

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valdiocef 500 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 500 mg cefadroksila, kar ustreza 524,78 mg cefadroksil monohidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 0,049 mg barvila briljantno črno BN (E151).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Zdravilo je na voljo v obliki trdih želatinskih kapsul, št. 0 (približno 21,70 mm x 7,65 mm), napoljenih s homogenim svetlo rumenim praškom. Trda kapsula ima svetlo modro neprosojno telo in moder neprosojen pokrovček.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje naslednjih okužb, ki jih povzročajo patogeni, občutljivi na cefadroksil (glejte poglavje 5.1), kadar je indicirano peroralno zdravljenje:

- streptokokni faringitis in tonzilitis,
- nezapletene okužbe sečil,
- nezapletene okužbe kože in podkožja.

Upoštevati je treba uradna priporočila glede pravilne uporabe antibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je odvisen od občutljivosti patogenov, resnosti bolezni ter bolnikovega kliničnega stanja (ledvična in jetrna funkcija).

Indikacija	Odrasli in mladostniki > 40 kg z normalno ledvično funkcijo
Streptokokni faringitis in tonzilitis	1000 mg enkrat na dan vsaj 10 dni
Nezapletene okužbe sečil	1000 mg dvakrat na dan
Nezapletene okužbe kože in podkožja	1000 mg dvakrat na dan

Kronične okužbe sečil bodo morda zahtevale podaljšano in intenzivno zdravljenje s pogostimi antibiogrami in kliničnim nadzorom bolnika.

- Ledvična okvara:

Odmerek je treba prilagoditi glede na očistek kreatinina, da se prepreči kopičenje cefadroksila. Pri bolnikih z očistkom kreatinina 50 ml/min ali manj se priporoča upoštevanje smernic za zmanjšanje odmerkov po naslednji shemi za odrasle:

Očistek kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	Serumski kreatinin (mg/100 ml)	Začetni odmerek	Naslednji odmerek	Interval med odmerki
50–25	1,4–2,5	1000 mg	500 mg–1000 mg	na 12 ur
25–10	2,5–5,6	1000 mg	500 mg–1000 mg	na 24 ur
10–0	> 5,6	1000 mg	500 mg–1000 mg	na 36 ur

- Odmerek pri bolnikih na hemodializi:

S hemodializo se po 6 do 8 urah hemodialize izloči 63 % od 1000 mg cefalosporina. Razpolovni čas izločanja cefalosporina med dializo je približno 3 ure.

Bolniki na hemodializi prejmejo še en dodatni 500 do 1000-miligramski odmerek na koncu hemodialize.

- Jetrna okvara:

Odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Indikacija	Otroci (< 40 kg) z normalno ledvično funkcijo
Streptokokni faringitis in tonzilitis	30 mg/kg/dan enkrat na dan vsaj 10 dni
Nezapletene okužbe sečil	30–50 mg/kg/dan, razdeljeno na dva dnevna odmerka
Nezapletene okužbe kože in podkožja	30–50 mg/kg/dan, razdeljeno na dva dnevna odmerka

Otroci, starejši od 6 let:

Za otroke, starejše od 6 let, s telesno maso, manjšo od 40 kg, je običajni odmerek 500 mg dvakrat na dan.

Dojenčki in otroci, mlajši od 6 let:

Zdravilo Valdiocef 500 mg trde kapsule ni priporočeno za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let. Za mlajše otroke je na voljo zdravilo v tekoči obliki za peroralno uporabo (Valdiocef 250 mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo).

Otroci (< 40 kg) z ledvično okvaro:

Cefadroksil ni indiciran za uporabo pri otrocih z ledvično okvaro ter pri otrocih, ki potrebujejo hemodializo.

- Starejši bolniki:

Ker se cefadroksil izloča preko ledvic, je treba odmerjanje po potrebi prilagoditi, kot je opisano v poglavju *Ledvična okvara*.

Način uporabe

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost, zato se lahko cefadroksil jemlje skupaj s hrano ali pa na prazen želodec. V primeru prebavnih težav se ga lahko daje s hrano.

Kapsule je treba pogoltniti cele (neprežvečene) z zadostno količino tekočine.

Trajanje zdravljenja:

Z zdravljenjem je treba nadaljevati še 2 do 3 dni po izboljšanju akutne klinične simptomatike oziroma po prejemu dokaza o eradikaciji bakterije. V primeru okužb z bakterijo *Streptococcus pyogenes* je treba razmisliti o zdravljenju v trajanju do 10 dni.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, na kateri koli cefalosporinski antibiotik ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda reakcija na peniciline ali kateri koli drug betalaktamski antibiotik v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošna načela

- Penicilin je zdravilo prvega izbora za zdravljenje okužb z bakterijo *Streptococcus pyogenes* in za preprečevanje revmatične vročice. Podatki o cefadroksilu ne zadoščajo za profilaktično zdravljenje.
- Forsirana diureza vodi do zmanjšanja plazemske koncentracije cefadroksila.

Preobčutljivostne reakcije

- Posebno previdno je treba postopati pri bolnikih s hudimi oblikami alergij ali astmo v anamnezi.
- Pri bolnikih z blago preobčutljivostjo na peniciline ali druga necefalosporinska betalaktamska zdravila je treba cefadroksil uporabljati posebno previdno, kajti pojavljajo se navzkrižne alergije (s pogostnostjo 5–10 %).
- Če se pojavijo alergijske reakcije (urtikarija, kožni izpuščaj, srbečica, padec krvnega tlaka in pospešena srčna frekvenca, težave z dihanjem, kolaps itd.), je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti primerne protiukrepe (simpatikomimetiki, kortikosteroidi in/ali antihistaminiki).

Ledvična okvara

Previdno je treba postopati pri bolnikih z ledvično okvaro; odmerek je treba prilagoditi glede na stopnjo ledvične okvare (glejte poglavje 4.2).

Bolezni prebavil v anamnezi

Cefadroksil je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil, posebej kolitisa.

Dolgotrajna uporaba

Med dolgotrajno uporabo je treba redno kontrolirati krvno sliko ter parametre jetrne in ledvične funkcije.

Razrast neobčutljivih mikroorganizmov

Kot pri vseh antibiotikih lahko tudi pri uporabi cefadroksila pride do prekomerne razrasti glive *Candida*. Dolgotrajna uporaba lahko privede tudi do razrasti drugih na antibiotike neobčutljivih mikroorganizmov (npr. enterokokov in bakterije *Clostridium difficile*), zaradi česar bo morda potrebna prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pseudomembranski kolitis, povezan z uporabo antibiotikov, je bil opisan pri skoraj vseh antibiotikih, vključno s cefadroksilom, z razponom resnosti od blagega do življenjsko nevarnega. Pri bolnikih z drisko med ali po prejemanju cefadroksila je pseudomembranski kolitis treba upoštevati kot diferencialno diagnozo (glejte poglavje 4.8). Treba je razmisliti o opustitvi zdravljenja s cefadroksilom in uvedbi specifičnega zdravljenja okužbe z bakterijo *Clostridium difficile*. Uporaba antiperistaltikov ni indicirana (glejte poglavje 4.8).

Vpliv na diagnostične teste

Med ali po zdravljenju s cefadroksilom je Coombsov test lahko prehodno pozitiven. To velja tudi za Coombsov test pri novorojenčkih, katerih matere so pred porodom prejemale zdravljenje s cefalosporini.

Lahko pride do lažno pozitivne reakcije pri urinskih testih za glukozo, pri katerih se uporablja metoda redukcije bakra (Benediktova raztopina, Fehlingova raztopina, Clinitest). Priporoča se uporaba metode z glukoza-oksido.

Pomembni podatki o pomožnih snoveh

Zdravilo Valdiocef vsebuje barvilo briljantno črno BN (E151), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindikacije glede sočasnega zdravljenja

- Cefadroksila ne smemo uporabljati v kombinaciji z bakteriostatičnimi antibiotiki (npr. tetraciklin, eritromicin, sulfonamidi, kloramfenikol), kajti lahko pride do antagonističnega učinka.
- Izogibati se je treba zdravljenju s cefadroksilom v kombinaciji z aminoglikozidnimi antibiotiki, polimiksinom B, kolistinom ter visokimi odmerki diuretikov Henlejeve zanke, kajti te kombinacije lahko okrepijo nefrotoksične učinke.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

- Med dolgotrajnim sočasnim zdravljenjem z antikoagulantmi ali zaviralci agregacije trombocitov je treba pogosto preverjati koagulacijske parametre, da se izognemo zapletom s krvavitvami.

Previdnostni ukrepi

- Sočasno dajanje probenicida lahko povzroči trajno zvišanje koncentracij cefadroksila v serumu in žolču.
- Cefadroksil se veže na holestiramin, kar lahko privede do zmanjšane biološke uporabnosti cefadroksila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Čeprav študije na živalih ter klinične izkušnje niso pokazale teratogenosti, varnost uporabe cefadroksila med nosečnostjo ni bila ugotovljena.

Dojenje

Cefadroksil je v majhnih koncentracijah prisoten v materinem mleku in lahko povzroči senzibilizacijo, drisko ali kolonizacijo sluznic dojenčkov z glivami.

Za uporabo cefadroksila med nosečnostjo in dojenjem morajo biti zagotovljeni zelo strogi indikacijski kriteriji.

Plodnost

Opravili so študije razmnoževanja pri miših in podganah. Te niso pokazale zmanjšanje plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cefadroksil lahko povzroči glavobol, omotico, vznemirjenost, nespečnost in utrujenost, zato lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželene učinki

Neželjeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost, pri čemer je v uporabi sledeč dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželjeni učinki zdravila se pojavijo pri 6 % do 7 %* zdravljenih bolnikov.

Organski sistem	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10.000$ do $<$ $1/1.000$	Zelo redki $< 1/10.000$
Infekcijske in parazitske bolezni		klinične slike zaradi razrasti oportunističnih mikroorganizmov (glive), kot so vaginalne mikoze, ustna kandidiaza (glejte poglavje 4.4.)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			eozinofilija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza: redki primeri pri dolgotrajni uporabi, ki so reverzibilni po prenehanju zdravljenja	avtoimuna hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			serumski boleznipodobne reakcije	takojšnja alergijska reakcija (anafilaktični šok) (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja				glavobol, nespečnost, omotica, vznemirjenost
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu, glossitis (glejte poglavje 4.4)			Poročali so o psevdomembranskem kolitisu (razpon resnosti od blagega do življenjsko nevarnega) (glejte poglavje 4.4).
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			Poročali so o holestazi in idiosinkratski odpovedi jeter. Blago zvišanje serumskih transaminaz (AST, ALT) in alkalne fosfataze.	

Bolezni kože in podkožja	srbečica, kožni izpuščaj, alergijski eksantem, urtikarija		angioedem	Poročali so o Stevens-Johnsonovem sindromu in multiformnem eritemu.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija	
Bolezni sečil			intersticijski nefritis (glejte poglavje 4.4)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			z zdravili izzvana zvišana telesna temperatura	utrujenost
Preiskave				pozitivni direktni in indirektni Coombsov test (glejte poglavje 4.4)

*Pogostnost domnevnih neželenih učinkov v postmarketinški opazovalni študiji, ki je zajemala 904 bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V zvezi s prevelikim odmerjanjem cefadroksila še ni na voljo kliničnih poročil. Na podlagi izkušenj z drugimi cefalosporini pa so možni naslednji simptomi: navzea, halucinacije, hiperrefleksija, ekstrapiramidni simptomi, zamegljena zavest, vse do nezavesti, in funkcionalna okvara ledvic. Prva pomoč po zaužitju toksičnega odmerka vključuje takojšnje izzvanje bruhanja ali izpiranje želodca, po potrebi hemodializo. Spremljajte ravnovesje vode in elektrolitov ter ga po potrebi uravnajte, spremljajte tudi parametre ledvične funkcije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi betalaktamski antibiotiki, cefalosporini prve generacije, oznaka ATC: J01DB05

Mehanizem delovanja

Cefadroksil je cefalosporin za peroralno dajanje, ki zavira sintezo bakterijske stene aktivno delečih se bakterijskih celic, tako da se veže na eno ali več beljakovin, ki vežejo penicilin. Tako nastane okvarjena celična stena, ki je osmotsko nestabilna, kar privede do lize bakterijske celice.

Odpornost

Cefadroksil lahko deluje proti mikroorganizmom, ki proizvajajo majhne do zmerne količine določene vrste encima betalaktamaza, na primer TEM-1. Inaktivirajo pa ga betalaktamaze, ki učinkovito hidrolizirajo cefalosporine, kot denimo večina betalaktamaz širokega spektra ter kromosomsko-kodirane cefalosporinaze, kot je encim AmpC.

Cefadroksil po pričakovanjih ne deluje proti bakterijam z beljakovinami, ki vežejo penicilin, ki imajo zmanjšano afiniteto za betalaktamska zdravila. Odpornost se lahko ustvari tudi zaradi bakterijske neprepustnosti ali prisotnosti efluksne črpalke za zdravila v bakterijski celici. V določenem mikroorganizmu je lahko prisoten več kot eden od navedenih štirih mehanizmov nastanka odpornosti.

In vitro kažejo peroralni cefalosporini prve generacije proti grampozitivnim mikroorganizmom šibkejšo delovanje kot penicilini G in V, ter šibkejšo delovanje proti bakteriji *H. influenzae* kot aminopenicilini.

Mejne vrednosti

Na osnovi priporočil Evropskega odbora za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila (EUCAST – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) so bile definirane naslednje priporočene mejne vrednosti za cefadroksil (tabela mejnih vrednosti za interpretacijo minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) ter premerov con, različica 3.1, februar 2013):

Cefadroksil (EUCAST tabela kliničnih mejnih vrednosti)	Mejne vrednosti MIK	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i> (samo nezapletene okužbe sečil)	16	16
<i>Staphylococcus spp.</i>	Opomba 1	Opomba 1
<i>Streptococcus</i> skupin A, B, C in G	Opomba 2	Opomba 2
Mejne vrednosti, ki niso vezane na vrsto	ND	ND

Opomba 1: Občutljivost stafilokokov na cefalosporine je povzeta iz podatkov občutljivosti na cefoksitin, razen za ceftazidim, cefiksim ter ceftibuten, za katere ne obstajajo mejne vrednosti in se ne smejo uporabljati za okužbe s stafilokoki. Nekateri na meticilin odporni sevi bakterije *S. aureus* so občutljivi na ceftarolin.

Opomba 2: Občutljivost betahemolitičnih streptokokov skupin A, B, C in G na betalaktamske antibiotike je povzeta iz podatkov občutljivosti na penicilin.

ND: na voljo ni zadostnih dokazov, da je dotična vrsta dobra tarča za zdravljenje s tem zdravilom.

Razmerje FK/FD

V primeru cefalosporinov se je za najpomembnejši farmakokinetiko-farmakodinamični indeks, ki korelira z učinkovitostjo *in vivo*, izkazal odstotek intervala odmerjanja, ko koncentracija nevezane učinkovine ostane nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) za posamezno ciljno vrsto (tj. % T > MIK).

Občutljivost

Prevalenca odpornosti za posamezno vrsto je odvisna od geografskega območja in obdobja. Zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, predvsem za zdravljenje hudih okužb. Po potrebi je treba pridobiti strokovni nasvet, kadar je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost zdravila vprašljiva za nekatere vrste okužb.

Vrste, ki so ponavadi občutljive

Grampozitivne aerobne bakterije

Streptococci skupin B, C in G

*Streptococcus pyogenes**

Vrste, pri katerih je lahko prišlo do pridobljene odpornosti

Grampozitivne aerobne bakterije

Staphylococcus aureus (občutljiv na meticilin)*

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae[§]

Gramnegativne aerobne bakterije

Citrobacter diversus[§]

E. coli[§]

K. pneumoniae[§]

K. oxytoca [§]

*P. mirabilis**[§]

Naravno odporni mikroorganizmi

Grampozitivne aerobne bakterije

Enterococci

Staphylococcus aureus (odporen na meticilin)

Staphylococcus epidermidis (odporen na meticilin)

Streptococcus pneumoniae (penicilin – intermediarno občutljiv in odporen)

Gramnegativne aerobne bakterije

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Morganella morganii

P. vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

H. influenzae

Moraxella catarrhalis

Druge vrste

Chlamydia spp

Mykoplasma spp

Legionella spp

* Klinična učinkovitost je bila dokazana za občutljive izolate pri odobrenih kliničnih indikacijah.

§ Mikroorganizmi z naravno intermediarno občutljivostjo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cefadroksil se po peroralnem dajanju praktično popolnoma absorbira. Sočasno zaužitje hrane nima praktično nobenega vpliva na absorpcijo (AUC).

Porazdelitev

Po peroralnem dajanju 500 mg (1000 mg) odmerkov je najvišja plazemska koncentracija približno 16 (30) µg/ml po 1–1,3 urah. Cefadroksil je v 18 do 20 % vezan na plazemske beljakovine. Cefalosporini ne prehajajo v likvor in zato niso primerni za zdravljenje meningitisa (glejte poglavje 4.1).

Biotransformacija

Cefadroksil se ne presnavlja.

Izločanje

Cefadroksil se v primerjavi s primerljivimi peroralnimi cefalosporini izloča znatno počasneje (razpolovni čas: približno 1,4 do 2,6 ure), zato lahko intervale med posameznimi odmerki podaljšamo na 12–24 ur. Približno 90 % učinkovine se tekom 24 ur izloči v nespremenjeni obliki preko ledvic. Cefadroksil lahko izločimo iz telesa s pomočjo hemodialize.

Ledvična okvara

Izločanje je upočasnjeno, tako da je treba podaljšati intervale med odmerki (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat
titanov dioksid (E171)
patentno modro V (E131)
briljantno črno BN (E151)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapsule so pakirane v standardnem aluminijemskem transparentnem pretisnem omotu iz PVC. Vsak pretisni omot vsebuje 8 kapsul.

Kartonska škatla vsebuje 16 kapsul (dva pretisna omota) ter navodilo za uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01595/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 11. 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 30. 7. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 1. 2021