

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

EMB-Fatol 100 mg, Tabletten

EMB-Fatol 250 mg, Filmtabletten

EMB-Fatol 400 mg, Filmtabletten

EMB-Fatol 500 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Ethambutoldihydrochlorid

EMB-Fatol 100 mg

1 Tablette enthält 100 mg Ethambutoldihydrochlorid.

EMB-Fatol 250 mg

1 Filmtablette enthält 250 mg Ethambutoldihydrochlorid.

EMB-Fatol 400 mg

1 Filmtablette enthält 400 mg Ethambutoldihydrochlorid.

EMB-Fatol 500 mg

1 Filmtablette enthält 500 mg Ethambutoldihydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

EMB-Fatol 100 mg

Tabletten

Weiß, runde Tabletten mit der Prägung „100“ auf einer Seite.

EMB-Fatol 250 mg, 400 mg, 500 mg

Filmtabletten

Weißer, runde Filmtabletten jeweils mit der Prägung „250“, „400“ und „500“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von EMB-Fatol 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 *Tuberkulose*therapie 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

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.

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.

	Dosierungsintervall nach GFR [ml/min]			
Dosis [mg/kg KG]	30 – 60	10 – 29	GFR < 10	Bemerkungen
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 (Spitzen Spiegel) oder < 1,0 mg/l vor der nächsten Dosis (Talspiegel).

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 den Dialysetagen 4 - 6 Stunden vor der Dialyse oder unmittelbar nach der Dialyse eingenommen 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 Tagesdosis wird in einer morgendlichen Einzelgabe auf nüchternen Magen zusammen mit den weiteren Kombinationsarzneimitteln eingenommen.

Dauer der Anwendung:

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,
- 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 Zeitunglesen 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 einnehmen.
- 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.
- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten EMB-Fatol nicht einnehmen.
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Ethambutol berichtet.

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirksamkeit von EMB-Fatol wird durch folgende Arzneimittel beeinflusst:

Aluminiumhydroxid und ähnliche Antazida verzögern und/oder vermindern die Resorption von EMB-Fatol.

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

Sonstige Wechselwirkungen:

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

Störung von Laboruntersuchungen:

Ethambutol reagiert bei ausreichender Konzentration im Serum mit Phentolamin und gibt falsch positive Testbefunde bei der Diagnostik des Phäochromozytoms.

4.6 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: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten: ($< 1/10.000$)

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

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					
Dosisabhän- gige Nervus opticus- Neuritis mit Verlust der Rot-Grün- Diskrimination, Visusmin- derung, Zentralskotom bzw. Einschränkung der Gesichts- feldaußen- grenzen*					Irreversible Sehschäden (Blindheit) bei nicht rechtzeitiger Unterbrechung der Therapie
Erkrankungen des Nervensystems					
	Parästhesie (v.a. in den Extremitäten), Kopfschmer- zen, Schwindel, Fingerzittern				
Psychiatrische Erkrankungen					
	Verwirrtheits- zustände, Desorientiert- heit, Halluzina- tionen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
		Nephroto- xische Effekte			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Erhöhte Harnsäure- werte (insbesondere bei Gichtpatienten) *					
Erkrankungen des Immunsystems					
		Allergische Reaktionen wie Exanthem,	Schwere akute Überempfind- lichkeitsreak-		Pneumonitis,

Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		Juckreiz, Fieber und/oder Leukopenie	tionen (anaphylak- tischer Schock)		Neutropenie mit Eosinophilie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
					Blähungen, Völlegefühl, abdominale Beschwerden, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
		Juckreiz, Exantheme, Lichen			Steven- Johnson- Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittel- wirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Störungen der Leberfunktion (Transamina- sen erhöht, Hepatitis)*			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
		Leukopenie (im Rahmen allergischer Reaktionen)	Blutbildver- änderungen wie Thrombozyto- penie		Neutropenie mit Eosinophilie (im Rahmen allergischer Reaktionen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
					Pneumonitis (im Rahmen allergischer Reaktionen)

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 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 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: <http://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 Giftelimination (Emesis, Magenspülung) ist wegen der raschen Resorption nur einige Stunden nach der Einnahme sinnvoll. Eine Dialyse ist möglich.

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

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

Resorption

Ethambutol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert, die erzielbaren Serumkonzentrationen sind proportional zur verabreichten Dosis.

Die Spitzenkonzentrationen im Serum (etwa 5 µg/l nach 25 mg/kg KG oral) werden nach etwa 2 Stunden erreicht.

Verteilung:

Ethambutol wird schnell aus dem Plasma eliminiert. Ethambutol wird konzentrationsabhängig an Serumeiweiß 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 Serumeiweiß 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 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.

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

EMB-Fatol 100 mg, Tabletten / EMB-Fatol 250 mg/400 mg/500 mg, Filmtabletten:

Croscarmellose-Natrium, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, Copovidon, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Macrogol 6000, Hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Povidon.

EMB-Fatol 250 mg/400 mg/500 mg Filmtabletten:

Zusätzlich: Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

EMB-Fatol Tabletten und Filmtabletten sind als PVC/Aluminium Blisterpackungen in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

EMB-Fatol 100 mg

OP 50 Tabletten

OP 100 Tabletten

AP 10 x 50 (500) Tabletten

AP 5 x 100 (500) Tabletten

EMB-Fatol 250 mg 400 mg, 500 mg

OP 50 Filmtabletten

OP 100 Filmtabletten

AP 10 x 50 (500) Filmtabletten

AP 5 x 100 (500) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Hohenzollerndamm 150-151

14199 Berlin

Deutschland

Tel. +49 30 338427-0

E-Mail info.germany@esteva.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EMB-Fatol 100 mg Tabletten:	6193016.00.01
EMB-Fatol 250 mg Filmtabletten:	6193016.00.00
EMB-Fatol 400 mg Filmtabletten:	6193016.01.00
EMB-Fatol 500 mg Filmtabletten:	6193016.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig