

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Penlac 500 mg/125 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje trihydrát amoxicilinu v množství odpovídajícím 500 mg amoxicilinu a kalium-klavulanát v množství odpovídajícím 125 mg kyseliny klavulanové.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé potahované tablety oválného tvaru o rozměrech 22 mm × 8 mm s půlicí rýhou. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Penlac je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

- Akutní bakteriální sinusitida (vhodným způsobem diagnostikovaná);
- Akutní zánět středního ucha;
- Akutní exacerpace chronické bronchitidy (vhodným způsobem diagnostikovaná);
- Komunitní pneumonie;
- Cystitida;
- Pyelonefritida;
- Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířaty, závažný dentální absces se šířící se celulitidou;
- Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení ke správnému používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávky jsou vyjádřeny poměrem obsahu amoxicilinu/kyseliny klavulanové, s výjimkou případů, kdy jsou dávky uváděny na základě obsahu individuální složky.

Při určování dávky přípravku Penlac k léčbě příslušné infekce individuálního pacienta je třeba vzít v úvahu:

- předpokládané patogeny a jejich pravděpodobnou citlivost k antibiotiku (viz bod 4.4),

- závažnost a místo infekce,
- věk, tělesnou hmotnost a renální funkce pacienta tak, jak je uvedeno níže.

Podle potřeby je možno zvážit použití alternativních formulací kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové (např. přípravků s vyšším obsahem amoxicilinu a/nebo s rozdílným poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové). Viz body 4.4 a 5.1.

Při doporučeném dávkování uvedeném níže poskytuje tato formulace přípravku Penlac při podávání dospělým, dospívajícím a dětem s tělesnou hmotností ≥ 40 kg celkovou denní dávku 1500 mg amoxicilinu a 375 mg kyseliny klavulanové. Při doporučeném dávkování uvedeném níže poskytuje tato formulace přípravku Penlac při podávání dětem s tělesnou hmotností < 40 kg maximální denní dávku 2400 mg amoxicilinu/600 mg kyseliny klavulanové. Pokud je třeba podat vyšší denní dávku amoxicilinu, doporučuje se použít jiný přípravek s obsahem amoxicilinu/kyseliny klavulanové a vyhnout se tak podání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové (viz body 4.4 a 5.1).

Délka léčby závisí na odpovědi pacienta. Některé infekce (např. osteomyelitida) vyžadují delší dobu léčby. Léčba nemá trvat déle než 14 dní bez dalšího přehodnocení (viz též bod 4.4 zmiňující prodlouženou léčbu).

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

Jedna tableta 500 mg/125 mg užívaná třikrát denně.

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

Dávka 20 mg/5 mg/kg/den až 60 mg/15 mg/kg/den podávaná ve třech dílčích dávkách. Děti mohou být léčeny kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová ve formě tablet nebo perorální suspenze.

Vzhledem k tomu, že tablety není možné dělit, nesmí být děti s tělesnou hmotností méně než 25 kg léčeny přípravkem Penlac ve formě tablet.

V tabulce níže je uveden přehled dávek amoxicilinu a kyseliny klavulanové (v mg/kg tělesné hmotnosti), které obdrží děti s tělesnou hmotností 25 až 40 kg po podání jedné tablety 500 mg/125 mg.

Tělesná hmotnost [kg]	40	35	30	25	Doporučená jednotlivá dávka [mg/kg tělesné hmotnosti] (viz výše)
Amoxicilin [mg/kg tělesné hmotnosti] v jedné dávce (1 potahovaná tableta)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67–20
Kyselina klavulanová [mg/kg tělesné hmotnosti] v jedné dávce (1 potahovaná tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67–5

Děti ve věku 6 let a mladší nebo s tělesnou hmotností méně než 25 kg mají být léčeny přednostně kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová ve formě perorální suspenze.

Nejsou dostupné žádné údaje o dávkování amoxicilinu/kyseliny klavulanové s poměrem léčivých látek 4:1 vyšším než 40 mg/10 mg/den u dětí mladších než 2 roky.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování je založena na maximální doporučené dávce amoxicilinu.

U pacientů s clearance kreatininu (CrCl) vyšší než 30 ml/min není úprava dávky nutná.

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	500 mg/125 mg dvakrát denně
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg jedenkrát denně
Hemodialýza	500 mg/125 mg každých 24 hodin, plus 500 mg/125 mg v průběhu dialýzy, a opakovaně na konci dialýzy (vzhledem k tomu, že sérové koncentrace amoxicilinu i kyseliny klavulanové jsou sníženy)

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dvakrát denně (maximálně 500 mg/125 mg dvakrát denně)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg v jedné denní dávce (maximálně 500 mg/125 mg)
Hemodialýza	15 mg/3,75 mg/kg za den jednou denně Před hemodialýzou 15 mg/3,75 mg/kg. K obnovení dostatečné hladiny cirkulujícího léčiva se podává 15 mg/3,75 mg/kg po ukončení hemodialýzy.

Porucha funkce jater

Přípravek je třeba podávat s opatrností a sledovat v pravidelných intervalech funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Penlac se má podávat s jídlem, aby se minimalizovala potenciální gastrointestinální nesnášenlivost. Léčba může být zahájena parenterálním podáním amoxicilinu/kyseliny klavulanové dle SmPC pro intravenózní lékovou formu a dále lze pokračovat v perorálním podávání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, na peniciliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná okamžitá hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na další beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam) v anamnéze.

Žloutenka/porucha funkce jater v anamnéze vzniklé v souvislosti s užitím amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby přípravkem Penlac je nutné získat podrobnou anamnézu zejména s ohledem na předchozí hypersenzitivní reakce na penicilinová, cefalosporinová nebo další beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních a závažných kožních nežádoucích účinků). Hypersenzitivní reakce mohou také

progredovat do Kounisova syndromu, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz bod 4.8). Uvedené reakce se vyskytují spíše u osob, které udávají hypersenzitivitu na penicilin nebo trpí atopickým ekzémem. Dojde-li k alergické reakci, musí se léčba přípravkem Penlac ihned přerušit a zahájí se vhodná alternativní léčba.

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem/klavulanátem (viz bod 4.8). DIES je alergická reakce, jejímž hlavním příznakem je prodloužené zvracení (1-4 hodiny po užití léčivého přípravku) při absenci alergických kožních nebo respiračních příznaků. Mezi další příznaky může patřit bolest břicha, průjem, hypotenze nebo leukocytóza s neutrofilii. Vyskytly se závažné případy včetně progresu do šoku.

V případě, že je prokázáno, že je infekce způsobena organismy citlivými na amoxicilin, má být v souladu s oficiálními doporučeními zváženo převedení pacienta z léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou na samotný amoxicilin.

Tuto formulaci amoxicilinu/kyseliny klavulanové není vhodné podávat v případech, kdy existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny mají sníženou vnímavost nebo jsou rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům, přičemž snížená citlivost či rezistence není zprostředkována beta-laktamázi vnímavými k inhibici kyselinou klavulanovou (např. k penicilinu necitlivý *S. pneumoniae*).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou objevit křeče (viz bod 4.8).

Amoxicilin/kyselina klavulanová nemá být podáván pacientům s podezřením na infekční mononukleózu, neboť po léčbě amoxicilinem byly u těchto pacientů pozorovány morbiliformní vyrážky.

Souběžné užívání alopurinolu při léčbě amoxicilinem může zvýšit pravděpodobnost výskytu alergické reakce.

Dlouhodobé podávání může vést k pomnožení necitlivých mikroorganismů.

Na začátku léčby se může objevit generalizovaný erytém s výskytem pustul doprovázený horečnatým stavem, což může být symptom akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.8). Pokud se objeví tato reakce, je třeba ukončit léčbu přípravkem Penlac a další podávání amoxicilinu je kontraindikováno.

U pacientů s poruchou funkce jater mají být přípravky s obsahem amoxicilinu/kyseliny klavulanové užívány s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Jaterní příhody byly hlášeny zejména u mužů a starších pacientů a mohou být spojeny s prodlouženou léčbou. U dětí byly tyto příhody hlášeny velmi vzácně. Ve všech populacích pacientů se známky a příznaky obvykle objevují v průběhu léčby nebo krátce po skončení léčby, ale v některých případech se mohou objevit až za několik týdnů po skončení léčby. Obvykle bývají reverzibilní. Jaterní příznaky mohou být závažné a ve velmi vzácných případech byla hlášena i úmrtí. K tomu docházelo téměř vždy u pacientů se současným závažným onemocněním nebo při současném užívání léčiv se známými potenciálními nežádoucími účinky ovlivňujícími jaterní funkce (viz bod 4.8).

Kolitida vznikající v souvislosti s léčbou antibiotiky byla hlášena téměř u všech antibiotik, včetně amoxicilinu, a může být lehká až život ohrožující (viz bod 4.8). Tuto diagnózu je tedy třeba mít na paměti u pacientů, u kterých se v průběhu léčby nebo po léčbě antibiotiky objeví průjem. Pokud se objeví kolitida vznikající v souvislosti s léčbou antibiotiky, léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou musí být okamžitě přerušena, je nutno vyhledat lékaře a musí být zahájena vhodná

lčba. Podávání léčivých přípravků snižujících peristaltiku je v této situaci kontraindikováno.

Během dlouhodobé léčby se doporučuje sledovat pravidelně funkci jednotlivých orgánů a systémů, včetně ledvin, jater a krvevorb.

U pacientů léčených přípravkem Penlac bylo ojediněle zjišeno prodloužení protrombinového času. Užívá-li pacient souasně antikoagulancia, je třeba jej pečlivě sledovat. Úprava dávkování perorálních antikoagulancií může být nezbytná k udržení požadované úrovně antikoagulačního účinku (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné upravit dávku podle stupně poruchy funkce (viz bod 4.2).

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně zaznamenána krystalurie (včetně akutního poškození ledvin), a to zejména při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu je vhodné udržovat dostatečný příjem a výdej tekutin, aby se předešlo možné amoxicilinové krystalurii. U pacientů se zavedeným močovým katetrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz body 4.8 a 4.9).

Při určování přítomnosti glukózy v moči v průběhu léčby amoxicilinem mají být používány enzymatické metody stanovení glukózy oxidázy, protože při použití jiných než enzymatických metod může dojít k falešně pozitivním výsledkům.

Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku Penlac může vést k nespecifické vazbě IgG a albuminu na membránu červených krvinek vedoucí k falešné pozitivitě Coombsova testu.

Byly hlášeny případy pozitivit testů za použití Bio-Red Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testů u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou, přičemž následně bylo zjišeno, že tito pacienti neměli infekci způsobenou *Aspergillum*. Byly hlášeny zkřížené reakce mezi non-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranózy a Bio-Red Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testem. Z tohoto důvodu je třeba pozitivní výsledky těchto testů u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou posuzovat s opatrností a je třeba je potvrdit dalšími diagnostickými metodami.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia

Perorální antikoagulancia a penicilinová antibiotika jsou široce užívána v klinické praxi, aniž by byly hlášeny interakce. V odborné literatuře však nicméně byly popsány případy zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů dlouhodobě užívajících acenokumarol nebo warfarin a zároveň užívajících amoxicilin. Pokud je současné užívání nezbytné, musí být při současném podávání nebo po ukončení léčby amoxicilinem pečlivě monitorován protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Dále může být nezbytná úprava dávek perorálních antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

Methotrexát

Peniciliny mohou snižovat vylučování methotrexátu, což může vést k potenciálnímu zvýšení jeho toxicity.

Probenecid

Současné podávání probenecidu se nedoporučuje. Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu. Současné užití probenecidu může vést ke zvýšeným a přetrvávajícím krevním hladinám amoxicilinu, nikoliv kyseliny klavulanové.

Mofetil-mykofenolát

U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát byl při současném podávání s perorálním amoxicilinem v kombinaci s kyselinou klavulanovou hlášen přibližně 50% pokles koncentrace aktivního metabolitu kyseliny mykofenolové (MPA) před další dávkou. Změna koncentrace před další dávkou nemusí přesně odrážet změny v celkové expozici MPA. Změna dávkování mofetil-mykofenolátu by obvykle neměla být nutná, pokud nedojde ke klinicky prokázané dysfunkci štěpu. V době léčby touto kombinací a krátce po ukončení léčby antibiotikem, je třeba provádět pečlivé klinické monitorování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Omezené údaje týkající se použití amoxicilinu/kyseliny klavulanové v době těhotenství nenaznačují zvýšené riziko vrozených malformací. Studie u žen s předčasnou rupturou vaku blan plodu ukázala, že může být souvislost mezi profylaktickým podáváním amoxicilinu/kyseliny klavulanové a zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy novorozenců.

Přípravek nemá být podáván v těhotenství, pokud to lékař nepovažuje za naprosto nezbytné.

Kojení

Obě léčivé látky jsou vylučovány do mateřského mléka (není známo, zda má kyselina klavulanová nějaké účinky na kojence). Důsledkem může být výskyt průjmu a mykotických infekcí sliznic u kojenců, což někdy může vést k nutnosti přerušení kojení. V úvahu je třeba vzít možnost rizika senzibilizace. Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být užívány v době kojení pouze po zvážení poměru rizika a prospěchu ošetřujícím lékařem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Mohou se však objevit nežádoucí účinky (např. alergické reakce, závratě, křeče), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a zvracení.

Nežádoucí účinky přípravku Penlac zaznamenané v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh seřazené podle MedDRA systémově-orgánové klasifikace jsou uvedeny níže.

Pro určování frekvence nežádoucích účinků se používá následující terminologie.

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)

<u>Infekce a infestace</u>	
Kožní a slizniční kandidóza	Časté

Prerůstání necitlivých organismů	Není známo
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	
Reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie)	Vzácné
Trombocytopenie	Vzácné
Reverzibilní agranulocytóza	Není známo
Hemolytická anemie	Není známo
Prodloužení krvácivosti a protrombinového času ¹	Není známo
<u>Poruchy imunitního systému¹⁰</u>	
Angioneurotický edém	Není známo
Anafylaxe	Není známo
Syndrom podobný sérové nemoci	Není známo
Hypersenzitivní vaskulitida	Není známo
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závratě	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Reverzibilní hyperaktivita	Není známo
Křeče ²	Není známo
Aseptická meningitida	Není známo
<u>Srdeční poruchy</u>	
Kounisův syndrom	Není známo
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	
Průjem	Velmi časté
Nauzea ³	Časté
Zvracení	Časté
Poruchy trávení	Méně časté
Kolitida spojená s léčbou antibiotiky ⁴	Není známo
Černé zabarvení jazyka, který se zdá být ochlupený	Není známo
Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky	Není známo
Akutní pankreatitida	Není známo
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>	
Zvýšení AST a/nebo ALT ⁵	Méně časté
Hepatitida ⁶	Není známo
Cholestatická žloutenka ⁶	Není známo
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně⁷</u>	
Kožní vyrážka	Méně časté
Svědění	Méně časté
Kopřivka	Méně časté
Erytema multiforme	Vzácné
Stevensův-Johnsonův syndrom	Není známo
Toxická epidermální nekrolýza	Není známo
Bulózní exfoliativní dermatitida	Není známo
Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) ⁹	Není známo
Léková reakce s eosinofilií a systémovými symptomy (DRESS)	Není známo
Lineární IgA bulózní dermatóza	Není známo
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>	
Intersticiální nefritida	Není známo
Krystalurie (včetně akutního poškození ledvin) ⁸	Není známo
¹ Viz bod 4.4	
² Viz bod 4.4	
³ Nauzea se objevuje častěji při vyšších perorálních dávkách. Pokud se objeví	

gastrointestinální reakce, je možno je zmírnit užíváním přípravku Penlac s jídlem.

⁴ Včetně pseudomembranózní kolitidy a hemoragické kolitidy (viz bod 4.4).

⁵ U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky bylo zaznamenáno mírné zvýšení hladiny AST a/nebo ALT, význam tohoto nálezu však není znám.

⁶ Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u dalších penicilinů a cefalosporinů (viz bod 4.4).

⁷ Dojde-li k výskytu hypersenzitivní kožní reakce, musí se léčba přerušit (viz bod 4.4).

⁸ Viz bod 4.9

⁹ Viz bod 4.4

¹⁰ Viz body 4.3 a 4.4

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

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Mohou se objevit gastrointestinální příznaky a poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy. Velmi vzácně byla zaznamenána krystalurie amoxicilinu způsobující v některých případech až renální selhání (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou objevit křeče.

Byly hlášeny případy vzniku sraženin v močovém katetru, zejména po intravenózním podání vysokých dávek. U pacientů se zavedeným močovým katetrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz bod 4.4).

Léčba intoxikace

Gastrointestinální příznaky se léčí symptomaticky s důrazem na vodní a elektrolytovou rovnováhu. Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být odstraněny z oběhu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamáz; ATC kód: J01CR02

Mechanismus účinku

Amoxicilin je polosyntetický penicilin (beta-laktamové antibiotikum) inhibující jeden nebo více enzymů (často označovaných jako proteiny vázajících penicilin, PBPs) účastnících se biosyntetické tvorby

bakteriálního peptidoglykanu, který je nedílnou strukturální součástí bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, obvykle následované buněčným rozpadem a bakteriální smrtí.

Amoxicilin je náchylný k degradaci pomocí beta-laktamáz produkovaných rezistentními bakteriemi a z tohoto důvodu spektrum aktivity samotného amoxicilinu neobsahuje organismy produkující tyto enzymy.

Kyselina klavulanová má beta-laktamovou strukturu podobnou penicilinům. Inaktivuje některé beta-laktamázy a tím zabraňuje inaktivaci amoxicilinu. Samotná kyselina klavulanová nevykazuje klinicky využitelný antibakteriální účinek.

Vztah farmakokinetika/farmakodynamika

Čas nad minimální inhibiční koncentrací ($T > MIC$) je považován za nejdůležitější parametr účinnosti amoxicilinu.

Mechanismy rezistence

Dvěma hlavními mechanismy rezistence na amoxicilin/kyselinu klavulanovou jsou:

- Inaktivace bakteriálními beta-laktamázy, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D.
- Změny v proteinech vázajících penicilin vedoucí ke snížení afinity antibiotika k cílové buňce.

Neprůchodnost bakteriální stěnou nebo mechanismus efluxní pumpy jsou mechanismy, které mohou způsobit nebo se podílet na bakteriální rezistenci, zejména u gramnegativních bakterií.

Hraniční koncentrace

Aktuální hraniční hodnoty MIC pro hodnocení citlivosti na patogeny (k lednu 2021) naleznete v následující tabulce

EUCAST (Evropský výbor pro stanovení antimikrobiální účinnosti) MIC hraniční hodnoty (v. 11.0)

Patogen	Citlivost	Rezistence
<i>Enterobacterales</i> ¹⁾	$\leq 8 \text{ mg/l}$ ²⁾	$> 8 \text{ mg/l}$ ²⁾
<i>Enterobacterales</i> (pouze nekomplikovaný UTI)	$\leq 32 \text{ mg/l}$ ²⁾	$> 32 \text{ mg/l}$ ²⁾
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> a <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ³⁾	$\leq 2 \text{ mg/l}$ ³⁾	$> 2 \text{ mg/l}$ ³⁾
Koaguláza-negativní <i>staphylococci</i> (kromě <i>Staphylococcus lugdunensis</i> a <i>Staphylococcus saprophyticus</i>) ³⁾	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$ ³⁾	$> 0,25 \text{ mg/l}$ ³⁾
<i>Enterococcus</i> spp.	$\leq 4 \text{ mg/l}$ ²⁾	$> 8 \text{ mg/l}$ ²⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (skupina A, B, C, G) ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (i.v.) ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (perorální)	$\leq 0,5$ ²⁾	> 1 ²⁾
Viridující skupina <i>streptococci</i> ⁶⁾	- ⁶⁾	- ⁶⁾
<i>Haemophilus influenzae</i> (i.v.)	$\leq 2 \text{ mg/l}$ ²⁾	$> 2 \text{ mg/l}$ ²⁾
<i>Haemophilus influenzae</i> (perorální)	$\leq 0,001 \text{ mg/l}$ ²⁾	$> 2 \text{ mg/l}$ ²⁾
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$ ²⁾	$> 1 \text{ mg/l}$ ²⁾
Gramnegativní anaeroby	$\leq 4 \text{ mg/l}$ ²⁾	$> 8 \text{ mg/l}$ ²⁾
Grampozitivní anaeroby (kromě <i>Clostridioides difficile</i>)	$\leq 4 \text{ mg/l}$ ²⁾	$> 8 \text{ mg/l}$ ²⁾
Druhově nespecifické hraniční hodnoty *	$\leq 2 \text{ mg/l}$ ²⁾	$> 8 \text{ mg/l}$ ²⁾

- ¹⁾ Hraniční hodnoty aminopenicilinu u *Enterobacterales* jsou založeny na intravenózním podání. Hraniční hodnoty pro perorální podání jsou relevantní pouze pro nekomplikované infekce močových cest. Hraniční hodnoty pro jiné infekce jsou předmětem kontroly.
- ²⁾ Pro účely testování citlivosti je koncentrace kyseliny klavulanové pevně stanovena na 2 mg/l.
- ³⁾ Uvedené hraniční hodnoty jsou koncentrace oxacilinu.
- ⁴⁾ Citlivost streptokokových skupin A, B, C a G je odvozena z citlivosti na benzylpenicilin.
- ⁵⁾ U *Streptococcus pneumoniae* je citlivost odvozena od ampicilinu.
- ⁶⁾ U izolátů citlivých na benzylpenicilin lze citlivost odvodit z benzylpenicilinu nebo ampicilinu. U izolátů rezistentních na benzylpenicilin je citlivost odvozena od ampicilinu.
- * Založeno hlavně na farmakokinetice séra.

Prevalence rezistence se může u jednotlivých druhů lišit místně i časově. Informace o lokální rezistenci je proto žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby může být nutné vyžádat si doporučení experta v případech, kdy místní prevalence rezistence je taková, že použití léčiva je přinejmenším u některých typů infekcí sporné.

Obvykle citlivé druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin)£

Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na meticilin)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes a další beta-hemolytické streptokoky

Viridující streptokoky

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobní mikroorganismy

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Druhy, u kterých může být získaná rezistence problémem

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecium\$

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Přirozeně rezistentní organismy

<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Další mikroorganismy</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Přirozená střední citlivost v nepřítomnosti získaných mechanismů rezistence. £ Všechny stafylokoky rezistentní na meticilin jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou. ¹ K léčbě infekcí způsobených <i>Streptococcus pneumoniae</i> rezistentním na penicilin, nemá být použita tato kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz body 4.2 a 4.4). ² V některých zemích EU byly hlášeny kmeny se sníženou citlivostí, a to s frekvencí vyšší než 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Amoxicilin a kyselina klavulanová jsou při fyziologickém pH zcela rozpustné ve vodě. Obě složky se po perorálním podání rychle a dobře vstřebávají. Po perorálním podání je biologická dostupnost amoxicilinu a kyseliny klavulanové přibližně 70 %. Plazmatické profily obou složek jsou podobné a čas k dosažení nejvyšších plazmatických koncentrací ($T_{\max}$) je v obou případech přibližně jedna hodina.

Výsledky farmakokinetické studie, kdy byl zdravým dobrovolníkům nalačno podáván amoxicilin/kyselina klavulanová v dávkách 500 mg/125 mg třikrát denně, jsou shrnuty v následující tabulce.

Průměrné ($\pm$ SD) hodnoty farmakokinetických parametrů					
Podaná léčivá látka / léčivé látky	Dávka	$C_{\max}$	$T_{\max}^*$	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	($\mu\text{g/ml}$)	(h)	($\mu\text{g.h/ml}$)	(h)
Amoxicilin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0–2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5 (1,0–2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 0,12
AMX – amoxicilin, CA – kyselina klavulanová					
* Medián (rozmezí)					

Sérové koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové dosažené po podání amoxicilinu/kyseliny klavulanové jsou srovnatelné s koncentracemi, které nacházíme po perorálním podání ekvivalentního množství samotného amoxicilinu a kyseliny klavulanové.

Distribuce

Asi 25 % celkového plazmatického množství kyseliny klavulanové a 18 % celkového plazmatického množství amoxicilinu se váže na bílkoviny. Zjevný distribuční objem je přibližně 0,3–0,4 l/kg pro amoxicilin a přibližně 0,2 l/kg pro kyselinu klavulanovou.

Po intravenózním podání byly amoxicilin i kyselina klavulanová nalezeny ve žlučníku, abdominální tkáni, kůži, tuku, svalovině, synoviální a peritoneální tekutině, žluči a hnisu. Amoxicilin není dostatečně distribuován do cerebrospinální tekutiny.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána významná tkáňová retence metabolitů žádné z léčivých látek. Amoxicilin, podobně jako další peniciliny, může být detekován v mateřském mléce. Stopová množství kyseliny klavulanové mohou být též nalezena v mateřském mléce (viz bod 4.6).

Amoxicilin i kyselina klavulanová procházejí placentární bariérou (viz bod 4.6).

Biotransformace

Amoxicilin je částečně vylučován močí ve formě neaktivní kyseliny penicilinové a to v množství odpovídajícím 10–25 % podané počáteční dávky. Kyselina klavulanová se u člověka intenzivně metabolizuje a vylučuje se močí, stolicí a ve formě oxidu uhličitého vylučovaného plicní ventilací.

Eliminace

Amoxicilin se vylučuje převážně ledvinami, zatímco kyselina klavulanová se vylučuje ledvinami i mimoledvinou cestou.

Amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých osob průměrný eliminační poločas přibližně 1 hodinu a průměrnou celkovou clearance přibližně 25 l/hodinu. Asi 60–70 % amoxicilinu a asi 40–65 % kyseliny klavulanové se vyloučí v nezměněné formě močí během prvních 6 hodin po podání jedné tablety přípravku Penlac 250 mg/125 mg nebo 500 mg/125 mg. Na základě různých studií činilo ledvinné vylučování v průběhu 24 hodin 50–85 % pro amoxicilin a 27–60 % pro kyselinu klavulanovou.

V případě kyseliny klavulanové je největší podíl léčiva vyloučen v průběhu prvních 2 hodin po podání.

Současné podání probenecidu prodlužuje vylučování amoxicilinu, ale neprodlužuje renální vylučování kyseliny klavulanové (viz bod 4.5).

Věk

Eliminační poločas amoxicilinu je u dětí ve věku od přibližně 3 měsíců do 2 let podobný a srovnatelný s eliminačním poločasem zaznamenaným u starších dětí a dospělých. U velmi malých dětí (včetně nedonošených novorozenců) nemá v prvním měsíci života interval podávání překročit dvě dávky denně vzhledem k nezralosti renálních cest. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížené renální funkce, je třeba určovat dávku s opatrností a může být užitečné sledovat renální funkce.

Pohlaví

Při perorálním podávání přípravku Penlac zdravým mužům a ženám nemělo pohlaví významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu ani kyseliny klavulanové.

Porucha funkce ledvin

Celková sérová clearance amoxicilinu/kyseliny klavulanové se snižuje proporcionálně se snižující se renální funkcí. Snížení clearance je významnější u amoxicilinu než u kyseliny klavulanové, neboť amoxicilin je ve větší míře vylučován ledvinami. Dávkování při poruše funkce ledvin je tedy třeba upravit tak, aby se zabránilo nepřiměřené akumulaci amoxicilinu a přitom byly udrženy adekvátní hladiny kyseliny klavulanové (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou jaterních funkcí musí být léčeni s opatrností a jaterní funkce mají být monitorovány v pravidelných intervalech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie toxicity po opakovaném podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové psům prokázala žaludeční podráždění a zvracení a změnu barvy jazyka.

Studie kancerogenity nebyly s amoxicilinem/kyselinou klavulanovou prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon typ A
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Kopolymer bazického butylovaného methakrylátu
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al blistry:

4/5/6/10/12/14/15/16/18/20/21/24/30/36/42/48/54/60/66/72/78/84/90/96/100/500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/251/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 10. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 4. 2023