

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Myambutol 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg ethambutol-dihydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 130 mg sacharózy a 22,9 mg sorbitolu (70 %).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle šedé kulaté tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Myambutol je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých a dětí od 3 měsíců věku:

- Primární plicní nebo mimoplicní tuberkulóza a její přeléčení.
- Latentní tuberkulóza.

Myambutol by se měl používat pouze v kombinaci s jinými antituberkulotiky dle citlivosti. Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení o vhodném používání antibakteriálních látek.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka ethambutolu by měla být upravena podle hmotnosti pacienta. Neměl by být používán jako jediné antituberkulotikum, ale spíše při souběžné léčbě s jinými léčivy, aby se zabránilo rozvoji rezistence.

Dospělí

Léčba primární a latentní plicní nebo mimoplicní tuberkulózy

Podává se jako jednorázová perorální denní dávka 15 mg/kg/den (15–20 mg/kg/den), současně podávaná léčiva by měla být podávána v doporučených dávkovacích intervalech.

Přeléčení

Během prvních 60 dnů léčby by měl být podáván v jedné perorální denní dávce 25 mg/kg. Poté by měla být dávka snížena na 15 mg/kg/den, přičemž současně podávaná léčiva by měla být podávána v doporučených dávkovacích intervalech.

Pediatrická populace

Léčba a přeléčení primární plicní nebo mimoplicní tuberkulózy

Děti < 3 měsíce

Pro stanovení dávkování u dětí mladších tří měsíců nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Děti ≥ 3 měsíce

Obvyklá dávka je 20 mg/kg (15–25 mg/kg) denně. Maximální dávka se doporučuje u těžších forem tuberkulózy, jako je tuberkulózní meningitida. Maximální denní dávka by neměla překročit doporučenou denní dávku pro dospělé.

Léčba latentní tuberkulózy

Podávejte jednorázovou perorální denní dávku 15 mg/kg, přičemž současně podávané léčivé přípravky podávejte v doporučených dávkovacích intervalech.

Starší pacienti

Stejně jako u dospělých. U pacientů s poruchou funkce ledvin však může být nutné snížení dávky, které je nepřímě úměrné plazmatickým hladinám ethambutolu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin používejte s opatrností. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) se doporučuje dávka 15 mg/kg třikrát týdně.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky ethambutolu.

Způsob podání

Myambutol se podává perorálně. Aby se dosáhlo vysokých sérových koncentrací vedoucích k maximálnímu účinku, měl by být podáván v jedné dávce jednou denně, nejlépe ráno před jídlem, i když absorpce ethambutolu se podáním jídla významně nemění.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- U pacientů s diabetickou retinopatií nebo těžkou optickou neuritidou, pokud lékař neurčí, že může být podáván.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poruchy zraku

Ethambutol by měl být používán s opatrností u pacientů s poruchami zraku. Doporučuje se, aby pacienti před zahájením léčby a pravidelně během léčby podstoupili kompletní oftalmologické vyšetření, zejména pokud jsou podávány vysoké dávky. To by mělo zahrnovat vyšetření zrakové ostrosti, rozlišování barev, zorného pole a oftalmoskopii. Pacienti by měli být informováni o důležitosti hlášení jakékoli možné změny vidění. Pokud se objeví porucha zraku, léčba ethambutolem by měla být přerušena.

Pediatrická populace

Při léčbě malých dětí je vhodné provádět rutinní oftalmologické vyšetření. Během léčby ethambutolem by tito pacienti měli být pečlivě sledováni kvůli příznakům oční toxicity.

Zhoršená funkce ledvin

Před zahájením léčby antituberkulotiky je třeba zkontrolovat funkci ledvin pacienta. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Hyperurikemie

Ethambutol se vylučuje stejnou cestou jako kyselina močová, což může vést ke zvýšení koncentrace kyseliny močové v séru. Současná léčba isoniazidem nebo pyridoxinem může tento účinek zesílit. Pacienti s již existující hyperurikemií nebo příznaky dny by měli být během léčby ethambutolem sledováni (viz body 4.5 a 4.8).

Neurotoxická

Vzhledem k neurotoickým účinkům ethambutolu by pacienti s anamnézou záchvatů měli být během léčby ethambutolem pečlivě sledováni.

Hepatotoxická

Byly hlášeny ojedinělé případy jaterní toxicity včetně úmrtí, proto se doporučuje pravidelné sledování parametrů jaterních funkcí.

Upozornění týkající se pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu a sorbitol (E420).

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HFI), problémy se vstřebáváním glukózy nebo galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou nedostatečností by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 22,9 mg sorbitolu (70 %) v jedné tabletě.

Je třeba vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných léčivých přípravků obsahujících sorbitol (nebo fruktózu) a dietní příjem sorbitolu (nebo fruktózy).

Obsah sorbitolu v perorálních léčivých přípravcích může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných perorálních léčivých přípravků.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antacida snižují biologickou dostupnost ethambutolu. Aby se zabránilo této interakci, měl by se ethambutol užívat nejméně 1 hodinu před antacidem a v případě antacid obsahujících hydroxid hlinitý by časové okno mělo být nejméně 4 hodiny od podání ethambutolu.

Vzhledem ke svému vlivu na vylučování kyseliny močové ledvinami může ethambutol měnit účinek urikosurických látek.

Současná léčba disulfiramem může zvýšit riziko oční toxicity.

Současné podávání BCG a ethambutolu může snížit účinnost intravezikální léčby nebo očkování.

Současné užívání ethambutolu a ethionamidu může zesílit nežádoucí účinky (např. gastrointestinální účinky, neurotoxicitu nebo hepatotoxicitu).

Současné podávání ethambutolu a delamanidu může zvýšit množství ethambutolu v těle.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ethambutol prochází placentou a může vést k dosažení plazmatických koncentrací u plodu ve výši přibližně 30 % plazmatických koncentrací matky. Omezené klinické údaje u exponovaných těhotných žen nenaznačují zvýšený výskyt malformací plodu u lidí. Studie na zvířatech prokázaly teratogenní potenciál (viz bod 5.3).

Kojení

Ethambutol se vylučuje do mateřského mléka, ale nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na kojené děti. Vzhledem k možným neurotoickým účinkům spojeným s užíváním ethambutolu se však doporučuje kojení během léčby ethambutolem přerušit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vliv přípravku Myambutol na schopnost řídit a obsluhovat stroje je významný. Nežádoucí účinky spojené s ethambutolem, jako jsou zmatenost, dezorientace, halucinace, závratě, malátnost a poruchy vidění (rozmazané vidění, červeno-zelená barvoslepost, ztráta zraku), mohou zhoršit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s užíváním ethambutolu je retrobulbární neuritida se sníženou zrakovou ostrostí, zúžením zorného pole, centrálním nebo periferním skotomem a červeno-zelenou barvoslepostí. Postiženo může být jedno nebo obě oči. Stupeň poškození zraku závisí na dávce a délce léčby. Toxicita je častější při použití dávek 25 mg/kg nebo vyšších a při léčbě trvající 2 měsíce nebo déle. K obnovení zraku dochází během několika týdnů nebo měsíců, ale ve vzácných případech může trvat až rok nebo déle nebo může jít o trvalý účinek. Ve vzácných případech došlo ke krvácení do sítnice.

Nežádoucí účinky, které mohou souviset s léčbou, jsou klasifikovány níže podle tříd orgánových systémů a absolutní četnosti. Frekvence jsou definovány jako 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 ($\leq 1/10\,000$), frekvence neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Výskyt nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na dávce a také v případě, že je přípravek podáván v kombinaci s jinými léčivými přípravky.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Hypersenzitivita a anafylaktoidní reakce (viz také poruchy kůže a podkožní tkáně).

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperurikemie.

Velmi vzácné: Dna.

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy

Vzácné: Periferní neuropatie, necitlivost, parestzie končetin.

Velmi vzácné: Závratě, bolesti hlavy, duševní zmatenost, dezorientace, halucinace, poruchy zraku.

Méně časté: Optická neuritida (snížení zrakové ostrosti, ztráta zraku, skotom, barvoslepost, poruchy zraku, defekty zorného pole, bolest oka).

Ethambutol může vyvolat typ oční poruchy, která je obecně reverzibilní v důsledku optické neuritidy a souvisí s dávkou a dobou trvání léčby. Méně než 1 % pacientů léčených vysokou dávkou 25 mg/kg/den po dobu 2 měsíců a následně 15 mg/kg/den vykazovalo sníženou zrakovou ostrost.

Změna může být jednostranná nebo oboustranná, a proto by měly být obě oči vyšetřeny jednotlivě. Účinky jsou obvykle reverzibilní, pokud je léčba včas ukončena. Ve vzácných případech může být zotavení opožděno na dobu jednoho roku nebo déle a účinek může být v těchto případech nevratný. K obnovení zrakové ostrosti došlo během několika týdnů až měsíců po ukončení léčby a pacienti následně dostávali nízké dávky ethambutolu bez další toxicity.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Pneumonitida, plicní infiltráty s eozinofilií nebo bez ní.

Gastrointestinální poruchy (u pacientů s vícenásobnou léčbou včetně ethambutolu, ale nikoli monoterapie ethambutolem)

Vzácné: Anorexie, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, průjem.

Poruchy jater a žlučových cest (u pacientů s vícenásobnou léčbou včetně ethambutolu, ale nikoli monoterapie ethambutolem)

Vzácné: Hepatitida, žloutenka, abnormální hodnoty jaterních funkcí.

Velmi vzácné: Selhání jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: Vyrážka, pruritus, kopřivka.

Velmi vzácné: Fotosenzitivní lichenoidní vyrážka, bulózní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermální nekrolýza.

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: Intersticiální nefritida.

Ostatní:

Velmi vzácné: Malátnost, bolest kloubů, horečka.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky 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

4.9. Předávkování

Příznaky:

Anorexie, zvracení, gastrointestinální poruchy, horečka, bolest hlavy, závratě, halucinace a/nebo poruchy vidění.

Léčba:

Neexistuje žádné specifické antidotum, ale v případě potřeby by měl být proveden výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva k terapii tuberkulózy; ATC kód: J04AK02.

Mechanismus účinku

Ethambutol difunduje do rostoucích buněk mykobakterií, jako jsou bakterie rodu *Mycobacterium*. Zdá se, že ethambutol inhibuje syntézu jednoho nebo více metabolitů, čímž poškozuje metabolismus buněk, brání jejich množení a způsobuje buněčnou smrt. Zkřížená rezistence s jinými antimykobakteriálními látkami nebyla zaznamenána.

Citlivost a odolnost

Ethambutol je bakteriostatický. Je účinný proti *Mycobacterium tuberculosis* a některým dalším mykobakteriím včetně některých kmenů komplexu *M. avium*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* a *M. intracellulare*. Účinnost proti některým izolátům komplexu *M. avium* je omezenější, ačkoli byl pozorován synergický účinek při použití s klarithromycinem, azitromycinem, rifampicinem, rifabutinem, ciprofloxacinem, amikacinem nebo streptomycinem v kombinaci 2–3 léčiv.

Je účinný proti tuberkulózním bakteriím rezistentním na jiná tuberkulostatika. Zkřížená rezistence nebyla zaznamenána. Primární rezistence na ethambutol je vzácná, ale rezistentní *M. tuberculosis* se objevuje okamžitě, pokud je ethambutol použit bez kombinace s jinými tuberkulostatiky.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ethambutol se po perorálním podání rychle vstřebává. Biologická dostupnost je přibližně 80 %. Absorpce není ovlivněna současným podáváním s potravou. Vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za 2–4 hodiny po podání.

Distribuce

Ethambutol je široce distribuován ve většině tkání včetně plic, ledvin a erytrocytů. Není distribuován v mozkomíšním moku. U pacientů s tuberkulózní meningitidou se však do mozkomíšního moku může dostat 10–50 % léčiva. Koncentrace v erytrocytech jsou 2–3krát vyšší než v séru. Vazba na bílkoviny je nízká (20–30 %). Distribuční objem je přibližně 20 litrů. Ethambutol je metabolizován v játrech, přičemž vzniká až 15 % neaktivních metabolitů. Může procházet placentou a být distribuován do mateřského mléka.

Eliminace

Eliminační poločas ethambutolu je 3–4 hodiny, ale u pacientů s poruchou funkce ledvin se prodlužuje na 8 hodin. Až 80 % se vylučuje ledvinami během 24 hodin (nejméně 50 % v nezměněné formě a 15 % ve formě neaktivních metabolitů). Přibližně 20 % se vylučuje v nezměněné podobě stolicí.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Existují protichůdné údaje o genotoxicitě (negativní v lidských lymfocytárních buněčných kulturách, pozitivní v mikrojádrech myši). U myši způsoboval ethambutol podávaný společně s dusitanem sodným zvýšení četnosti lymfomů a plicních nádorů, zatímco ethambutol samotný nezpůsobil žádné zvýšení četnosti nádorů.

Ve studiích reprodukční toxicity u myši, které dostávaly vysoké dávky ethambutolu, byly pozorovány rozštěpy patra, exencefalie a malformace páteře. Studie na potkanech a králících ukázaly, že vysoké dávky ethambutolu způsobují u mláďat drobné anomálie krčních obratlů a monoftalmii, poruchy s redukcí končetin, rozštěpy rtu a patra ve vrhu.

6 . FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Sacharóza

Želatina

70% roztok sorbitolu

Magnesium-stearát (E470b)

Kyselina stearová

Potahová šedá vrstva obsahuje polydextrózu, hydroxypropylmethylcelulózu, oxid titaničitý (E171), polyethylenglykol 4000, černý oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172).

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Neskladujte při teplotě nad 25 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/hliníkové blistry obsahující 100 potahovaných tablet.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

TEOFARMA S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44.430

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. května 1967
Datum posledního prodloužení registrace: 1. května 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Prosinec 2018