

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130911
Разрешение №	BG/MATMK-53007
Датум	19.01.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валдиоцеф 500 mg твърди капсули
Valdiocef 500 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 500 mg цефадроксил (cefadroxil), съответстващ на 524,78 mg цефадроксил монохидрат (cefadroxil monohydrate).

Помощни вещества с известно действие: диамантено черно BN (E151) 0,049 mg за твърда капсула.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда.

Продуктът представлява твърди желатинови капсули, № 0 (прибл. 21,70 x 7,65 mm), изпълнени с хомогенен светложълт прах. Цветът на тялото на капсулата е светлосин непрозрачен, а цветът на капачето на капсулата е син непрозрачен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни към цефадроксил микроорганизми (вж. точка 5.1), когато е показано перорално лечение:

- Стрептококов фарингит и тонзилит
- Неусложнени инфекции на пикочните пътища
- Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката зависи от чувствителността на патогените, тежестта на заболяването и клиничното състояние на пациента (бъбречна и чернодробна функция).

Показание	Възрастни и юноши > 40 kg с нормална бъбречна функция
Стрептококов фарингит и тонзилит	1 000 mg веднъж дневно в продължение на най-малко 10 дни
Неусложнени инфекции на пикочните пътища	1 000 mg два пъти дневно
Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани	1 000 mg два пъти дневно



Хронична инфекция на пикочните пътища може да изисква продължително и интензивно лечение при непрекъснато изследване на чувствителността и клинично наблюдение.

- Бъбречно увреждане:

Дозирането трябва да се коригира в зависимост от стойностите на креатининовия клирънс, за да се предотврати натрупването на цефадроксил. При пациенти с креатининов клирънс 50 ml/min или по-малко се препоръчва следната примерна схема за редукция на дозата за възрастни:

Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Серумен креатинин (mg/100 ml)	Начална доза	Поддържаща доза	Интервал на дозиране
50–25	1,4–2,5	1 000 mg	500 mg–1 000 mg	на всеки 12 часа
25–10	2,5–5,6	1 000 mg	500 mg–1 000 mg	на всеки 24 часа
10–0	> 5,6	1 000 mg	500 mg–1 000 mg	на всеки 36 часа

- Дозировка при пациенти на хемодиализа:

Хемодиализата елиминира 63% от 1 000 mg цефалоспорин след 6 до 8 часа хемодиализа.

Полуживотът на елиминиране на цефалоспорин е около 3 часа по време на диализата.

Пациенти на хемодиализа получават една допълнителна доза от 500 mg–1 000 mg в края на хемодиализата.

- Чернодробно увреждане:

Не се налага корекция на дозата.

Педиатрична популация

Показание	Деца (< 40 kg) с нормална бъбречна функция
Стрептококов фарингит и тонзилит	30 mg/kg/ден веднъж дневно в продължение на най-малко 10 дни
Неусложнени инфекции на пикочните пътища	30-50 mg/kg/ден, разделена в две дневни дози
Неусложнени инфекции на кожата и меките тъкани	30-50 mg/kg/ден, разделена в две дневни дози

Деца на възраст над 6 години:

За деца на възраст над 6 години, които тежат по-малко от 40 kg, обичайната доза е 500 mg два пъти дневно.

Бебета и деца на възраст под 6 години:

Цефадроксил 500 mg капсули не се препоръчват при бебета и деца на възраст под 6 години. За по-малки деца се предлага течна перорална форма (Валдиоцеф 250 mg/ 5 ml гранули за перорална суспензия).

Деца (< 40 kg) с бъбречно увреждане

Цефадроксил не е показан при деца страдащи от бъбречно увреждане и деца които се нуждаят от хемодиализа.

- Пациенти в старческа възраст:

Тъй като цефадроксил се отделя чрез бъбреците, дозата трябва да се коригира, ако е необходимо, както е описано при *бъбречно увреждане*.

Начин на приложение

Бионаличността не се повлиява от храна и цефадроксил може да се приема с храна или на празен стомах. В случай на стомашно-чревни смущения може да се прилага с храна.



Капсулите се приемат с обилно количество течност, без да се сдъвкват.

Продължителност на лечението

Лечението трябва да продължи 2 до 3 дни след отшумяване на острите клинични симптоми или след като се докаже бактериална ерадикация. При инфекции, причинени от *Streptococcus pyogenes*, трябва да се обмисли лечение до 10 дни.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към някой от цефалоспорините или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за тежки реакции към пеницилини или други бета-лактамни лекарства.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи съображения

- Пеницилинът е първото лекарство на избор при лечение на *Streptococcus pyogenes* и за профилактика на ревматизъм. Данните за цефадроксил не са достатъчно значими за профилактична терапия.
- Форсирана диуреза води до намаляване на кръвните нива на цефадроксил.

Реакции на свръхчувствителност

- Особено внимание е необходимо при пациенти с анамнеза за тежки алергии или астма.
- При пациенти с анамнеза за нетежка свръхчувствителност към пеницилини или други нецефалоспоринови бета-лактамни лекарства цефадроксил трябва да се използва с особено внимание, тъй като могат да възникнат кръстосани алергии (честота 5–10%).
- Лечението трябва да се спре веднага, ако възникнат алергични реакции (уртикария, обрив, пруритус, спадане на кръвното налягане и повишаване на сърдечната честота, респираторни нарушения, колапс и т.н) и трябва да се предприемат подходящи контрамерки (симпатикомиметици, кортикостероиди и/или антихистамини).

Бъбречно увреждане

Необходимо е повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане. Дозата трябва да се коригира в зависимост от степента на бъбречното увреждане (вж. точка 4.2).

Анамнеза за стомашно-чревни смущения

Цефадроксил трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревни смущения, особено колит.

Продължителна употреба

По време на продължителна употреба се препоръчва често проследяване на кръвната картина и редовни чернодробни и бъбречни функционални изследвания.

Свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми

Както и при други антибиотици, използването на цефадроксил може да доведе до свръхрастеж на *Candida*. Продължителната употреба може да доведе до свръхрастеж на други нечувствителни микроорганизми (напр. ентерококи и *Clostridium difficile*), които могат да изискват прекъсване на лечението (вж. точка 4.8).

Псевдомембранозен колит, свързан с антибактериално средство, се съобщава при почти всички антибактериални средства, включително цефадроксил и може да варира по тежест от лека до тежка.



животозастрашаващ. Тази диагноза трябва да се има предвид при пациенти с диария по време на или след лечение с цефадроксил (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли прекъсване на лечението с цефадроксил и прилагането на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които потискат перисталтиката (вж. точка 4.8).

Взаимодействие с диагностични изследвания

Резултатът от теста на Coombs може да бъде преходно положителен по време на или след лечение с цефадроксил. Това важи и за тестове на Coombs, извършени при новородени, чиито майки са получавали лечение с цефалоспорици преди раждането.

Фалшиво положителна реакция може да бъде получена при изследвания на урината за глюкоза, които използват метода с редукция на меден разтвор (разтвор на Бенедикт, разтвор на Фелинг, Clinitest). Препоръчително е да се използва глюкозо-оксидазен метод.

Важна информация за помощните вещества

Валдиоцеф съдържа брилянтно черно BN (E151), което може да предизвика алергична реакция.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каче, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказание за едновременна употреба

- Цефадроксил не трябва да се комбинира с бактериостатични антибиотици (напр. тетрациклин, еритромицин, сулфонамиди, хлорамфеникол), тъй като може да възникне антагонистичен ефект.
- Лечение с цефадроксил в комбинация с аминогликозидни антибиотици, полимиксин В, колистин или високи дози бримкови диуретици трябва да се избягва, тъй като тези комбинации могат да потенцират нефротоксични ефекти.

Не се препоръчва едновременна употреба

- Необходимо е често проследяване на коагулационните параметри при едновременно продължително използване с антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти, за да се избегнат хеморагични усложнения.

Предпазни мерки

- Едновременното приложение с пробенецид може да доведе до поддържане на по-високи и трайни концентрации на цефадроксил в серума и в жлъчката.
- Цефадроксил се свързва с холестирамина, което може да доведе до намаляване на бионаличността на цефадроксил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Въпреки че проучванията при животни и клиничният опит не са показали данни за тератогенност, безопасната употреба на цефадроксил по време на бременност не е установена.

Кърмене

Цефадроксил се екскретира в ниски концентрации в кърмата; възможна е сенсibiliзация, диария или колонизация на лигавицата на кърмачета с гъбички. Използването на цефадроксил по време на бременност и кърмене трябва да се контролира много стриктно.

Фертилитет

Репродуктивни проучвания са проведени при мишки и плъхове и не са открити никакви доказателства за увреждане на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Цефадроксил може да предизвика главоболие, замаяване, нервност, безсъние и умора, следователно способността за шофиране и работа с машини може да бъде повлияна (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са подредени в зависимост от честотата с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани лекарствени реакции настъпват при около 6% до 7%* от лекуваните пациенти.

Системо- органични класове	Чести от $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$
Инфекции и инфекстации		Клинични картини, дължащи се на растеж на опортюнистични микроорганизми (гъбички), като вагинални микози, кандидоза (вж. точка 4.4).		
Нарушения на кръвта и лимфната система			Еозинофилия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза: редки случаи при продължително използване, които изчезват при прекратяване на лечението.	Хемолитична анемия от имунологичен произход.
Нарушения на имунната система			Реакции, наподобяващи серумна болест.	Незабавна алергична реакция (анафилактичен шок) (вж. точка 4.4).
Нарушения на нервната система				Главоболие, безсъние, замаяване, нервност.
Стомашно- чревни нарушения	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка, глотит (вж. точка 4.4).			Съобщен е псевдомембранозен колит (може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ) (вж. точка 4.4).
Хепатобилиарни нарушения			Съобщени са холестаза и идиосинкрална чернодробна недостатъчност. Незначително повишение на серумните трансаминази	



			(ASAT, ALAT) и алкалната фосфатаза.	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус, обрив, алергичен обрив, уртикария.		Ангионевротичен оток.	Съобщени са синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия.	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Интерстициален нефрит (вж. точка 4.4).	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Лекарствена треска.	Умора.
Изследвания				Преки и косвени положителни тестове на Coombs (вж. точка 4.4).

*Честота на подозирани нежелани реакции в неконтролирано постмаркетингово проучване на 904 пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Все още няма налични клинични съобщения за цефадроксил в това отношение. Въпреки това, с оглед на опита, натрупан при други цефалоспорици, са възможни следните симптоми: гадене, халюцинации, хиперрефлексия, екстрапирамидни симптоми, замъглено съзнание или дори кома и увреждане на бъбречната функция. Първа помощ след прием на токсични дози: незабавно предизвикване на повръщане или стомашна промивка, ако е необходимо – хемодиализа. Наблюдение и, ако е необходимо, коригиране на водно-електролитния баланс, наблюдение на бъбречната функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Други бета-лактамни антибактериални средства, първо поколение
цефалоспорици, АТС код: J01DB05

Механизъм на действие

Цефадроксил е цефалоспорин за перорално приложение, който инхибира изграждането на бактериалната стена от активно делящи се клетки чрез свързване към един или повече пеницилин-свързващи протеини. В резултат се образува дефектна клетъчна стена, която е осмотично нестабилна, и бактериалната клетка се лизира.

Резистентност

Цефадроксил може да бъде активен срещу организми, произвеждащи някои видове бета-лактамаза, например TEM-1, в ниски до средни количества. Въпреки това той се инактивира от бета-лактамази, които могат ефективно да хидролизират цефалоспорици, като много от широкоспектрните бета-лактамази и хромозомните цефалоспорици, например AmpC ензими.

Не може да се очаква цефадроксил да бъде активен срещу бактерии с пеницилин-свързващи протеини, които са с намален афинитет към бета-лактамни лекарства. Резистентността може да се медира и от бактериална непроницаемост или бактериални ефлуксни помпи за лекарства. В един и същ организъм могат да присъстват повече от един от тези четири средства за резистентност.

In vitro пероралните цефалоспорици от първо поколение са по-слабо активни от пеницилици G и V срещу грам-положителни микроорганизми и са по-слабо активни от аминопеницилици срещу *H. influenzae*.

Критични граници

Съгласно Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST) са дефинирани следните препоръки за критични граници за цефадроксил (Таблицы с критични граници за тълкуване на минималната инхибираща концентрация (MIC) и диаметри на зоната, Версия 3.1, февруари 2013 г.):

Цефадроксил (Таблица с клинична критична граница на EUCAST)	Критични граници на MIC	
	S≤	R>
<i>Enterobacteriaceae</i> (само неусложнени инфекции на пикочните пътища)	16	16
<i>Staphylococcus spp.</i>	Забележка 1	Забележка 1
<i>Streptococcus</i> групи A, B, C и G	Забележка 2	Забележка 2
Критични граници, несвързани с определен вид	IE:	IE:

Забележка 1: Чувствителността на стафилококите към цефалоспорици е изведена от чувствителността към цефокситин с изключение на цефтазидим, цефиксим и цефтибутен, които нямат критични граници и не трябва да се използват за стафилококови инфекции. Някои метицилин-резистентни *S. aureus* са податливи на цефтаролин.

Забележка 2: Бета-лактамната чувствителност на бета-хемолитични стрептококи от групи A, B, C и G се извежда от чувствителността към пеницилин.

IE: няма достатъчно доказателства, че въпросните видове са добра цел за лечение с лекарството.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

За цефалоспорици най-важният фармакокинетичен-фармакодинамичен индекс, корелиращ с *in vivo* ефикасността, доказано е процентът на интервала на дозиране, при който несвързаната концентрация остава над минималната инхибираща концентрация (MIC) за отделните целеви видове (т.е. %T>MIC).

Чувствителност

Честотата на резистентността може да варира географски и с времето за избрани видове. Желателно получаването на информация за местната резистентност, особено при лечение на тежки



инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертно мнение, когато честотата на местната резистентност е такава, че ползата от лекарството поне при някои видове инфекции е под въпрос.

Често чувствителни видове

Грам-положителни аероби

Стрептококи от групи В, С и G

*Streptococcus pyogenes**

Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем

Грам-положителни аероби

Staphylococcus aureus (чувствителни на метицилин)*

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae[§]

Грам-отрицателни аероби

Citrobacter diversus[§]

E. coli[§]

K. pneumoniae[§]

K. oxytoca[§]

*P. mirabilis**[§]

Организми с вродена резистентност

Грам-положителни аероби

Enterococci

Staphylococcus aureus (резистентни на метицилин)

Staphylococcus epidermidis (резистентни на метицилин)

Streptococcus pneumoniae (пеницилин-междинни щамове и резистентни)

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Morganella morganii

P. vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

H. influenzae

Moraxella catarrhalis

Други видове

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp

Legionella spp

* Клиничната ефикасност е доказана за чувствителни изолати при одобрени клинични показания

§ Организми с естествена междинна чувствителност

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение цефадроксил практически напълно се абсорбира. Едновременният прием на храна практически няма ефект върху абсорбцията (AUC).

Разпределение

След перорален прием на 500 mg (1 000 mg) максималните плазмени концентрации от около 16 (30) µg/ml се получават след 1–1,3 часа. Между 18 и 20% от цефадроксил се свързва с плазмените



протеини. Цефалоспорините не проникват в цереброспиналната течност и не трябва да се използват за лечение на менингит (вж. точка 4.1).

Биотрансформация

Цефадроксил не се метаболизира.

Елиминиране

Цефадроксил се елиминира много по-бавно, отколкото сравними перорални цефалоспорици (полуживот: около 1,4 до 2,6 часа), така че интервалите между дозите могат да бъдат удължени до 12-24 часа. Приблизително 90% от веществото се елиминира в непроменена форма през бъбреците в рамките на 24 часа. Цефадроксил може да се елиминира от организма чрез хемодиализа.

Бъбречно увреждане Елиминирането се забавя, така че интервалът между отделните дози трябва да бъде удължен (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат
Титанов диоксид (E171)
Патентовано синьо (E131)
Брилянтно черно BN (E151)
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Капсулите са опаковани в стандартен алуминиев прозрачен PVC блистер, всеки блистер съдържа 8 капсули.

Картонената кутия съдържа 16 капсули (2 [два] блистера) и листовка за потребителя.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4,
1231 Ljubljana - Črnuče
Словения
тел.: + 386 1 300 42 90
факс: + 386 1 300 42 91
имейл: info@alkaloid.si

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20130411

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 Ноември 2013 г.
Дата на последно подновяване: 17 Май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2020

