

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

BIODROXIL 500 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

SNN: Cefadroxilum

1 kapsula satur 525 mg cefadroksila monohidrāta, kas atbilst 500 mg cefadroksila.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1 Terapeitiskās indikācijas**

Biodroxil lieto pret cefadroksilu jutīgu mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšanai, kad ir indicēta iekšķīgi lietojama terapija:

- Augšējo elpošanas ceļu infekcijas: streptokoku izraisīts faringīts un tonsilīts
- Dziļo elpošanas ceļu infekcijas: hroniska bronhīta akūts paasinājums, bronhopneimonijs, bakteriāla pneimonijs
- Urīnceļu infekcijas (komplicētas un nekomplicētas): pielonefrīts, uretrīts, cistīts
- Ādas un mīksto audu infekcijas: abscesi, furunkuloze, impetigo, roze, piodermija, limfadenīts, brūču infekcijas

Jāapsver oficiālās vietējās vai nacionālās vadlīnijas racionālai antibakteriālo līdzekļu lietošanai un nozīmēšanai.

Ja iespējams, jānosaka mikroorganismu jutība, bet ārstēšanu var uzsākt pirms rezultātu saņemšanas.

4.2 Devas un lietošanas veids**4.2.1 Devas**

Deva ir atkarīga no infekcijas smaguma un veida, mikroorganisma jutības un pacienta vecuma, svara un nieru darbības.

Indikācijas	Pieaugušie un pusaudži ar ķermeņa masu > 40 kg un normālu nieru darbību	Bērni ar ķermeņa masu līdz 40 kg un normālu nieru darbību
Dziļo elpošanas ceļu infekcijas	1 - 2 g dienā, sadalot divās vienādās reizes devās (ik pēc 12 stundām)	25-50 mg/kg dienā, sadalot divās vienādās reizes devās (ik pēc 12 stundām)
Urīnceļu infekcijas	1 - 2 g dienā, sadalot divās vienādās reizes devās (ik pēc 12 stundām)	25-50 mg/kg dienā, sadalot divās vienādās reizes devās (ik pēc 12 stundām)
Ādas un mīksto audu	1 - 2 g dienā, sadalot divās	25-50 mg/kg dienās, sadalot divās

infekcijas	vienādās reizes devās (ik pēc 12 stundām)	vienādās reizes devās (ik pēc 12 stundām)
Streptokoku izraisīts faringīts un tonsilīts	1 g dienā reizes devā vismaz 10 dienas ilgi	30 mg/kg dienā vienā reizes devā vismaz 10 dienas ilgi

Gados vecāki pacienti

Tā kā cefadroksils tiek izvadīts caur nierēm, ja nepieciešams, jāveic devas pielāgošana kā norādīts sadaļā *Devas pacientiem ar nieru mazspēju*.

Devas pacientiem ar nieru mazspēju

Lai novērstu cefadroksila uzkrāšanos, deva ir jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 50 ml/min vai mazāk, iesaka devas samazināšanas shēmu:

Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Sākotnējā deva	Balstdeva	Lietošanas biežums
50 - 25	1000 mg	500 mg	ik pēc 12 stundām
25 - 10	1000 mg	500 mg	ik pēc 24 stundām
10 - 0	1000 mg	500 mg	ik pēc 36 stundām

Devas pacientiem ar aknu mazspēju:

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Devas pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze:

Pacientam nozīmē 1 x 500 mg cefadroksila 48 stundas pirms dialīzes seansa un 1 x 500 mg dialīzes seansa beigās. Ja dialīze tiek veikta 2 - 3 reizes nedēļā, nākamo devu atkal lieto 48 stundas pirms nākamā dialīzes seansa.

4.2.2. Lietošanas veids

Pārtika neietekmē ne preparāta biopieejamību, ne terapeitisko efektivitāti. Tādēļ cefadroksilu var lietot gan kopā ar ēdienreizēm, gan arī tukšā dūšā.
Kapsulas jānorij nesakošļājot un uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma.

4.2.3. Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana jāturpina vēl vismaz 2 - 3 dienas pēc akūto klīnisko simptomu izzušanas. *Streptococcus pyogenes* izraisītās infekcijas jāārstē vismaz 10 dienas ilgi.

4.3 Kontrindikācijas

- Zināma vai iespējama paaugstināta jutība pret cefalosporīniem.
- Ar īpašu piesardzību cefadroksils jālieto pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret penicilīnu, jo var attīstīties krusteniskas alerģijas (biežums 5 – 10%).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Īpaša piesardzība nepieciešama, nozīmējot cefadroksilu pacientiem ar smagām alerģiskām reakcijām vai astmu anamnēzē.

- *Nieru darbības traucējumi.* Jāievēro piesardzība, nozīmējot cefadroksilu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Nepieciešama devas pielāgošana atkarībā no nieru darbības traucējumu izteiktības (skatīt apakšpunktu 4.2).
- *Priekšlaicīgi dzimuši bērni un zīdaiņi.* Jāievēro piesardzība, nozīmējot cefadroksilu priekšlaicīgi dzimušiem bērniem un zīdaiņiem.
- *Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi anamnēzē.* Jāievēro piesardzība, nozīmējot cefadroksilu pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem, īpaši kolītu, anamnēzē.
- *Alerģiskas reakcijas.* Alerģisku reakciju (nātrene, izsitumi, nieze, pazemināts asinsspiediens un paātrināta sirdsdarbība, elpošanas traucējumi, ģībonis utml.) gadījumā ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši pretpasākumi (simptomimētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi un/vai antihistamīni).
- *Ilgstoša lietošana.* Tāpat kā citu antibakteriālo līdzekļu lietošanas gadījumā (īpaši ilgstošas lietošanas gadījumā), jākontrolē asins aina un jāveic regulāras aknu un nieru funkcionālo rādītāju analīzes. Cefadroksila ilgstošas lietošanas laikā var attīstīties sēnīšu (piemēram, *Candida*) superinfekcijas un K vitamīna nepietiekamības (asiņošanas) vai B vitamīnu nepietiekamības (stomatīts, glosīts, neirīts, anoreksija u.c.) simptomi.
- *Smagas, pastāvīgas caurejas* gadījumā jāapsver antibakteriālo līdzekļu izraisīta pseidomembranozā kolīta iespējamība. Šajā gadījumā Biodroxil lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (piemēram, 250 mg vankomicīna 4 reizes dienā iekšķīgi). Peristaltiku nomācoši līdzekļi ir kontrindicēti.
- Smagas, dzīvību apdraudošas infekcijas sākumā jāārstē ar parenterālām cefalosporīnu zāļu formām.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kontrindikācijas vienlaicīgai lietošanai

- Biodroxil nedrīkst lietot vienlaicīgi ar *bakteriostatiskiem antibakteriāliem līdzekļiem* (piemēram, tetraciklīnu, eritromicīnu, sulfonamīdiem, hloramfenikolu), jo var rasties to antagonisms.
- Jāizvairās no Biodroxil lietošanas vienlaikus ar *aminoglikozīdu grupas antibakteriāliem līdzekļiem, polimiksīnu B, kolistīnu un lielām cīlpas diurētiku devām*, jo šādas kombinācijas var pastiprināt nefrotoksisko ietekmi.

Vienlaicīgu lietošanu neiesaka

- Tāpat kā citu cefalosporīnu lielu devu lietošanas gadījumā, ja nepieciešama ilgstoša, vienlaicīga lietošana ar *antikoagulantiem vai trombocītu agregācijas inhibitoriem*, lai izvairītos no hemorāģiskām komplikācijām, bieži jākontrolē koagulogramma.

Piesardzība lietošanā

- Vienlaicīga *probenecīda* lietošana var izraisīt pastāvīgi paaugstinātu cefadroksila līmeni serumā un žultī.
- Caurejas gadījumā var būt traucēta citu zāļu uzsūkšanās un tādējādi samazināta to efektivitāte.
- Forsētā diurēze samazina cefadroksila līmeni serumā.
- Līdzīgi kā citi antibakteriālie līdzekļi, Biodroxil var samazināt *perorālo kontraceptīvo līdzekļu* iedarbību.
- Cefadroksils saistās pie holestiramīna, ka rezultātā var samazināties cefadroksila biopieejamība.
- Cefadroksila lietošanas laikā vai pēc tās var būt pārejoši pozitīvs tiešais Kumbsa tests. Tas attiecas arī uz Kumbsa testa veikšanu jaundzimušajiem, kuru mātes saņēmušas cefalosporīnus pirms dzemdībām. Cefadroksila lietošanas laikā glikozes līmenis urīnā jānosaka ar enzimatiskām metodēm (piemēram, ar teststrēmelēm), jo reducēšanas testi var uzrādīt viltus pozitīvu līmeņa paaugstinājumu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Lai gan pētījumi ar dzīvniekiem un klīniskā pieredze nav devuši nekādus datus par teratogenitāti, zāļu drošība, lietojot to grūtniecības laikā, nav pierādīta.

Cefadroksilu nelielā koncentrācijā atrod mātes pienā, tādēļ zīdāinim ir iespējama paaugstināta jutība, caureja un sēnīšu izraisītas infekcijas uz gļotādām. Tādēļ jāievēro piesardzība, lietojot cefadroksilu grūtniecības laikā un zīdīšanas periodā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cefadroksils var izraisīt galvassāpes, nervozitāti, bezmiegu un nespēku, tādēļ iespējama ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8 Nevēlamās blakusparādības).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības novēro aptuveni 6 - 7%* ārstēto pacientu.

– *Paaugstinātas jutības reakcijas:*

Bieži (>1/100, <1/10)

Nieze, izsitumi, alerģiski izsitumi, nātrene.

Reti (>1/10 000, <1/1000)

Angioneirotiskā tūska, zāļu izraisīts drudzis, seruma slimībai līdzīgas reakcijas, artrālģijas, intersticiāls nefrīts.

Ļoti reti (<1/10 000)

Ātrā tipa alerģiskas reakcijas (anafilaktiskais šoks).

Ir atsevišķi ziņojumi par Stīvensa-Džonsona sindroma un *erythema multiforme* gadījumiem.

– *Asins sistēmas traucējumi:*

Reti (>1/10 000, <1/1000)

Eozinofilija, trombocitopēnija, leukopēnija, neitropēnija, agranulocitoze ilgstošas lietošanas laikā, kura izžūd pārtraucot ārstēšanu.

Ļoti reti (<1/10 000)

Atsevišķi hemolītiskās anēmijas gadījumi.

– *Kuņģa- zarnu trakta traucējumi:*

Bieži (>1/100, <1/10)

Slikta dūša, vemšana, caureja, dispepsija, sāpes vēderā, glosīts.

Ļoti reti (<1/10 000)

Ir ziņojumi par atsevišķiem pseidomembranozā kolīta gadījumiem.

– *Aknu darbības traucējumi:*

Reti (>1/10 000, <1/1000)

Neliela seruma transamināžu (AsAT un AlAT) un sārmainās fosfatāzes līmeņa palielināšanās.

– *Nervu sistēmas traucējumi:*

Ļoti reti (<1/10 000)

Galvassāpes, reibonis, nervozitāte, bezmiegs, nogurums.

– *Infekcijas un infestācijas:*

Retāk (>1/1000, <1/100)

Oportūnistisko mikroorganismu (sēnīšu) savairošanās klīniskās izpausmes – vagināla mikoze, mutes dobuma kandidoze.

* iespējamo blakusparādību sastopamība pēcreģistrācijas pētījumā, kurā piedalījās 904 pacienti.

4.9 Pārdozēšana

Līdz šim nav pieejami klīniski ziņojumi par cefadroksila pārdozēšanas gadījumiem. Tomēr, balstoties uz informāciju par citiem cefalosporīniem, iespējamās izpausmes ir slikta dūša, halucinācijas, hiperrefleksija, ekstrapiramidāli simptomi, samaņas aptumšošanās vai pat koma, nieru darbības traucējumi. Pirmās palīdzības pasākumi pēc toksisku devu ieņemšanas ietver nekavējošu vemšanas izraisīšanu vai kuņģa skalošanu, ja nepieciešams, hemodialīzes veikšanu. Jāuzrauga un, ja nepieciešams, jākorrigē ūdens un elektrolītu līdzsvars. Jāuzrauga nieru darbība.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Vispārējās īpašības

ATĶ kods: **J01DB05**

Farmakoterapeitiskā grupa: beta laktāmu grupas antibakteriāli līdzekļi, cefalosporīni.

Cefadroksils ir pussintētisks cefalosporīnu atvasinājums iekšķīgai lietošanai, kas nomāc baktēriju šūnu sienu sintēzi, saistoties ar vienu vai vairākiem penicilīnu saistošiem proteīniem. Tā rezultātā veidojas nepilnvērtīga, osmotiski nestabila šūnas siena. Cefadroksila baktericīdā ietekme ir atkarīga no lietošanas ilguma.

Jutības normas

Saskaņā ar Klīnisko laboratoriju standartu nacionālo komiteju (*National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS*) ir noteiktas šādas minimālās inhibīcijas koncentrācijas (*Minimal Inhibitory Concentration- MIC*) *jutības normas*, lai diferencētu jutīgus mikroorganismus (S) no vidēji jutīgiem un vidēji jutīgus mikroorganismus no rezistentiem:

jutīgs: ≤ 8 mg/l

rezistents: ≥ 32 mg/l

Jutība

Izvēlēto sugu rezistences biežums var atšķirties atkarībā no ģeogrāfiskās vietas lokalizācijas un atkarībā no laika. Tādēļ ir vēlams iegūt informāciju par rezistenci konkrētajā reģionā, īpaši smagu infekciju ārstēšanā. Šī informācija ir tikai aptuvenas vadlīnijas mikroorganismu iespējamai jutībai pret cefadroksilu. Informācija par atsevišķu mikroorganismu iegūtās rezistences biežumu, kad piemērojama, ir norādīta tabulas labajā pusē.

Mikroorganismi	Iegūtās rezistences biežums
<u>Jutīgi</u>	
<u>Aerobi, grampozitīvi</u>	
<i>Staphylococcus aureus</i> * (metecilīnjūtīgs, arī beta laktamāzi ražojošie štammi)	0 - 11%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metecilīnjūtīgs, arī beta laktamāzi ražojošie štammi)	5 - 19%
<i>Streptococci Groups B, C un G</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	5,4 – 12,6% (a)
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	
<i>Streptococcus viridans</i> (pret penicilīnu jutīgie)	
<u>Aerobi, gramnegatīvi</u>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> * (arī beta laktamāzi ražojošie štammi)	(2%)
<u>Anaerobi</u>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
<u>Vidēji jutīgi</u>	
<u>Aerobi, gramnegatīvi</u>	
<i>Citrobacter diversus</i>	

<i>E. coli</i> *	
<i>H. influenzae</i> * (tajā skaitā beta laktamāzi ražojošie štammi)	0 - 80%
<i>K. pneumoniae</i> *	(57%)
<i>K. oxytoca</i>	2 - 50%
<i>N. gonorrhoea</i> *	7 - 22%
<i>P. mirabilis</i> *	
<i>Salmonella</i>	0 - 90%
<i>Shigella</i>	
<u>Anaerobi</u>	
Anaerobi grampozitīvi koki	
<i>Clostridium perfringens</i>	

Rezistenti

<u>Aerobi, grampozitīvi</u>
<i>Enterococci</i>
<i>Listeria</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metilicilīnrezistentais)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metilicilīnrezistentais)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicilīnrezistentais)
<u>Aerobi, gramnegatīvi</u>
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>P. vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaerobi</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>

* Klīniskā efektivitāte noteikta jutīgiem izolātiem, lietojot apstiprinātu klīnisko indikāciju gadījumā.

(a) Penicilīnrezistences sastopamība attiecīgajās dalībvalstīs.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

5.2.1 Vispārējās īpašības

- Pēc iekšķīgas lietošanas cefadroksils gandrīz pilnībā uzsūcas.
- Viena laicīga pārtikas uzņemšana gandrīz nemaz neietekmē uzsūkšanos (AUC).
- Pēc perorālas 500 mg (1 g) devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā (aptuveni 16 (30) µg/ml) tiek sasniegta pēc 1 - 1,3 stundām.
- 18 - 20% cefadroksila saistās ar plazmas olbaltumvielām.
- Cefadroksils nemetabolizējas.
- Cefadroksils izvadās ievērojami lēnāk nekā citi iekšķīgi lietojamie cefalosporīni (eliminācijas pusperiods ir aptuveni 1,4 - 2,6 stundas), tādēļ intervāli starp lietošanas reizēm var tik palielināti līdz 12 - 24 stundām.
- 24 stundu laikā aptuveni 90% vielas izvadās caur nierēm nemainītā veidā.
- Cefadroksilu var izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5.2.2 Īpašības, lietojot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Eliminācija ir aizkavēta, tādēļ zāles jānozīmē ar lielākiem intervāliem (skatīt apakšpunktu 4.2).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Akūtā toksicitāte

Cefadroksila toksicitāte ir ļoti zema. Pētījumos ar dzīvniekiem pēc iekšķīgas cefadroksila lietošanas nav novērota nekāda veida akūta toksicitāte. LD₅₀ (žurkām) iekšķīgi lietojot ir 8000 mg/kg ķermeņa masas.

Hroniskā toksicitāte

Ilgtermiņa pētījumi ar žurkām, lietojot devas līdz 1000 mg/kg dienā, neuzrādīja nekādu toksisku ietekmi uz hematoloģiskiem, bioķīmiskiem vai histoloģiskiem rādītājiem.

Kancerogēnais potenciāls un reproduktīvā toksikoloģija

Eksperimentos ar dzīvniekiem nav novērota nekāda teratogenitāte, mutagenitāte vai kancerogēna ietekme.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs: magnija stearāts, nātrija laurilsulfāts, mikrokristāliskā celuloze

Kapsulas apvalks: titāna dioksīds (E171), želatīns

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

36 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nav īpašu prasību.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojuma veids

Polivinilhlorīda/polivinilidēnhlorīda (PVH/PVDH) blisteriepakojums 200/36 µm un cieta alumīnija folija 20 µm.

Polipropilēna pudelīte ar platu kakliņu un uzskrūvējamu polietilēna vāciņu.

Saturs

Iepakojumi ar 10, 12, 16, 20 un 40 kapsulām individuālai lietošanai.

Iepakojumi ar 100 un 1000 kapsulām lietošanai slimnīcās.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250, Kundl, Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

02-0161

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

08.07.2002.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2010