

BIJSLUITER

BENAMING

KEFZOL®
(Steriel natriumcefazoline, Eurocept)

SAMENSTELLING

• KEFZOL 1g:

Natrii cefazolin. aequival. cefazolin. 1g pro ampulla una. Oplosmiddel: Lidocaini hydrochloridum anhydricum 15mg - Aqua ad injectabilia ad 3 ml (ampulla una) Lidocaini hydrochloridum anhydricum 20mg - Aqua ad injectabilia ad 4 ml (ampulla una).

• KEFZOL 2g:

Natrii cefazolin. aequival. cefazolin. 2g pro ampulla una.

FARMACEUTISCHE VORMEN EN ANDERE VOORSTELLINGEN

Ampullen met 1g en flacon met 2g steriel natriumcefazoline, bestemd voor parenterale toediening. Doos van 3 injectieflacons aan 1g cefazoline met 3 ampullen oplossing aan 0,5% lidocaïnechlorhydraat. Ziekenhuisverpakking van 25 injectieflacons met 1g cefazoline. Ziekenhuisverpakking van 1 flacon met 2g cefazoline.

FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP

Antibioticum van de klasse van de beta-lactamines, geklasseerd onder de zogenaamde cefalosporines van de 1ste generatie.

REGISTRATIEHOUDER

Eurocept BV
Tragans 5
NL - 1244 RL Ankeveen

FABRIKANT

Biopharma S.r.l.
Via delle Gerbere 20/22
00040 S. Palomba
Rome ITALY

AFVULPLAATSEN

Biopharma S.r.l.
Via delle Gerbere 20/22
00040 S. Palomba
Rome – ITALY

Kefzol 1 g : BE092897

Kefzol 2 g : BE106276

Kefzol 1 g + Lidocaine : BE106267

AANGEWEEZEN BIJ:

KEFZOL is aangewezen voor de behandeling van de volgende ernstige infecties, die uitgelokt worden door gevoelige bacteriën.

• **Infecties van de luchtwegen:** N.B.: Het inspuikbaar penicilline G wordt aanzien als het eerstekeuze geneesmiddel voor de behandeling en preventie van streptokokkeninfecties, met inbegrip van de preventie van acut gewrichtsreuma secundair aan deze infecties. KEFZOL is efficiënt bij streptokokkeninfecties van de rhinopharynx; toch ontbreken momenteel de gegevens die toelaten om de efficiëntie van KEFZOL aan te tonen bij de preventie van acut gewrichtsreuma secundair aan deze infecties.

- Infecties van het urogenitaal stelsel;
- Infecties van de huid en de weke weefsels;
- Infecties van de galwegen;
- Infecties van beenderen en gewrichten;
- Septicemie;
- Endocarditis.

KEFZOL is net als de andere cefalosporines van de 1 ste generatie niet aangewezen in geval van een infectie van het centraalzenuwstelsel.

• Preventieve toediening in de chirurgie:

De preventieve toediening van KEFZOL (pre-operatief, peri-operatief en postoperatief) kan de incidentie verlagen van bepaalde postoperatieve infecties bij patiënten chirurgische

ingrepen ondergaan die geklasseerd worden als zijnde besmet of potentieel besmet. De peri-operatieve toediening van KEFZOL kan ook efficiënt zijn bij patiënten waarbij een postoperatieve infectie ter hoogte van de ingreep een ernstig risico inhoudt (bijv. cardiale en orthopedische ingrepen). In geval van infectietekens, zouden adequate afnamen in cultuur moeten gebracht worden om de identificatie van het pathogeen toe te laten en een adequate therapie te kunnen instellen. Zie hiervoor de rubriek "Hoe gebruiken en hoeveel?"

**GEVALLEN WAARBIJ DE TOEDIENING VAN HET GENEESMIDDEL
MOET VERMEIDEN WORDEN**

KEFZOL is tegenaangewezen bij patiënten die allergisch zijn voor antibiotica van de groep van de cefalosporines. De parenterale toediening van een cefalosporine is gewoonlijk tegenaangewezen bij patiënten die na inspuiting van penicilline een anafylactische shock of een onmiddellijke reactie van het type urticaria (netelroos) ontwikkelden. Een allergie voor lidocaïne is een contra-indicatie voor de toediening van bereidingen die er bevatten.

BIJZONDERE VOORZORGEN

Indien het gebruikte oplosmiddel lidocaïnechlorhydraat bevat, mag KEFZOL niet toegediend worden via intraveneuze weg. Indien een lokaal anestheticum zoals lidocaïne wordt toegevoegd aan het oplosmiddel, moeten de injecties traag gebeuren en met initiële aspiratie om het risico op intravasculaire injectie van het lokaal anestheticum te reduceren. Lidocaïnechlorhydraat moet met omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die een overgevoeligheid vertonen voor geneesmiddelen. Vooraleer men een behandeling met cefazoline instelt, is het aanbevolen na te gaan of de patiënt vroeger allergische reacties ontwikkelde op cefalosparines, penicillines of andere geneesmiddelen. Elke patiënt die om het even welke vorm van allergie vertoont, vooral een medicamenteuze allergie, mag slechts met voorzorg antibiotica krijgen, en enkel in geval van absolute noodzaak. KEFZOL vormt hierop geen uitzondering. Het is raadzaam de patiënten van nabij op te volgen om elke nevenwerking of elke ongewone manifestatie van medicamenteuze idiosyncrasie op te sporen. Indien er een allergische reactie op KEFZOL optreedt, moet men de toediening van het product stopzetten en beroep doen op de klassieke geneesmiddelen: adrenaline, andere bloeddrukverhogende amines, antihistaminica of corticosteroiden. De nevenwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van lidocaïnechlorhydraat, zijn van systemische aard en breiden zich uit tot het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem. De behandeling bestaat erin te zorgen voor de doorgankelijkheid van de luchtwegen en de ventilatie te ondersteunen. Gevallen van pseudomembraneuze colitis werden waargenomen met bijna alle breed spectrumantibiotica, waaronder de macroliden, de semi-synthetische penicillines en de cefalosporines. De gebruiksveiligheid bij prematuren en pasgeborenen van minder dan één maand werd niet bepaald. Het langdurig gebruik van cefazoline kan leiden tot een proliferatie van niet gevoelige kiemen. Een nauwgezette monitoring van de patiënt is dus essentieel. In geval van surinfectie tijdens de behandeling, moet men aangepaste maatregelen nemen. Wanneer KEFZOL wordt toegediend aan patiënten met een verstoorde nierfunctie, moet men de dagdosis afbouwen (zie rubriek "Hoe gebruiken en hoeveel?"). De resultaten van dierexperimentele studies suggereren dat het gelijktijdig gebruik van lisdiuretica het risico op niertoxiciteit kan verhogen. Bijgevolg moet men voorzichtig zijn indien dergelijke associaties gebruikt worden. Bij patiënten die onderworpen worden aan een zoutloos dieet, moet men rekening houden met het feit dat Kefzol 48,3 mg natrium per gram product bevat. Een vals positieve reactie op glucose in de urine kan waargenomen worden met Benedict's of Fehling's oplossing of met de tabletten Clinitest® maar niet met Tes-Tape®, Lilly, een glucoseoxydase reactieve strook voor het opsporen van suiker in de urine. Positieve directe en indirecte antiglobuline tests werden waargenomen (test van Coombs); zij kunnen ook voorkomen bij pasgeborenen waarvan de moeders cefalosporines kregen voor de bevalling. Er werd een bijzondere vorm van anemie beschreven bij deze klasse van geneesmiddelen. De intrathecale toediening van cefazoline is geen erkende toedieningsweg. Er waren ernstige rapporten van neurologische toxiciteit, met inbegrip van convulsies, indien cefazoline werd toegediend via deze weg

INTERACTIES:

Probenecid verhoogt de concentraties van de cefalosporines in het bloed. Een vals positieve glucosereactie in de urine kan voorkomen bij het gebruik van koperhoudende reagentia zoals het Benedict's reagens, de oplossing van Fehling of de Clinitest® tabletten. Een positieve directe of indirecte Coombs werd beschreven. Deze kan ook optreden bij pasgeborenen waarvan de moeders behandeld werden met cefalosporines voor de bevalling:

Voorzichtigheid is aanbevolen bij het gelijktijdig gebruik van lisdiuretic (furosemide en ethacrinezuur)(niertoxiciteit}. Daarom moet men voorzichtig zijn indien dergelijke associaties worden gebruikt. De cefalosporines kunnen de werking van de coumarine anticoagulantia versterken. De gelijktijdige toediening van bacteriostatische antibiotica kan de werking van de bactericide antibiotica zoals KEFZOL verstoren.

ONVERENIGBAARHEDEN: De combinatie met andere antibiotica, inclusief de aminoglycosiden, is niet aanbevolen. Het antibioticum nooit met een andere oplossing mengen zonder een geneesheer of apotheker geraadpleegd te hebben.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:

• Zwangerschap:

Reproductiestudies bij dieren toonden geen verandering in de fertiliteit of schade aan de foetus. Er bestaat echter geen enkele adequate en goed gecontroleerde studie bij zwangere vrouwen. Aangezien reproductiestudies bij het dier niet steeds predictief zijn voor de respons bij de mens, mag dit geneesmiddel niet toegediend worden tijdens de zwangerschap, tenzij in geval van absolute noodzaak.

• Borstvoeding: De concentraties van KEFZOL in de moedermelk zijn uiterst laag. Concentraties van minder dan 0,9 µg/ml werden enkel gemeten in twee stalen van moedermelk na toediening van dosissen van 500 mg driemaal per dag gedurende 2 dagen. KEFZOL moet met voorzorg toegediend worden aan moeders die borstvoeding geven.

HOE GEBRUIKEN EN HOEVEEL?

Indien een vorm van KEFZOL gebruikt wordt waarvan het oplosmiddel lidocaïnechlorhydraat bevat, mag de bereiding enkel via Intramusculaire weg geïnjecteerd worden. Cefazoline mag niet toegediend worden via intrathecale weg.

• Intramusculaire toediening KEFZOL oplossen hetzij met water voor injectie, hetzij met een oplossing natriumchloride 0,9% of nog met een oplossing lidocaïnechlorhydraat 0,5%. Schudden tot alles is opgelost. KEFZOL moet ingespoten worden in een grote spiermassa. Pijn ter hoogte van de injectieplaats is zeldzaam met KEFZOL. Eens opgelost, blijft KEFZOL 12 uren stabiel bij kamertemperatuur en 24 uren indien men het bewaart in de koelkast (2°C - 8°C).

• Intraveneuze toediening

KEFZOL mag verdund toegediend worden hetzij in de algemene perfusieflacon, hetzij in een secundaire perfusieflacon; 1 g tot 2g KEFZOL, opgelost in 50 à 100 ml water voor injectie, kan verdund worden in één van de volgende oplossingen voor intraveneus gebruik:

- Natriumchloride-oplossing 0,9%
- Glucose-oplossing 5 of 10%
- Glucose-oplossing 5% in een Ringerlactaat-oplossing
- Oplossing glucose 5% en natriumchloride 0,9%, 0,45% af 0,2%.
- Ringerlactaat-oplossing
- Ringer-oplossing
- Oplossing invertsuiker 5% of 10% in water voor injectie.

Het aldus verdund KEFZOL is stabiel in deze oplossingen voor intraveneus gebruik gedurende 12 uren bij kamertemperatuur en gedurende 24 uren indien men het bewaart in de koelkast (2°C - 8°C). De oplossingen van KEFZOL in steriel water voor injectie, dextrose 5% of een oplossing natriumchloride 0,9% bewaren gedurende 12 weken indien ze onmiddellijk na reconstitutie in de originele flacon ingevroren worden en bewaard worden bij -20°C. Indien men de ingevroren oplossing opwarmt (max. 37°C), moet men vermijden ze op hoge temperatuur te laten komen eens ze volledig ontdooid is. Eens ontdooid, mogen

deze oplossingen geen tweede maal ingevroren worden. De infusie van eenmalige dosissen hoger dan 1 g moet gespreid worden over een periode van 30 tot 60 minuten.

• **Een directe intraveneuze injectie**

KEFZOL moet vooraf in oplossing gebracht worden a rato van 500mg of 1g in minimum 10ml water voor injectie. Deze oplossing moet traag geïnjecteerd worden, in 3 à 5 minuten, hetzij onmiddellijk in een ader, hetzij in een infuusset indien het gaat om patiënten die reeds een perfusie krijgen van één van de hoger vermelde oplossingen.

GEBRUIKELIJKE DOSERING BIJ DE VOLWASSENE

De dosering varieert van 250 mg om de 8 uur tot 1,5 g om de 6 uur in functie van de ernst van de infectie en de gevoeligheid van de verantwoordelijke kiemen. Bij zeer ernstige, levensbedreigende infecties, kan de dagdosis 12 g bedragen.

• **Aanpassing van de dosering in geval van nierinsufficiëntie**

KEFZOL kan gebruikt worden bij patiënten met nierinsufficiëntie door de dosissen te reduceren volgens de volgende criteria:

Serumcreatinine klaring	Dosis
> 55 ml/min.	Normaal
35 tot 54 ml/min.	Normaal/8u
11 tot 34 ml/min.	Een halve dosis/12u
< 10 ml/min.	Een halve dosis/18-24u

Deze dosissen zijn onderhoudsdosissen die moeten toegediend worden na een ladingsdosis die aangepast wordt aan de ernst van de infectie.

• **Patiënten onderworpen aan peritoneale dialyse:** Cefazoline werd toegediend aan patiënten die peritoneale dialyse kregen (2 liter/uur) via instillatie van een oplossing die 50mg/liter en 150 mg/liter bevat.

• **Preventieve toediening in de chirurgie:** Het peri-operatief profylactisch gebruik is bestemd voor de preventie van postoperatieve infecties bij besmette of potentieel besmette operaties; de volgende dosissen zijn aanbevolen:

a) 1 g IV of IM toegediend 30 à 60 minuten voor het begin van de ingreep

b) Voor langdurige chirurgische procedures ($\geq 2u$), 0,5 à 1 g IV of IM tijdens de operatie (toediening aan te passen in functie van de operatieduur)

c) 0,5 à 1 g IV of IM, om de 6 à 8 u gedurende 24 u postoperatief.

Het is belangrijk dat:

1) de pre-operatieve dosis toegediend wordt net voor het, begin van de operatie (een half uur tot 1 uur ervoor), zodat er adequate antibioticaspiegels aanwezig zijn in het serum en de weefsels op het moment van de chirurgische incisie.

2) de cefazoline met correcte tussentijden toegediend wordt tijdens de operatie in geval van een kans op blootstelling aan infectieuze micro-organisme zodat er continu een voldoende antibioticaspiegel aanwezig is. Bij operaties waarbij de infectie bijzonder nefast kan zijn (open hart operatie, gewrichtsprothese), kan de profylactische toediening van cefazoline op medisch advies verlengd worden gedurende 3 dagen na het beëindigen van de operatie.

• **Gebruik bij pasgeborenen:** De veiligheid bij prematuren of kinderen jonger dan 1 maand werd niet bepaald.

• **Gebruikelijke dosering bij kinderen:** Bij kinderen is een totale dagdosis van 25 tot 50 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 of 4 toedieningen, efficiënt voor de behandeling van de meeste infecties met lichte tot matige ernstgraad. Voor de behandeling van ernstige infecties, kan de dosis verhoogd worden tot 100 mg/kg lichaamsgewicht. Bij kinderen die een matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 70-40 ml/min) vertonen, zou 60% van de normale dagdosis, toegediend om de 12 uur, voldoende zijn. Bij kinderen met een

matige stoornis (creatinineklaring 40-20 ml/min), zou 25% van de normale dagdosis, toegediend om de 12 uur, voldoende zijn. Bij kinderen met een uitgesproken insufficiëntie (creatinineklaring van 20-5 ml/min) zou 10% van de normale dagdosis, toegediend om de 24 uur, voldoende zijn. Al deze doseringsrichtlijnen zijn van toepassing na een initiële ladingsdosis. Aangezien de gebruiksveiligheid bij premature baby's en zuigelingen van minder dan één maand niet werd aangetoond, is het raadzaam hen geen KEFZOL toe te dienen.

MAATREGELEN BIJ GEBRUIK VAN TE GROTE HOEVEELHEDEN

In geval van overdosering, moet men alle algemene ondersteunende maatregelen nemen. Bijzondere aandacht moet, zowel op klinisch vlak als op het vlak van de laboratoriumwaarden, besteed worden aan de nier-, lever- en hematologische functies (waaronder de stolling) tot de patiënt gestabiliseerd is. De tekens en symptomen van een overdosering kunnen bestaan uit pijn, inflammatie en flebitis ter hoogte van de injectieplaats. De toediening van hoge en onaangepaste dosissen van inspuitable beta-lactamines - in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie - kan leiden tot het optreden van stuipen. In dit geval moet de behandeling onmiddellijk stopgezet worden en moet een anticonvulsieve behandeling opgestart worden indien nodig. De toediening van overdreven hoge dosissen cefazoline kan aanleiding geven tot verwardheid, tintelingen in de ledematen, en hoofdpijn. Met sommige cefalosporines kunnen er convulsies optreden, vooral bij patiënten waarvan de nieren niet goed functioneren en bij wie er een accumulatie kan optreden. De volgende afwijkingen kunnen waargenomen worden: stijging van het creatinine, het ureum (testen voor de nieren), de leverenzymen en de bilirubine (testen voor de lever). Een positieve Coombs, een gestegen of gedaald aantal plaatjes, eosinofilie (stijging van een bepaald type witte bloedcellen), een daling van de witte bloedcellen en een verlenging van de prothrombinetijd (parameter van de stolling). In geval van massieve overdosering, kan een hemodialyse geassocieerd met hemoperfusie overwogen worden, in geval van massieve overdosering, kan een hemodialyse geassocieerd met hemoperfusie overwogen worden, in geval van falen van minder agressieve behandelingen. Nochtans zijn er geen gegevens in verband met deze behandeling beschikbaar.

ONGEWENSTE EFFECTEN

De volgende nevenwerkingen werden waargenomen:

• Overgevoeligheid

Gevallen van koorts te wijten aan het geneesmiddel, huidruptie en toename van de eosinofielen (bepaalde types witte bloedcellen) werden waargenomen. Onmiddellijke allergie kan optreden en zich uiten door een anafylactische shock of een *Quincke* oedeem.

• Bloed

Gevallen van daling van de witte bloedcellen en de bloedplaatjes, van stijging van de bloedplaatjes en van positieve directe of indirecte Coombs testen werden waargenomen.

• Lever

Voorbijgaande stijgingen van SGOT, SGTP (leverenzymen) en alkalische fosfatasen werden waargenomen zonder dat er klinische tekens waren van leverlijden. Er werden zeldzame gevallen van voorbijgaande hepatitis en cholestatische hepatitis gerapporteerd.

• Nieren

Men rapporteerde zeldzame gevallen van interstitiële nefritis en andere nierstoornissen. Er werden voorbijgaande stijgingen van het bloedstikstofureum (BUN) waargenomen zonder tekens van nierlijden.

• Gastro-intestinaal

Epigastrische pijnen en abdominale krampen werden gerapporteerd. Zoals bijna alle breed spectrum antibiotica kunnen symptomen van pseudomembraneuze colitis optreden hetzij tijdens, hetzij na de behandeling. Gevallen van nausea en braken zijn zeldzaam; gevallen van anorexie (verlies van eetlust), diarree en orale candidiase (spruw) werden gerapporteerd.

• Centraal zenuwstelsel

Er werden occasioneel convulsies gerapporteerd vooral na toediening van hoge dosissen aan patiënten met een sterk verminderde nierfunctie.

• **Andere**

Pijn tengevolge van de intramusculaire injectie, soms met induratie, is zeldzaam. Er werd ontsteking ter hoogte van de intraveneuze Injectieplaats waargenomen. Gevallen van vulvaire jeuk werden gerapporteerd: bij langdurig gebruik van antibiotica kunnen inderdaad infecties van de vagina optreden als gevolg van een onevenwicht in de commensale flora.

Nevenbijwerkingen van lidocaine zijn:

- Overgevoeligheid
- Toxiciteit van het CZS (zenuwachtigheid, duidelijkheid, slaperigheid, stuipen...)
- Cardiovasculaire toxiciteit (hypotensie, bradycardie,...)

Als u nevenwerkingen waarneemt die niet vermeld zijn in deze bijsluiter, gelieve dan uw geneesheer of apotheker hiervan op de hoogte te brengen.

BEWARING:

De ampullen KEFZOL moeten bewaard worden bij kamertemperatuur, beschut tegen vochtigheid en licht. Verwijzen naar de vervaldatum vermeld op de verpakking na het teken "EX..." De cijfers die volgen, duiden op de maand (eerste dag) en het jaar aan vanaf wanneer het produkt zal vervallen zijn. Eens KEFZOL in oplossing werd gebracht in de aanbevolen intraveneuze vloeistoffen (zie rubriek "Posologie en Gebruiksaanwijzing") is het stabiel gedurende 12 uren bij kamertemperatuur of gedurende 24 uren indien men bewaart in de koelkast (2°C - 8°C). Oplossingen van KEFZOL in steriel water voor injectie, dextrose 5% of natriumchloride 0,9% kunnen bewaard worden gedurende 12 weken indien ze onmiddellijk na reconstitutie ingevroren worden in de originele flacon en indien bewaard worden aan -20°C. Indien meningevroren oplossing opwarmt (max. 37°C), moet men vermijden om ze op hoge temperatuur te brengen eens ze volledig ontdooid is. Zodra de oplossing ontdooid is, mag ze niet opnieuw ingevroren worden.

AFLEVERING

Enkel op medisch voorschrift.

LAATSTE AANPASSING VAN DE BIJSLUITER

December 2011.

Datum van de goedkeuring van de bijsluiter : 05/2012