

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Wirkstoff: Ethambutoldihydrochlorid

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

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® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in diesen Fällen angewendet

- 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, Art und Dauer 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 und auf die Ergebnisse der Resistenztestung des konkreten Patientenisolats.

#### 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.

## Dosierung

EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert bzw. bei der täglichen Therapie von Kindern in Abhängigkeit von der Körperoberfläche.

### Erwachsene

#### Tägliche Therapie:

20 mg/kg Körpergewicht

minimale Tagesdosis: 640 mg

maximale Tagesdosis: 1600 mg

In der nachstehenden Tabelle wird die Menge an EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung angegeben, die für die Zubereitung der Infusionslösung zu 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder isotonischer Glucoselösung gegeben wird. Bei Körpergewichten, die zwischen den angegebenen Werten liegen, können die entsprechenden Tagesdosen mit Hilfe der Angaben in der Tabelle ermittelt werden.

#### Zubereitung der Infusionslösung bei einer Tagesdosis von 20 mg/kg KG:

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

Körpergewicht [kg]	Tagesdosis [mg]	EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [100 mg EMB/ml]
40	800	8 ml
45	900	9 ml
50	1000	10 ml
55	1100	11 ml
60	1200	12 ml
65	1300	13 ml
70	1400	14 ml
75	1500	15 ml
80	1600	16 ml

### Kinder ab 6 Jahre und Jugendliche bis zum vollendeten 15. Lebensjahr

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

Die intravenöse Gabe von Ethambutol in dieser Altersgruppe erfolgt nur bei lebenswichtiger Indikation und unter Kontrolle der Wirkstoffkonzentrationen im Serum. In Anlehnung an die Empfehlungen des DZK (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose) für die orale Gabe von Ethambutol bei Kindern und Jugendlichen lässt sich für die intravenöse Gabe von Ethambutol eine Tagesdosis von 680 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche sowie eine maximale Tagesdosis von 1280 mg errechnen. Bei Körperoberflächen, die zwischen den angegebenen Werten liegen, können die entsprechenden Tagesdosen mit Hilfe der Angaben in der Tabelle ermittelt werden.

#### Zubereitung der Infusionslösung bei einer Tagesdosis von 680 mg/m<sup>2</sup>:

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

Siehe Tabelle unten

Bei der Berechnung der Tagesdosis wurden die üblichen Auf- und Abrundungsregeln berücksichtigt.

### 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 mittels Bestimmungen der Wirkstoffkonzentration im Serum kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.

Siehe Tabelle auf Seite 2

Alter: 6–15 Jahre	Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]*	Tagesdosis [mg]	EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [100 mg EMB/ml]
	0,7	480	4,8
	0,8	540	5,4
	0,9	610	6,1
	1,0	680	6,8
	1,1	750	7,5
	1,2	820	8,2
	1,3	880	8,8
	1,4	950	9,5
	1,5	1020	10,2
	1,6	1090	10,9
	1,7	1160	11,6
	1,8	1220	12,2
	1,9	1280	12,8

\* Berechnung der Körperoberfläche nach Mosteller:

$$m^2 = \sqrt{\frac{\text{Höhe(cm)} * \text{Gewicht(kg)}}{3600}}$$

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.).

#### Dosierung bei chronischen Lebererkrankungen:

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

#### Art und Dauer der Anwendung

##### 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 verwerfen.

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.

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

#### 4.3 Gegenanzeigen

- EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist kontraindiziert
- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ethambutol und/oder einen der sonstigen Bestandteile,
- bei vorbestehender Schädigung des Nervus opticus (siehe auch unter **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**),
- 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 Nervus opticus äußert sich als Rot-Grün-Schwäche, Visusminderung, Zentralskotom, die peri-

#### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Dosis [mg/kg KG]	Dosierungsintervall in Abhängigkeit von GFR [ml/min]		
	GFR 80–30	GFR < 30–10	GFR < 10
20	täglich	3 x/Woche	2 x/Woche*

\* Wirkstoffkonzentrationen im Serum sollen nach Beenden der Infusion bestimmt werden. Nach Beenden der Infusion sind Wirkstoffkonzentrationen zwischen 2–6 mg/L anzustreben.

axiale 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. Um hohe Serumspitzenkonzentrationen von Ethambutol zu vermeiden, wird EMB-Fatol® 1,0 g, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit konstanter Geschwindigkeit als Infusion verdünnt über mindestens 2 Stunden verabreicht. Patienten sollten auf die Möglichkeit von Sehschäden aufmerksam gemacht und dazu angehalten werden, selber auf ihre Sehtüchtigkeit (beim Zeitung lesen u. ä.) zu achten und Auffälligkeiten sofort dem Arzt zu melden. Eine Weiterbehandlung nach Auftreten einer Sehstörung muss unbedingt vermieden werden.

- Bei Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von Wirkstoff-Serumspiegelbestimmungen erforderlich.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hyperurikämie und/oder Gicht.

Bei der intravenösen Anwendung von Ethambutol haltigen Arzneimitteln bei Kindern über 6 Jahren und Jugendlichen unter 15 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

##### 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 Schwangerschaft und Stillzeit

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 **5.3**). 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.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 zu Grunde liegenden gängigen Literatur erheblich. Aussagefähige Studien mit Angabe von ausreichenden Patientenpopulationen liegen nicht vor.

##### Nervensystem:

**Häufig** ( $\geq 1\%$ – $< 10\%$ ) bis **sehr häufig** ( $\geq 10\%$ ) tritt eine Nervus opticus-Neuritis in Abhängigkeit von der Dosishöhe und der Länge der Fortsetzung der Therapie nach Auftreten erster Symptome und verstärkt bei Niereninsuffizienz auf (siehe auch **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**).

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.

**Häufig** ( $\geq 1\%$ – $< 10\%$ ) treten Sensibilitätsstörungen (Taubheitsgefühl in den Extremitäten), Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Halluzinationen und Fingerzittern auf.

##### Niere:

**Geflegentlich** ( $\geq 0,1\%$ – $< 1\%$ ) wurden nephrotoxische Effekte beschrieben.

Erhöhte Harnsäurewerte im Blut werden bei 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:

**Geflegentlich** ( $\geq 0,1\%$ – $< 1\%$ ) treten allergische Reaktionen auf. Sie äußern sich vorwiegend als Exanthem, Juckreiz, Fieber

und/oder Leukopenie. Ebenfalls sind im Rahmen allergischer Reaktionen Einzelfälle von Pneumonitis sowie einer Neutropenie zusammen mit einer Eosinophilie berichtet worden.

Das Auftreten eines Stevens-Johnson-Syndroms wurde beschrieben.

**Selten** ( $\geq 0,01\%$  –  $< 0,1\%$ ) treten schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen im Sinne eines anaphylaktischen Schocks auf (siehe auch unter **4.8 Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen**).

**Magen-Darm-Trakt:**  
Blähungen, Völlegefühl, abdominale Beschwerden und Übelkeit wurden beschrieben.

**Haut und Hautanhangsgebilde:**  
Juckreiz, Exanthem und Lichen wurden beschrieben (siehe auch unter **4.8 Allergische Reaktionen**).

**Leber und Pankreas:**  
**Gelegentlich** ( $\geq 0,1\%$  –  $< 1\%$ ) treten Störungen der Leberfunktion auf, besonders unter hohen Dosen von Ethambutol.

**Blut:**  
**Selten** ( $\geq 0,01\%$  –  $< 0,1\%$ ) sind Blutbildveränderungen, wie z. B. Thrombozytopenie. Im Rahmen allergischer Reaktionen sind auch Leukopenie und als Einzelfall eine Neutropenie zusammen mit einer Eosinophilie berichtet worden (siehe auch unter **4.8 Allergische Reaktionen**).

**Atemwege und Atemorgane**  
Einzelfälle von Pneumonitis sind im Rahmen allergischer Reaktionen berichtet worden (siehe auch unter **4.8 Allergische Reaktionen**).

**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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation:  
Appetitlosigkeit, Erbrechen, Magen-Darm-Störungen, Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit, Halluzinationen und/oder Sehstörungen.

b) Therapie von Intoxikationen:  
Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung orientiert sich an den Symptomen. Zur Behandlung neurologischer bzw. ophthalmologischer Nebenwirkungen werden die Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub>, Kalikrein und Steroide empfohlen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 extrazelluläre und intrazelluläre in Makrophagen gelegene Mykobakterien. Die intrazellulär wirksamen Konzentrationen liegen 7fach 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, sodass der Wirkungsmechanismus unabhängig von der Wachstumsphase ist. Eine signifikante Wachstumshemmung findet erst nach 24 Stunden statt.

Die Wirkung von Isoniazid und Rifampicin wird synergistisch ergänzt.

Eine Ko-Resistenz 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.

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 bedeutete, 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 Wirkstoffkonzentrationen im Serum wurden auch 2 Stunden nach oraler Gabe von 15 mg/kg KG gemessen.

##### 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 4fachen 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 7fache im Vergleich zum Extrazellulärraum an.

Ethambutol überwindet die Blut-Hirnschranke in gesunden Individuen eher schlecht, aber bei 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.

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

Da die intakte Nierenfunktion für die Ausscheidung unerlässlich ist, steigt mit ihrer Einschränkung das Risiko einer Kumulation, sodass eine Dosisanpassung erforderlich wird. Diese beruht auf Bestimmungen der Wirkstoffkonzentrationen im Serum.

Ethambutol ist hämodialysabel, weniger effektiv auch peritonealdialysabel.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wiederholte Gaben hoher Dosen Ethambutol führten am Hund zu Myokardläsionen, und zur Depigmentierung des Tapetum Lucidums. 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 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 Sonstige Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

### 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 Lagerungshinweise

Keine.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Behältnis

Glasflaschen zu 10 ml mit Gummistopfen

#### Packungsgrößen

10 Flaschen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 6.6 Hinweise für die Handhabung

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

## 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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 ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04. März 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt