

## WETENSCHAPPELIJKE BIJSLUITER

### **BENAMING**

KEFZOL®  
(Steriel natriumcefazoline)

### **SAMENSTELLING**

#### • **KEFZOL 1g:**

Natrii cefazolin.aequival.cefazolin. 1g pro ampulla una.

Solvens:

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.

### **VORMEN EN TOEDIENINGSWIJZEN**

Ampullen met 1g en flacon met 2g steriel natriumcefazoline, bestemd voor parenterale toediening.

### **KENMERKEN**

KEFZOL (steriel natriumcefazoline) is een semi-synthetisch antibioticum van de klasse van de beta-lactamines, geklasseerd onder de cefalosporines van de eerste generatie, bestemd voor parenterale toediening.

Natriumcefazoline is het natriumzout van het 3-(5-methyl 1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl)-7-(2-(1H-tetrazol-1-yl-acetamido)-3-cephem 4-carboxylzuur. Zijn natriumgehalte bedraagt 48,3 mg (2,1 mEq) per gram product.

#### • **Microbiologie**

In vitro testen tonen aan dat de bactericide werking van de cefalosporines het gevolg is van de inhibitie die ze uitoefenen op de synthese van de bacteriële wand. KEFZOL is over het algemeen actief.in vitro en klinisch op de volgende kiemen:

	NCCLS	CMI
Gram Positif	S I R	
Staph aureus Methicillin / oxacillin susceptible	≤8 16 ≥32	≤2 / 4
Staph epidermidis (Methicillin susceptible)	≤8 16 ≥32	≤2 / ≤2
Staph coagulase negatief (methicillin susceptible)		
Strep Group D		
Gram Negatief		
E. coli	≤8 16 ≥32	≤2 / 16
Proteus mirabilis	≤8 16 ≥32	4 / >16

Proteus species	≤8 16 ≥32	4 / >16

- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guideline, 2000.

#### Breakpoints

Zijn eveneens gevoelig:	<u>S</u>	<u>I</u>	<u>R</u>
-Streptococcus pyogenes:	≤0.5	1	≥2
- Streptococcus pneumoniae	≤0.5	1	≥2

De penicilline resistente stammen van Streptococcus pneumoniae hebben over het algemeen een kruisresistentie met de betalactamines.

	<u>S</u>	<u>I</u>	<u>R</u>
- Haemophilus influenzae:	≤4	8	≥16

Bepaalde stammen van een klasse uit deze tabel kunnen meer of minder gevoelig zijn dan aangegeven. Een gevoeligheidstest is steeds aanbevolen. Een gevoeligheidstest is steeds aanbevolen uitgezonderd natuurlijk voor de bacteriën waarvan men zeker is dat cefazoline geen bruikbaar antibioticum is.

De methicilline resistente staphylokokken zijn nagenoeg uniform resistent voor de cefalosporines van de eerste generatie, net als voor de penicillinase resistente penicillines.

Een kruisresistentie wordt waargenomen tussen de verschillende cefalosporines van de eerste generatie.

#### • Farmacologie bij de mens

De volgende tabel toont de serumconcentraties van cefazoline en de werkingsduur van dit product na intramusculaire toediening.

#### **Serumconcentraties na intramusculaire toediening (µg/ml)**

Dosis	½ u	1u	2u	4u	6u	8u
250 mg	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	-
500 mg	36,2	36,8	37,9	5,5	6,3	3,0
1 g (*)	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

(\*): gemiddelde van twee studies

De klinische farmacologiestudies tonen aan dat KEFZOL bij gehospitaliseerde patiënten met een bacteriële infectie gemiddelde serumwaarden bereikt die de concentraties bij gezonde vrijwilligers benaderen.

Een continue intraveneuze perfusie aan gezonde vrijwilligers, eerst van dosissen KEFZOL van 3,5mg/kg gedurende één uur (dit is ongeveer 250mg) en vervolgens van dosissen van 1,5mg/kg tijdens de volgende twee uur (dit is ongeveer 100mg), liet toe om regelmatige serumspiegels te bekomen van ongeveer 28 µg/ml cefazoline in de loop van het derde uur.

De volgende tabel toont de gemiddelde serumconcentratie van cefazoline na een intraveneuze injectie van een eenmalige dosis van 1 g.

Het halfleven bedroeg 1,4 uur (gemiddeld).

#### **Serumconcentraties na toediening van 1g via intraveneuze weg (µg/ml)**

5 min.	15 min.	30 min.	1u.	2u.	4u
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Tijdens de studies met controlepersonen uitgevoerd bij gezonde volwassen vrijwilligers, waaraan dosissen van 1 g viermaal per dag gedurende 10 dagen werden toegediend, werd geen enkele significante wijziging als gevolg van KEFZOL geregistreerd voor de volledige bloedformule, SGOT, SGPT, bilirubine, de alkalische fosfatasen, stikstofureum in het bloed, creatinine en het urinair onderzoek.

KEFZOL wordt geëlimineerd in de urine onder biologisch actieve vorm, vooral door glomerulaire filtratie en in mindere mate door tubulaire secretie. 56 tot 89% van een intramusculaire dosis van 500mg wordt geëxcreteerd binnen de eerste 6 uur, en 80 tot bijna 100% binnen de 24 uur.

Na intramusculaire toediening van dosissen van 500mg en 1 g KEFZOL, worden in de urine pieken van respectievelijk meer dan 1000µg/ml en van 4000µ/ml bekomen. De binding aan serumproteïnen bedraagt ongeveer 80%.

Bij patiënten die peritoneale dialyse (2 liter/uur) kregen, werden gemiddelde cefazolinespiegels van 10 en 30 µ/ml bekomen na 24 uur instillatie van een oplossing die respectievelijk 50 mg/liter en 150 mg/liter bevatte. De gemiddelde serumpieken waren de volgende:

- 29 µg/ml (13-44µg/ml) met een oplossing aan 50mg/l (3 patiënten)
- 72 µg/ml (26-142 µg/ml) met een oplossing aan 150 mg/l (6 patiënten)

De intraperitoneale toediening van cefazoline wordt over het algemeen goed verdragen.

Indien men cefazoline toedient aan patiënten die geen obstructie van de galwegen vertonen, worden hoge concentraties - die veel hoger liggen dan de serumspiegels - bekomen in de wand van de galblaas alsook in de gal.

Indien er echter een obstructie voorkomt, is de concentratie van het antibioticum in de gal beduidend lager dan de serumconcentratie.

Cefazoline penetreert snel doorheen een ontstoken synoviale membraan en de intraarticulaire concentratie ervan is vergelijkbaar met deze die gemeten wordt in het serum.

Cefazoline passeert snel doorheen de placentabarière naar het navelstrengbloed en

het amniosvocht. Zeer geringe concentraties van cefazoline worden gemeten in de moedermelk.

De passage van cefazoline naar het cerebrospinaalvocht is verwaarloosbaar.

#### • **Gevoeligheidsstudies**

Dit zijn kwantitatieve methodes die de inhibitiezones meten; ze geven de meest precieze schatting van de bacteriële gevoeligheid. Indien men de methode gebruikt van de schijfjes, is het aanbevolen een schijfje van 30 µg te gebruiken.

De interpretatie gebeurt aan de hand van de correlatie tussen de diameter van de inhibitiezone rond het schijfje en de minimale inhiberende concentraties van KEFZOL.

Een inhibitiezone met een diameter van 18mm wijst erop dat de kiem gevoelig is voor cefazoline.

Inhibitiezones van 14 mm of minder wijzen op resistentie.

Indien men dilutietechnieken gebruikt, kan een bacterieel isolaat aanzien worden als gevoelig indien de MIC voor cefazoline niet hoger is dan 16 µg/ml. Het zal als resistent aanzien worden indien de MIC  $\geq 32$  µg/ml.

#### **INDICATIES**

KEFZOL is aangewezen voor de behandeling van de volgende ernstige infecties, die uitgelokt worden door gevoelige stammen van de hoger vermelde micro-organismen.

#### • **Infecties van de luchtwegen:**

N.B.: Het inspuitbaar penicilline G wordt aanzien als het eerstekeuze geneesmiddel voor de behandeling en preventie van streptokokkeninfecties, met inbegrip van de preventie van acuut 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 acuut 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<sup>ste</sup> generatie niet aangewezen in geval van een infectie van het centraal zenuwstelsel.

#### • **Preventieve toediening in de chirurgie:**

De preventieve toediening van KEFZOL (pre-, peri- en postoperatief) kan de incidentie verlagen van bepaalde postoperatieve infecties bij patiënten die chirurgische ingrepen ondergaan die geklasseerd worden als zijnde besmet of potentieel besmet (bijv. vaginale hysterectomie, cholecystectomie bij patiënten met hoog risico zoals patiënten boven de 70 jaar met acute cholecystitis, obstructieicterus of biliaire lithiase).

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).

De preventieve toediening van KEFZOL zou normaal moeten onderbroken worden 24 uur na de ingreep. In geval van een ingreep waarbij het optreden van een infectie bijzonder ernstig zou zijn (zoals bijv. in geval van cardiale of orthopedische ingrepen), zou de toediening van KEFZOL mogen verlengd worden tot 3 à 5 dagen na de ingreep.

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. Verwijzen naar rubriek "Posologie en gebruiksaanwijzing".

### **CONTRA-INDICATIE**

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 ontwikkelden.

Een allergie voor lidocaïne is een contra-indicatie voor de toediening van bereidingen die er bevatten.

### **ONGEWENSTE EFFECTEN**

De volgende nevenwerkingen werden waargenomen:

#### **• Overgevoeligheid**

Gevallen van medicamenteuze koorts, huidrash en eosinofilie werden waargenomen.

Onmiddellijke allergie kan optreden en zich uiten door een anafylactische shock of een Quincke oedeem.

#### **• Bloed**

Gevallen van neutropenie, leukopenie, trombocytopenie en positieve directe of indirecte Coombs testen werden waargenomen.

#### **• Lever**

Voorbijgaande stijgingen van SGOT, SGPT en alkalische fosfatasen werden waargenomen zonder dat er een klinische aanwijzing was voor leverlijden.

Zeldzame gevallen van voorbijgaande hepatitis en cholestatische hepatitis werden gerapporteerd.

#### \* Nier

Zeldzame gevallen van interstitiële nefritis en andere renale verstoringen zijn gemeld. Voorbijgaande stijgingen van bloedstikstofureum (BUN) werden waargenomen zonder aanwijzingen voor nierlijden.

#### • Gastro-intestinaal

Pijnen in de maagstreek en abdominale krampen zijn gerapporteerd. Zoals bij alle breedspectrumantibiotica kunnen symptomen van pseudomembraneuze colitis optreden hetzij tijdens hetzij na de behandeling.

Gevalen van nausea en braken zijn zeldzaam; gevallen van anorexie, diarree en orale candidiase (spruw) werden gerapporteerd.

#### • Het centraal zenuwstelsel

Af en toe werden convulsies gemeld. meer bepaald na toediening van hoge doses ' aan patiënten met duidelijke renale insufficiëntie.

#### • Andere

Pijn tengevolge van de intramusculaire injectie, soms met induratie, is zeldzaam.

Flebitis op de plaats van intraveneuze injectie werd genoteerd.

Gevalen van vulvaire pruritus werden gerapporteerd: bij langdurig gebruik van antibiotica kan inderdaad een vaginitis optreden als gevolg van een onevenwicht in de commensale flora.

Nevenwerkingen van lidocaïne zijn:

- overgevoeligheid
- toxiciteit van het CZS (zenuwachtigheid, vertigo, somnolentie, convulsies,... )
- cardiovasculaire toxiciteit (hypotensie, bradycardie, ...)

### **BIJZONDERE VOORZORGEN**

**Indien het gebruikte solvens lidocaïnechlorhydraat bevat, mag KEFZOL niet toegediend worden via intraveneuze weg.**

**Indien een lokaal anestheticum zoals lidocaïne wordt toegevoegd aan het solvens, 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 cefalosporines, penicillines of andere geneesmiddelen.

KEFZOL moet met omzichtigheid toegediend worden aan patiënten die allergisch zijn voor penicilline. Het bestaan van een partiële kruisresistentie tussen penicilline en cefalosporine werd aangetoond. Er werden enkele gevallen vermeld van ernstige reacties op beide producten. waaronder anafylactische shock.

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 breedspectrumantibiotica, waaronder de macroliden, de semi-synthetische penicillines en de cefalosporines.

Het is dus belangrijk deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree ontwikkelen in associatie met een antibiotherapie. De ernst van dergelijke gevallen van colitis kan variëren van licht tot levensbedreigend. De lichte gevallen verdwijnen gewoonlijk bij het stopzetten van de behandeling. In de andere gevallen, moeten adequate maatregelen genomen worden.

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 adequate maatregelen nemen.

Wanneer KEFZOL wordt toegediend aan patiënten die een verminderde diurese vertonen als gevolg van een verstoorde nierfunctie, moet men de dagdosis afbouwen (zie rubriek Posologie en gebruiksaanwijzing).

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 Clinitest® tabletten.

De cefalosporines kunnen door het membraanoppervlak van de rode bloedlichaampjes geabsorbeerd worden en met de antilichamen gericht tegen het product interageren.

Dit kan een positieve Coombs test teweegbrengen en zeer zeldzaam een hemolytische anemie. Een positieve Coombs kan ook voorkomen bij pasgeborenen waarvan de moeders cefalosporines kregen voor de bevalling. Een kruis reactie met de penicillines van deze reactie kan voorkomen.

De intrathecale toediening van cefazoline is geen erkende toedieningsweg. Er zijn ernstige rapporten van neurologische toxiciteit, waaronder convulsies, wanneer

cefazoline via deze weg toegediend werd.

## **ZWANGERSCHAP EN LACTATIE**

### **• Zwangerschap:**

Reproductiestudies uitgevoerd bij het dier toonden geen verstoorde 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.

### **• Lactatie:**

De concentraties van KEFZOL in de moedermelk zijn uiterst laag. Concentraties van minder dan 0,9 µ/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.

## **INTERACTIES**

In combinatie met een cefalosporine, kan probenid de secretie van de niertubuli verlagen, wat zich uit in hogere en langdurigere bloedspiegels van het cefalosporine.

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.

De resultaten van experimentele studies bij het dier suggereren dat het gelijktijdig gebruik van lisdiuretica (furosemide en ethacrynzuur) het risico op niertoxiciteit kan verhogen. Daarom moet men voorzichtig zijn indien dergelijke associaties worden gebruikt.

De cefalosporines kunnen de werking van coumarine anticoagulantia potentiëren.

De gelijktijdige toediening van bacteriostatische antibiotica kan de werking verstoren van de bactericide antibiotica waaronder de beta-lactamines.

*ONVERENIGBAARHEDEN* : De ex-temporeous bereiding met andere antibiotica, met inbegrip van de aminoglycosiden, is niet aangeraden. Het is steeds aangeraden om de referentiehandleidingen te raadplegen bij het mengen van een injecteerbaar antibioticum met andere parenterale middelen.

## **POSOLOGIE EN GEBRUIKSAANWIJZING**

Indien een vorm van KEFZOL gebruikt wordt waarvan het oplosmiddel lidocaïnechlorhydraat bevat, mag de bereiding enkel via intramusculaire weg geïnjecteerd worden.
--



Cefazoline mag niet via intrathecale weg toegediend worden.

#### • **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 het werd opgelost, blijft KEFZOL 12 uur stabiel bij kamertemperatuur en 24 uur 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% of 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 uur bij kamertemperatuur en gedurende 24 uur 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 aan -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 1 g 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 POSOLOGIE BIJ DE VOLWASSENE**

De posologie 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 posologie in geval van nierinsufficiëntie**

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

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

Deze dosissen zijn onderhoudsdosissen die moeten toegediend worden na een aanvalsdosis 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 profilactische peri-operatieve gebruik is bestemd voor de preventie van postoperatieve infecties optreden bij gecontamineerde of mogelijk gecontamineerde ingrepen.

De volgende doses zijn aanbevolen:

- 1g I.V. of I.M. toegediend 30 à 60 minuten voor het begin van de ingreep;
  - in geval van een langdurige ingreep (≥2 uur), 0,5g tot 1g I.V. of I.M. tijdens de ingreep (de toediening wijzigen in functie van de tijd van de operatie);
- 0,5g tot 1g I.V. of I.M. om de 6 à 8 uur tijdens de volgende 24 uur post-operatief.

Het is belangrijk dat

- 1) de pre-operatieve dosis wordt toegediend voor het begin van de ingreep (1/2 à 1 u), zodat voldoende concentraties van het antibioticum aanwezig zijn in het bloed en de weefsels op het moment van de incisie.
- 2) het cefazoline tijdens de ingreep met correcte intervallen toegediend wordt zodat op een continue manier voldoende concentraties van het antibioticum behouden blijven op momenten waarop er een kans tot blootstelling aan infectieuze organismen is.

In geval van interventies waarbij de ontwikkeling van een postoperatieve infectie bijzonder ernstig zou zijn (bijv. cardiale of orthopedische ingrepen), moet de profilactische behandeling met cefazoline voortgezet worden gedurende 3 dagen na

de ingreep.

- **Gebruik bij pasgeborenen**

De gebruiksveiligheid bij prematuren en pasgeborenen van minder dan één maand werd niet bepaald.

- **Gebruikelijke posologie bij kinderen:**

Bij kinderen is een totale dagdosis van 25 tot 50 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 of 4 innamen, efficiënt bij 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 aanvangsdosis.

Aangezien de gebruiksveiligheid bij prematuren en zuigelingen van minder dan één maand niet werd aangetoond, is het raadzaam hen geen KEFZOL toe te dienen.

### **OVERDOSERING**

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 coagulatie) 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 inadequate doses van injecteerbare beta-lactamines - in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie - kan leiden tot het optreden van convulsies. In dit geval moet de behandeling onmiddellijk stopgezet worden en moet, indien nodig, een anticonvulsieve behandeling opgestart worden.

De toediening van zeer hoge doses cefazoline via parenterale weg kan aanleiding geven tot verwarring, paresthesie en hoofdpijnen. Convulsies kunnen met bepaalde cefalosporines ontstaan, meer bepaald bij patiënten met renale insufficiëntie bij wie accumulatie kan ontstaan.

De volgende afwijkingen kunnen waargenomen worden: verhoging van het creatinine, het ureum, de leverenzymen en van het bilirubine, een positieve Coombstest, trombocytose, trombocytopenie, eosinofilie, leucopenie, en een verlenging van de prothrombinetijd.

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.

### **BEWARING**

De ampullen KEFZOL moeten bewaard worden bij kamertemperatuur, beschermt tegen vochtigheid en licht.

Verwijzen naar de vervaldatum vermeld op de verpakking na het teken "EX ... ". De cijfers die volgen, duiden de maand (eerste dag) en het jaar aan vanaf wanneer het product zal vervallen zijn.

Eens KEFZOL in oplossing werd gebracht in de aanbevolen intraveneuze vloeistoffen (zie rubriek "Posologie en Gebruiksaanwijzing"), is het stabiel gedurende 12 uur bij kamertemperatuur of gedurende 24 uur indien men het 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 ze bewaard worden aan -20°C.

Indien men de ingevroren 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.

### **VERPAKKINGEN**

Doos van 3 flacons aan 1 g cefazoline met 3 ampullen oplossing aan 0,5% lidocaïnechlorhydraat.

Kliniekverpakking van 25 flacons met 1 g cefazoline.

Kliniekverpakking van 1 flacon met 2 g cefazoline.

### **REGISTRATIEHOUDER**

Eurocept BV  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederland

### **FABRIKANT**

BIOPHARMA S.r.l.  
Villa delle Gerbere  
0040 Santa Palomba (Roma)

### **VULLINGSPLAATSEN**

Biopharma S.r.l.,  
Prodotti Farmaceuti  
Ardeatina Km 21,500  
Via delle Gerbere, 0040 S.  
Palomba

Kefzol 1 g : BE092897  
Kefzol 2 g : BE106276  
Kefzol 1 g + Lidocaine : BE106267

**AFLEVERING**

Enkel op medisch voorschrift

**LAATSTE AANPASSING VAN DE BIJSLUITER**

December 2011.

Datum van de goedkeuring van de SKP : 05/2012