

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sural 400 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 400 mg ethambutol-dihydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem: 1 tableta obsahuje 190 mg laktosy.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: téměř bílé ploché tablety, na jedné straně s označením ETU.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Ethambutol je indikován k léčbě plicní tuberkulózy u dospělých a dospívajících od 13 let. Nemá být používán samostatně, ale vždy v kombinaci s minimálně jedním dalším antituberkulotikem. Lékem první volby u pacientů, kteří dosud neprodělali žádné léčení, je ethambutol a isoniazid nebo ethambutol, isoniazid a streptomycin. U pacientů dříve léčených antituberkulotiky se velmi často vyskytuje rezistence mykobakterií k běžným přípravkům. V těchto případech se doporučuje kombinovat ethambutol s minimálně jedním dalším lékem, který dosud u pacienta nebyl použit a u kterého byla prokázána citlivost *in vitro*. V kombinaci s ethambutolem se obvykle užívají tyto látky: cykloserin, pyrazinamid, viomycin, isoniazid, kyselina aminosalicylová a streptomycin.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dospělí a dospívající od 13 let*

- Plicní tuberkulóza:

Obvyklá denní dávka při léčbě plicní tuberkulózy u dospělých je 15 mg/kg, podaných v jediné denní dávce. Pacientům, kteří musí být přeléčeni, se doporučuje podávat dávku 25 mg/kg denně po dobu 2 měsíců v kombinaci s dalším antituberkulotikem. Po 60 dnech se dávka snižuje na obvyklých 15 mg/kg, aplikovaných opět v jedné dávce každých 24 hodin. Délka terapie je individuální, nejméně však 6 měsíců, u některých pacientů až 9 měsíců i déle (až 2 roky, v závislosti na léčebném schématu). Nekomplikovaná tuberkulóza je obvykle úspěšně vyléčena během 6 až 12 měsíců.

- Mimoplicní tuberkulóza:

Dávkovací schéma je stejné jako u plicní formy, ale lék je nutno podávat po delší dobu (až 9 měsíců).

- Profylaxe tuberkulózy:

Přípravek není běžně doporučován k profylaxi tuberkulózy s výjimkou hrozící exacerbace choroby u pacientů infikovaných multirezistentními kmeny. Pak jej lze podat v kombinaci v dávce 15 - 25 mg/kg/den.

Maximální denní dávka činí 2,5 g.

Léčebná centra doporučují 3 různé možnosti léčebných režimů (pokud se nejedná o pacienty infikované virem HIV).

- V geografických oblastech, kde je míra rezistence na isoniazid 4 % nebo více, doporučuje se počáteční kombinace isoniazidu, rifampicinu, pyrazinamidu a streptomycinu nebo ethambutolu, která se podává po dobu 8 týdnů. Dále se podává isoniazid a rifampicin (pokud byla prokázána citlivost) denně nebo 2x – 3x týdně po dobu 16 týdnů. Dávkovací schéma je nutno přizpůsobit výsledkům testů citlivosti.
- Kombinace isoniazidu, rifampicinu, pyrazinamidu a streptomycinu nebo ethambutolu se užívá denně po dobu 2 týdnů, pak následuje podávání této kombinace 2x týdně po dobu 6 týdnů. Dále se užívá isoniazid a rifampicin 2x týdně po dobu 16 týdnů.
- Kombinace isoniazidu, rifampicinu, pyrazinamidu a streptomycinu nebo ethambutolu se užívá 3x týdně po dobu 6 měsíců.

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Sural se nedoporučuje užívat dětem a dospívajícím do 13 let (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Při renálním selhání je nutné snížit dávku v závislosti na výsledcích sledování sérové hladiny.

Doporučená udržovací sérová hladina léčivé látky je 3 µg/ml.

Tabulka 1: Pokyny Britské společnosti hrudního lékařství (BTS) pro doporučené dávky ethambutolu u chronického onemocnění ledvin (CKD)

	Fáze 1-3 CKD*	Fáze 4 a 5 CKD* <sup>b</sup>	Příjemci transplantované ledviny
Ethambutol <sup>a</sup>	15 mg/kg denně	15-25 mg/kg (max 2,5 g) 3x/týdně	15 mg/kg denně

<sup>a</sup> Zkontrolujte výchozí barevné vidění a zrakovou ostrost a varujte pacienty, aby hlásili jakékoli změny v rozlišení červené/zelené nebo zrakové ostrosti. Zkontrolujte maximální a minimální hladiny léčivého přípravku.

<sup>b</sup> Platí i pro dialýzu.

\*Fáze 1 CKD: Normální clearance kreatininu a funkce, ale abnormality v močovém traktu, jako např. polycystická ledvina, strukturální abnormality.

Fáze 2 CKD: clearance kreatininu 60-90 ml/min

Fáze 3 CKD: clearance kreatininu 30-60 ml/min

Fáze 4 CKD: clearance kreatininu 15-30 ml/min

Fáze 5 CKD: clearance kreatininu <15 ml/min s nebo bez dialýzy.

Jelikož dialýza snižuje dostatečnou krevní hladinu léčivé látky (3 µg/ml), je nutná její dodatečná suplementace. Doporučené dávkování u hemodialýzy je 18 mg/kg/den mezi hemodialýzami a 23 mg/kg/den v den aplikace hemodialýzy. U peritoneální hemodialýzy je dávkování 18 mg/kg/den.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Zánět n.optici.
- Těžký deficit laktázy.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být dávka snížena a dávkování má být upraveno podle sérové koncentrace ethambutolu, jelikož ledviny jsou hlavní eliminační cestou této léčivé látky (viz bod 4.2).

Během antituberkulózní léčby byly v souvislosti s výskytem nežádoucích účinků, jako jsou eozinofilie a systémové symptomy (DRESS), hlášeny závažné systémové hypersenzitivní reakce včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Při předepisování ethambutolu musí být pacienti poučeni o známkách a příznacích těchto reakcí a je nutné je pečlivě sledovat pro případné kožní reakce.

Je nutné si uvědomit, že časné projevy hypersenzitivity, jako jsou horečka nebo lymfadenopatie, se mohou objevit i přesto, že není patrný výskyt vyrážky. Pokud se objeví známky nebo příznaky nasvědčující DRESS syndromu, je třeba okamžitě léčbu přípravkem Sural vysadit a zvážit alternativní léčbu.

V případě mírné hypersenzitivní reakce je možné se pokusit o desenzibilizaci, pokud je ethambutol považován za nezbytný pro poskytování adekvátní chemoterapie.

Nejdůležitějším nežádoucím účinkem ethambutolu je optická neuritida se sníženou zrakovou ostroť, zúžením zorného pole, centrálním nebo periferním skotomem a červeno-zelenou barvoslepostí. Časné změny jsou obvykle reverzibilní, ale pokud léčba není okamžitě ukončena, může dojít k ireverzibilnímu poškození zraku. Doporučuje se provádět vyšetření zraku před zahájením léčby a poté pravidelně během léčby. Pacienta je třeba poučit, aby okamžitě hlásil poruchy zraku. Pokud se objeví poruchy zraku, musí být léčba přípravkem Sural ukončena, aby se zabránilo trvalému poškození zraku. Zvláštní opatnost je třeba u pacientů s jakýmkoliv onemocněním oka, jako jsou optická neuritida z jiných příčin, katarakta, rekurentní záněty oka a diabetická neuropatie, protože hodnocení změn zrakové ostrosti je složitější a je zapotřebí opatnosti k ujištění, že porucha zraku není způsobena základním onemocněním oka. U těchto pacientů je třeba zvážit očekávaný přínos léčby oproti možnému poškození zraku.

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Sural se nedoporučuje podávat dětem do 13 let, protože jeho bezpečnost v této věkové skupině nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Ethambutol může vyvolávat záchvaty dny.

#### *Paradoxní léková reakce*

Po počátečním zlepšení klinického nálezu při léčbě přípravkem Sural se mohou symptomy opět zhoršit. U postižených pacientů bylo zjištěno klinické nebo radiologické zhoršení stávajících tuberkulózních lézí nebo vznik nových lézí. Tyto reakce byly pozorovány během prvních týdnů nebo měsíců po zahájení léčby tuberkulózy. Kultury jsou obvykle negativní a tyto reakce zpravidla nenaznačují selhání léčby.

Příčina paradoxní reakce je stále nejasná, ale za možnou příčinu je považována přehnaná imunitní reakce. Při podezření na paradoxní reakci má být v případě potřeby zahájena symptomatická terapie potlačující přehnanou imunitní reakci. Dále se doporučuje pokračovat v plánované kombinované léčbě tuberkulózy.

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se jejich symptomy zhorší. Symptomy, které se vyskytují, jsou obvykle specifické pro postižené tkáně. Mezi možné všeobecné symptomy patří kašel, horečka, únava, dušnost, bolest hlavy, ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti nebo slabost (viz bod 4.8).

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Kombinace dvou léčiv*

Souběžná antimykobakteriální terapie, která inhibuje multiplikaci BCG (Bacillus Calmette-Guérin) bakterií má tendenci inhibovat nebo úplně potlačit imunomodulační účinek BCG vakcíny. Současné užívání ethambutolu a isoniazidu může zvýšit potenciální neurotoxicitu, jako je optická a periferní neuritida.

#### *Kombinace léčivo - potraviny*

Potraviny neovlivňují absorpci ethambutolu.

#### *Změny v laboratorních testech*

- U pacientů užívajících ethambutol může dojít ke zvýšení sérové hladiny kyseliny močové vzhledem k poklesu její clearance.
- U pacientů užívajících ethambutol může dojít k přechodnému zvýšení jaterních testů. Vzhledem k tomu, že se tento léčivý přípravek obvykle podává v kombinaci s jinými léky, mohou být tyto změny spojeny se souběžnými léčivými přípravky.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly teratogenní účinek ethambutol-hydrochloridu.

Ethambutol prochází placentou, což má za následek fetální plazmatickou koncentraci odpovídající přibližně 30 % plazmatické koncentrace ethambutolu u matky.

Riziko teratogenity u lidí nelze vyloučit.

Účinek kombinace ethambutolu s jinými antituberkulotiky na plod není znám. Ačkoli nebyl při podávání těhotným ženám prokázán žádný negativní vliv na plod, je třeba při podávání ženám ve fertilním věku zvážit možné riziko teratogenity.

#### Kojení

Informace o užívání ethambutolu během kojení jsou nedostatečné. Omezená data naznačují, že dávky u matky až do výše 15 mg/kg denně způsobují v mléce nízké hladiny, které by pravděpodobně nepůsobily klinicky významné nežádoucí účinky u kojených dětí. Nicméně vzhledem k velké nejistotě, může být ethambutol použit u kojící ženy pouze v případě nutnosti a dítě má být pečlivě sledováno pro případ neobvyklých reakcí.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Sural nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Výjimku tvoří pacienti s významnou poruchou zraku, kterým je nutné doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Při terapii dávkou 15 mg/kg se obvykle neobjevují žádné nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka nežádoucích účinků

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému					Leukopenie
Poruchy metabolismu a výživy	50% snížení renální clearance urátů.				Hyperurikemie, akutní záchvat dny u pacientů s dnou nebo poruchou funkce ledvin.
Psychiatrické poruchy					Zmatenost, dezorientace, halucinace.
Poruchy nervového systému					Bolest hlavy, periferní neuritida, závratě.
Poruchy oka		Optická neuritida se snížením zrakové ostrosti, zúžením zorného pole, centrálním nebo periferním skotomem a červeno-zelenou barvoslepostí* (viz bod 4.4).		Retinální krvácení.	
Gastrointestinální poruchy					Kovová chuť, nauzea, zvracení, anorexie a bolest břicha.
Poruchy jater a žlučových cest					Malátnost, žloutenka nebo přechodná jaterní dysfunkce.
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4), alergické reakce včetně kožních vyrážek, pruritus.

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Bolest kloubů.	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Paradoxní léková reakce**			Horečka.

\*Nejzávažnějším nežádoucím účinkem ethambutolu je retrobulbární optická neuritida se snížením zrakové ostrosti, zúžením zorného pole, centrálním nebo periferním skotomem a červeno-zelenou barvoslepostí. Postižení se může projevit na jednom či na obou očích. Stupeň očního poškození je závislý na velikosti dávky a trvání terapie a může být spojen s progresivní deplecí zinku v oku. Tyto komplikace se mohou projevit několik měsíců po zahájení léčby. Poruchy zraku se obvykle upraví během několika týdnů či měsíců, v ojedinělých případech se úprava dostaví až po několika letech nebo mohou přetrvávat (viz bod 4.4).

\*\* Opětovný výskyt nebo výskyt nových příznaků tuberkulózy, fyzické a radiologické známky u pacienta, který dříve vykazoval zlepšení díky adekvátní antituberkulózní terapii, se nazývá paradoxní reakce. Ta je diagnostikována po vyloučení nedostatečné odpovědi pacienta na léčbu, rezistence na léky, nežádoucích účinků antituberkulózní terapie, sekundární bakteriální/mykotické infekce. Incidence paradoxní lékové reakce: Nižší frekvence je hlášena v 9,2 % (53/573) (údaje z období říjen 2007 až březen 2010) a vyšší frekvence je hlášena v 25 % (19/76) (údaje mezi roky 2000 a 2010).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

Příznaky akutního předávkování mohou zahrnovat bolest břicha, horečku, zmatenost, nauzeu, zrakové halucinace a optickou neuropatii. Hlášená předávkování se často vyskytovala při současném užívání s jinými antituberkulotiky jako např. isoniazidem nebo rifampicinem. Akutní předávkování zahrnující jak ethambutol, tak isoniazid může vést k synergické neurotoxicitě.

Léčba předávkování se zahajuje výplachem žaludku, dále symptomatickou léčbou a monitorováním. Koncentrace v krvi může být snížena hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva k terapii tuberkulózy, ATC kód: J04AK02

#### Mechanismus účinku

Ethambutol je syntetický antimykobakteriální přípravek. Jeho mechanismus účinku není zcela znám. Proniká do mykobakterií a zdá se, že potlačuje multiplikaci interferencí se syntézou RNA. Je specificky účinný proti rostoucím mikroorganismům rodu *Mycobacterium* jako *M. tuberculosis*, *M. bovis* (s MIC 0,5 – 8 µg/ml), ale má malou sterilizační aktivitu. Je rovněž účinný proti některým atypickým mykobakteriím včetně *M. kansasii*. Účinek proti jiným mikroorganismům nebyl prokázán. Je účinný i proti mykobakteriím rezistentním na jiná antituberkulotika. Ethambutol se nepoužívá samostatně, ale je přidáván do lékových kombinací pacientům s prokázanou nebo předpokládanou rezistencí na isoniazid. Zkřížená rezistence nebyla prokázána. Primární rezistence na ethambutol je v rozvinutých zemích řídká, ale pokud se ethambutol používá samostatně, snadno vznikají rezistentní kmeny *M. tuberculosis*.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání se 80 % přípravku absorbuje z gastrointestinálního traktu a zbytek se vyloučí stolicí. Absorpce není významně ovlivněna potravou.

### Distribuce

Za 2-4 hodiny po perorálním podání dávky 25 mg/kg dosahuje plazmatická koncentrace svého maxima 2-5 µg/ml. Při dlouhodobém podávání této denní dávky jsou plazmatické koncentrace obdobné. Ethambutol je distribuován do mnoha tkání (plíce, ledviny, erytrocyty aj.). Intracelulární koncentrace v erytrocytech dosahují hodnot, které činí přibližně dvojnásobek hodnot plazmatických, což znamená depotní účinek po dobu 24 hodin. Ethambutol nepenetruje do mozkomíšního moku, pokud jsou meninges intaktní, ale u pacientů s tuberkulózní meningitidou je možná penetrace z 10–50 %.

Ethambutol prochází placentou, výsledná fetální plazmatická koncentrace činí přibližně 30 % koncentrace v mateřské plazmě. Látka prochází do mateřského mléka v koncentraci podobné koncentraci v plazmě.

Vazba ethambutolu na proteiny je nízká (20–30 %).

### Eliminace

Délka eliminačního poločasů po perorálním podání dosahuje 3-4 hodin, u pacientů se sníženou funkcí ledvin až 8 hodin.

Ethambutol je částečně metabolizován v játrech na aldehydové a dikarboxylové deriváty, které jsou neúčinné a vylučují se močí glomerulární filtrací a tubulární exkrecí. Větší část dávky se objeví v moči nezměněna během 24 hodin a zbytek 8 až 15 % v podobě inaktivních metabolitů.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

- Při provádění toxikologických studií na psech bylo zjištěno, že dlouhodobá vysoká dávka způsobuje poškození a selhání myokardu a depigmentaci tapetum lucidum očí. U psů, kteří byli podrobena déletrvající léčbě, byly pozorovány degenerativní změny v centrálním nervovém systému.
- U opic (*Macaca rhesus*) se po léčení vysokými dávkami po dobu delší jak 7 měsíců objevily neurologické příznaky.
- Nepatrně zvýšená mortalita byla zaznamenána u březích myší a králíků. U plodů těchto zvířat léčených během gravidity vysokými dávkami ethambutolu byl pozorován rozštěp patra a abnormality páteře, u plodů potkanů abnormality krčních obratlů. Plody králíků byly poškozeny monoftalmií, zkráceným pravým předloktím spojeným s oboustrannou kontrakcí v zápěstním kloubu, zaječím pyskem a rozštěpem patra.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, povidon, kyselina stearová, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktosy.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v dobře uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PE sáček, vysušovací tableta, PP obal s pojistným odtrhovacím uzávěrem, molitanová těsnicí vložka. Obsah balení: 100 tablet.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

42/002/74-S/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. 3. 1974

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 4. 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 11. 2023