst schnelle Umstellung auf eine orale Therapie ist anzustreben.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ethambutol gehört zu den Standardtherapeutika der Tuberkulose, 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 in der **Initialphase** zusammen mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid über 2 Monate eingesetzt.

Dosierung

Für die Tuberkulosetherapie gelten für Ethambutol die folgenden auf das Körpergewicht (KG) bezogenen Dosierungen für eine 1-mal tägliche Anwendung:

Erwachsene und Jugendliche:

15 (15–20) mg/kg Körpergewicht

maximale Tagesdosis: 1600 mg

EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Ethambutoldihydrochlorid in 1 ml.

Kinder bis 12 Jahre:

(bei denen eine Kontrolle des Sehvermögens zuverlässig durchgeführt werden kann)

20 (15–25) mg/kg Körpergewicht

Jede Tuberkulose im Kindesalter sollte in enger Abstimmung mit erfahrenen Fachzentren versorgt werden.

Die intravenöse Gabe von Ethambutol in dieser Altersgruppe erfolgt nur bei lebenswichtiger Indikation und unter Kontrolle der Wirkstoffkonzentrationen im Serum.

Intermittierende Therapie bei Tuberkulose:

Es wird empfohlen, die Medikamente zur Therapie der Tuberkulose täglich über den gesamten Therapiezeitraum zu verabreichen, da dieses Vorgehen eine maximale Therapiesicherheit garantiert.

Die intermittierende Therapie der Tuberkulose wird für Deutschland nicht empfohlen. Falls sich eine tägliche Medikamentengabe aus zwingenden Gründen nicht realisieren lässt, sollte die intermittierende Therapie nur in der Kontinuitätsphase und nur bei HIV-negativen Patienten mit voll medikamentensensibler Tuberkulose und als überwachte Therapie erfolgen.

Erwachsene:

3x/Woche: 30 mg/kg Körpergewicht

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion richtet sich nach der vorhandenen glomerulären Filtrationsrate (GFR in ml/min). Die Dosisanpassung wird durch Änderung des Dosierungsintervalls vorgenommen und gegebenenfalls mittels Serumspiegelbestimmungen kontrolliert. Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von Serumspiegelbestimmungen ist jedoch bei Patienten mit einer schwerwiegenden Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.

Siehe Tabelle

Ethambutol ist gut dialysierbar. Es erfolgt eine rasche Ausscheidung bei Hämodialyse

($t_{1/2} = 2$ Std.), eine mäßige Ausscheidung bei Peritonealdialyse (CAPD, $t_{1/2} = 5$ Std.).

EMB-Fatol® sollte an Dialysetagen 4–6 Stunden vor der Dialyse oder unmittelbar nach der Dialyse verabreicht werden.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Nur bei schweren Leberstörungen treten erhöhte Ethambutol-Konzentrationen im Serum auf, sodass auch hier Serumspiegelbestimmungen erforderlich sind.

Art der Anwendung:

Die tägliche intravenöse Gabe von EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfolgt als Infusion. Hierzu werden 500 ml isotonische Natriumchloridlösung oder isotonische Glucoselösung mit der erforderlichen Menge an EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (entsprechend der angegebenen Tagesdosis) versetzt. Die Dauer der Infusion soll mindestens 2 Stunden betragen. Nicht aufgebrauchtes Konzentrat oder Infusionslösung ist zu verworfen.

Die Tagesdosis wird in einer Einzelgabe intravenös verabreicht.

Dauer der Anwendung:

Die Dauer der intravenösen Anwendung von EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll grundsätzlich begrenzt sein. Im weiteren Verlauf der Therapie soll möglichst schnell auf eine orale Gabe umgestellt werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- vorbestehende Schädigung des Nervus opticus,
- andere vorbestehende schwerwiegende Augenerkrankungen (z. B. ausgeprägte diabetische Retinopathie),
- Augenschäden, die eine Visuskontrolle behindern,

Dosis [mg/kg KG]	Dosierungsintervall nach GFR [ml/min]			Bemerkungen
	30–60	10–29	GFR < 10	
15	24 h	48 h	48 h*	Möglichst vermeiden. Okulares Risiko erhöht → Tests

* Serumspiegel-Bestimmungen durchführen: Ethambutol: $C_{max} = 2–6$ mg/l 2 Stunden nach Einnahme (Spitzenspiegel) oder < 1,0 mg/l vor der nächsten Dosis (Talspiegel).

- Patienten, bei denen aus anderen Gründen eine zuverlässige Visuskontrolle nicht oder nicht mehr möglich ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Die wichtigste unerwünschte Wirkung von Ethambutol ist eine Schädigung des Nervus opticus. Eine einseitige oder beidseitige axiale retrobulbäre Opticus-Neuritis äußert sich als Rot-Grün-Schwäche, Visusminderung bzw. 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 daher zwingend erforderlich – bei Niereninsuffizienz häufiger. Patienten sollten auf die Möglichkeit von Sehschäden aufmerksam gemacht und dazu angehalten werden, auf ihre Sehtüchtigkeit (beim Zeitungslesen u. Ä.) zu achten und Auffälligkeiten sofort dem Arzt zu melden. Die Therapie mit EMB-Fatol® muss in solchen Fällen sofort unterbrochen werden, um irreversible Schäden zu vermeiden.
- Kinder unter 6 Jahren, bei denen eine zuverlässige Visuskontrolle noch nicht möglich ist, sollten Ethambutol nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles erhalten.
- Bei Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).
- Bei Niereninsuffizienten Patienten sollte die Ethambutol-Plasmakonzentration regelmäßig kontrolliert werden.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hyperurikämie und/oder Gicht.
- Um hohe Serumspitzenkonzentrationen von Ethambutol zu vermeiden, wird EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit konstanter Ge-

schwindigkeit als Infusion verdünnt über mindestens 2 Stunden verabreicht.

- Bei der intravenösen Anwendung von Ethambutol-haltigen Arzneimitteln bei Kindern über 6 Jahren und unter 12 Jahren ist Vorsicht geboten, da Ergebnisse klinischer Studien in dieser Altersgruppe nicht vorliegen. Deshalb darf EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur bei lebenswichtiger Indikation und unter Kontrolle der Wirkstoffkonzentrationen im Serum angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ethambutol passiert die Plazenta. Daten über eine begrenzte Anzahl von Schwangeren 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 Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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

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

Fertilität

Ethambutol führte zu Fertilitätsstörungen in männlichen Ratten. Es liegen keine Daten über die Beeinflussung der Zeugungsfähigkeit beim Menschen zu EMB-Fatol® vor.

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

Ethambutol kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass z.B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Bei bereits vorhandenen Ethambutol-bedingten 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 folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Augenerkrankungen					
Dosisabhängige Nervus opticus-Neuritis mit Verlust der Rot-Grün-Diskrimination, Visusminderung, Zentralskotom bzw. Einschränkung der Gesichtsfeldaußengrenzen*					Irreversible Sehschäden (Blindheit) bei nicht rechtzeitiger Unterbrechung der Therapie
Erkrankungen des Nervensystems					
	Parästhesie (v. a. in den Extremitäten), Kopfschmerzen, Schwindel, Fingerringeln				
Psychiatrische Erkrankungen					
	Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Halluzinationen				

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
		Nephrotoxische Effekte			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Erhöhte Harnsäurewerte (insbesondere bei Gicht- patienten)*					
Erkrankungen des Immunsystems					
		Allergische Reak- tionen wie Exanthem, Juckreiz, Fieber und/ oder Leukopenie	Schwere akute Über- empfindlichkeitsreak- tionen (anaphylak- tischer Schock)		Pneumonitis, Neutropenie mit Eosinophilie, Steven- Johnson-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
					Blähungen, Völlegefühl, abdominale Beschwerden, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
		Juckreiz, Exanthem, Lichen			
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Störungen der Leber- funktion (Transamina- sen erhöht, Hepatitis)*			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
		Leukopenie (im Rahmen allergischer Reaktionen)	Blutbildveränderungen wie Thrombozyto- penie		Neutropenie mit Eosinophi- lie (im Rahmen allergischer Reaktionen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
					Pneumonitis (im Rahmen allergischer Reaktionen)

* siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nervus opticus-Neuritis: Bei frühzeitigem Bemerkens entsprechender Symptome sowie unverzüglichem Absetzen von EMB-Fatol® ist die Symptomatik in der Regel reversibel.

Erhöhte Harnsäurewerte: Bei etwa 50 % der behandelten Patienten, insbesondere bei Gichtpatienten, werden erhöhte Harnsäurewerte im Blut 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. Im Zusammenhang mit 4-fach Kombinationstherapien (Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol) sind auch Fälle von Arthralgien aufgetreten.

Störungen der Leberfunktion: Diese können besonders unter hohen Dosen von Ethambutol auftreten.

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen:

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie):

Hier muss die Behandlung mit EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sofort abgebrochen werden und die erforderlichen Notfallmaßnahmen (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation:

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

Therapie von Intoxikationen:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Eine Dialyse ist möglich.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose
ATC-Code: J04AK02

Wirkmechanismus

Ethambutol wird eingesetzt zur Therapie der Tuberkulose, verursacht durch Myko-

bakterien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes mit *Mycobacterium tuberculosis* als dem häufigsten Erreger der Tuberkulose neben den seltener auftretenden *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti* und *Mycobacterium africanum*.

Die antibakterielle Wirksamkeit 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 auf proliferierende extrazelluläre und in Makrophagen gelegene, proliferierende intrazelluläre Mykobakterien. Die intrazellulär wirksamen Konzentrationen liegen 7-fach über den extrazellulären.

Der Wirkungsmechanismus von Ethambutol ist nicht genau bekannt, beruht aber höchstwahrscheinlich auf der Inhibierung der Arabinosyltransferase EmbB, wodurch der Aufbau der bakteriellen Zellwand gehemmt wird. Trotz rascher Diffusion von Ethambutol in die Bakterienzelle tritt eine signifikante Wachstumshemmung erst 24 Stunden später auf.

Die Wirkung von Isoniazid und Rifampicin wird durch Ethambutol synergistisch ergänzt.

Resistenzmechanismus

Bei *M. tuberculosis* ist die Ethambutolresistenz assoziiert mit Mutationen im *embCAB*-Operon, insbesondere im *embB*-Gen, welches für eine Arabinosyltransferase codiert.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 2014 an. Dies bedeutet, dass die Erreger der Tuberkuloseerkrankung üblicherweise empfindlich gegenüber Ethambutol sind. Darüber hinaus sollte für die Therapie immer eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Wirkstoffkonzentrationen im Serum nach intravenöser Verabreichung sind von der Höhe der Dosierung und der Infusionszeit abhängig. So wurden im Durchschnitt Wirkstoffkonzentrationen von ca. 4,2 µg/ml beobachtet nach 2-stündiger Infusion von 20 mg/kg KG. Vergleichbare Wirkstoffkon-

zentrationen im Serum (etwa 5 µg/l nach 25 mg/kg KG) wurden nach etwa 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht.

Verteilung

Ethambutol wird schnell aus dem Plasma eliminiert. Ethambutol 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 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-Hirnschranke in ausreichender Menge nur bei Patienten mit entzündeten Meningen.

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

Ethambutol wird konzentrationsabhängig an Serumweiß gebunden, z. B. bei Ethambutol-Konzentrationen von 0,6 µg/l zu 39% und bei 4,8 µg/l lediglich zu 8,3%.

Metabolismus und Elimination

Die biologische Halbwertszeit beträgt bei nierengesunden Patienten (2)–4–(6) Stunden. 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-Stunden-Recovery-Werte im Harn mit (50)–70–80% der Dosis angegeben, etwa 0,8% der Dosis erscheinen in den Faeces innerhalb von 48 Stunden. Ethambutol wird sowohl überwiegend glomerulär filtriert als auch in geringerem Umfang tubulär sezerniert. Bei Absinken der Kreatinin-Clearance-Werte unter 100 ml/min ist bei gleich bleibender Dosierung mit einer Kumulation des Ethambutols zu rechnen.

Da die intakte Nierenfunktion für die Ausscheidung unerlässlich ist, steigt mit ihrer Einschränkung das Risiko einer Kumulation, sodass eine Dosisanpassung erforderlich wird (siehe Abschnitt 4.2).

Ethambutol ist hämodialysierbar, weniger effektiv auch peritonealdialysierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wiederholte Gaben hoher Dosen Ethambutol führten bei Hunden 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.

Bisherige Untersuchungen zeigen keine relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potential von Ethambutol. Langzeitstudien

zur Überprüfung eines kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt.

Ethambutol führte zu Fertilitätsstörungen in männlichen Ratten. Nur bei Gabe hoher Dosen zeigte Ethambutol in Mäusen, Ratten und Kaninchen teratogene Effekte (Gaumenspalte, Monophthalmie, Abnormalitäten der Halswirbel, Exenzephalie).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 20 °C nachgewiesen.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis

Glasflaschen zu 10 ml mit Gummistopfen

Packungsgrößen

OP 10 Flaschen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Infusionslösung muss vor Anwendung visuell geprüft werden. Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone +49 30 338427-0
fax +49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6193016.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt