

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Keforal 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg cefalexine (als cefalexinemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De vorm van de tabletten is biconvex en langwerpig. Aan de ene zijde zijn de tabletten gemerkt met "GP4" en aan de andere zijde met een deelstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Keforal is een semi-synthetisch cefalosporine-antibioticum voor orale toediening.

Keforal is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende licht tot matig ernstige infecties, indien veroorzaakt door voor cefalexine gevoelige micro-organismen in geval van niet-IgE gemedieerde allergie tegen penicilline of bij intolerantie tegen amoxicilline of amoxicilline/clavulaanzuur:

- Faryngitis
- Profylaxe van bacteriële endocarditis.

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Indicatie	Dosering voor volwassenen	Dosering voor kinderen
Faryngitis	1 tot 4 g per dag, in 4 giften gedurende 7 dagen	Niet geïndiceerd
Profylaxe van bacteriële endocarditis	2 g	50 mg/kg

Patiënten met nierinsufficiëntie

Basislijn creatinineklaring (ml/min)	Interval tussen dosering
5	48 uur
15	24 uur
15-50	8-12 uur
≥50	Aanpassing doseringschema overbodig

Wijze van toediening

Keforal wordt oraal toegediend, bij voorkeur op een lege maag. De tabletten zijn voorzien van een breukstreep en mogen gedeeld worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

IgE-gemedieerde allergie tegen penicilline.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alvorens een behandeling met cefalexine aan te vangen moet men nauwkeurig nagaan of er voordien geen overgevoelighedsreacties voor cefalosporinen en/of penicillinen zijn opgetreden. Er bestaat kruisallergie tussen penicillinen en cefalosporinen.

Indien een allergische reactie optreedt tijdens de behandeling met cefalexine, dient de toediening van het geneesmiddel te worden gestaakt en de patiënt met de hiervoor in aanmerking komende middelen te worden behandeld.

Pseudomembraneuze colitis kan optreden tijdens gebruik van antibiotica. Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij mensen die diarree ontwikkelen tijdens of tot drie weken na behandeling met deze geneesmiddelen. In dat geval dienen aangepaste maatregelen genomen te worden.

Een langdurige behandeling met cefalexine kan overgroei in de hand werken van niet gevoelige micro-organismen; het is dus van groot belang de toestand van de patiënt voortdurend te volgen. Wanneer zich tijdens de behandeling een superinfectie voordoet, dienen de nodige therapeutische maatregelen te worden getroffen. In dergelijke omstandigheden is nauwgezette bacteriële en klinische controle noodzakelijk, daar de veilige dosering lager kan zijn dan die welke gewoonlijk wordt aanbevolen.

Cefalexine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met sterk verminderde nierfunctie (zie sectie 4.2).

Bij met cefalexine behandelde patiënten kan zich een vals-positieve reactie op glucose in de urine voordoen bij gebruik van koperbevattende reagentia zoals Benedict- of Fehlingoplossingen of kopersulfaattabletten, maar niet bij gebruik van indicatorpapier op enzymbasis.

De resultaten van dierstudies zouden erop wijzen dat het gelijktijdig gebruik van lisdiuretica het risico op niertoxiciteit kan verhogen. Bijgevolg moet men voorzichtig zijn als men dergelijke associaties gebruikt (zie sectie 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De resultaten van dierstudies suggereren dat het gelijktijdig gebruik van lisdiuretica het risico op niertoxiciteit kan verhogen.

Het gelijktijdig gebruik van cefalosporines en aminosiden kan de niertoxiciteit van deze laatste doen toenemen, bijgevolg moet men voorzichtig zijn als dergelijke associaties gebruikt worden.

Cefalexine kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva negatief beïnvloeden. Het wordt aangeraden om aanvullende niet-hormonale anticonceptieve maatregelen te nemen gedurende de behandeling met cefalexine en de maand erop volgend.

De gelijktijdige inname van bacteriostatische antibiotica kan de werking van de bèta-lactams verstoren.

De cefalosporines kunnen de werking van de coumarine anticoagulantia potentiëren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cefalexine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek toont geen directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Keforal wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt aanbevolen anticonceptie te gebruiken.

Borstvoeding

Cefalexine wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van cefalexine aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van cefalexine op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van cefalexine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel. Website: www.fagg.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij het gebruik van Keforal. Voor de frequentie van iedere bijwerking is de volgende categorie-indeling gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: moniliasis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak : eosinofilie

Soms: neutropenie

Zelden: agranulocytose, hemolytische anemie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties

Zelden: anafylactische reactie, serumziekte (of op serumziekte gelijkende reacties, erythema multiforme in combinatie met arthralgie/arthritis en koorts)

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaapstoornissen

Zelden: hoofdpijn, geïrriteerd voelen, verwardheid, pyrexie, duizelingen

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: braken, diarree, dyspepsie, constipatie/obstipatie, nausea, buikpijn misselijkheid

Zelden: pseudomembraneuze colitis

Lever- en galaandoeningen

Soms: lichte verhoging van AST en ALT

Zelden: cholestatische geelzucht

Zeer zelden: voorbijgaande hepatitis, cholestatische icterus

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: huiduitslag, erythema

Zelden: urticaria, pruritis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, angio- oedeem

Skeletstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: arthralgie, arthritis

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: hematurie, reversibele interstitiële nefritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: candidiasis vaginalis, vaginale infectie – vaginale afscheiding of genitale en anale jeuk

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: vermoeidheid

Onderzoeken

Soms: afwijkende nierfunctietesten

Zeer zelden: positieve directe Coombs-reactie

4.9 Overdosering

Tot de symptomen van overdosering behoren onder meer misselijkheid, overgeven, epigastrische klachten, diarree en hematurie. Verwittig onmiddellijk uw geneesheer of contacteer het Antigifcentrum (070/245 245).

In het geval van een ernstige overdosering wordt algemene ondersteunende zorg aanbevolen, inclusief een zorgvuldige klinische bewaking en laboratoriumonderzoek van bloed-, nier- en leverfuncties en stollingsstatus totdat de patiënt stabiel is. Van gedwongen diurese, peritoneale dialyse, hemodialyse of koolstof-hemoperfusie is niet vastgesteld dat dit bij een overdosering cefalexine een gunstig effect heeft. Het is uiterst onwaarschijnlijk dat een van deze procedures geïndiceerd is.

Tenzij 5 tot 10 maal de normale dagelijkse dosis is ingenomen zou decontaminatie van het maag-darm kanaal door toediening van geactiveerde houtskool niet noodzakelijk hoeven zijn.

Er zijn rapporten van hematurie, zonder gestoorde nierfunctie, bij kinderen die per ongeluk op een dag meer dan 3,5 g cefalexine hebben ingenomen. De behandeling is ondersteunend (vocht) en er zijn geen sequelae gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bèta-lactam antibiotica, eerste generatie cefalosporinen, ATC code: J01DB01.

Werkingsmechanisme

Alle cefalosporines (bèta-lactam antibiotica) inhiberen de celwandproductie en zijn selectieve inhibitoren van de peptidoglycansynthese. De eerste stap van het werkingsmechanisme is de binding van het geneesmiddel aan celreceptoren (penicilline bindende eiwitten). Na deze binding wordt de transpeptidase reactie belemmerd en daardoor wordt de synthese van peptidoglycan geblokkeerd. Dit proces leidt tot de lysis van de bacterie.

Resistentiemechanismen

De bèta-lactam antibiotica bevatten een zgn. bèta-lactamring die essentieel is voor de antimicrobiële werking. Door opensplitsing aan deze ring, verliest het antibioticum zijn werking. Verschillende bacteriën bezitten echter enzymen (bèta-lactamases) die deze ringopening bewerkstelligen, waardoor zij resistent worden tegen deze soort antibiotica.

Zoals bij alle cefalosporinen en andere bèta-lactam antibiotica, verschillen resistentiemechanismen die verworven zijn, per groep bacteriën en omvatten: veranderingen in de aangrijpingspunten (penicilline-bindende eiwitten, PBP's), enzymatische afbraak door bèta-lactamases en een veranderde toegang tot het aangrijpingspunt. Er bestaat kruisresistentie tussen cefalosporinen en penicillinen. Gram-negatieve micro-organismen die induceerbare chromosoom-gebonden bèta-lactamases bevatten, zoals *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* en *Providentia spp* moeten als resistent beschouwd worden voor cefalexine ondanks *in vitro* gevoeligheid.

Breekpunten

De pathogenen relevant voor de indicaties zijn beperkt tot de bèta-hemolytische streptokokken van groep A (faryngitis) en de viridans streptokokken (profylaxe van bacteriële endocarditis). De gevoeligheid van de pathogenen is volgens EUCAST vastgesteld op:

- bèta-hemolytische streptokokken van groep A: de gevoeligheid voor bèta-lactams is afgeleid van de gevoeligheid voor penicilline
- viridans streptokokken: de gevoeligheid voor cefalexine is beperkt

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cefalexine is stabiel in zuur milieu en dient buiten de maaltijden te worden ingenomen. Het wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Doses van 250 mg, 500 mg en 1000 mg, geven 1 uur na het innemen gemiddelde pieken van 9, 18, resp. 32 µg/ml in het bloed. Deze cijfers werden verkregen bij nuchtere personen; na gebruik van voedsel is de absorptie vertraagd en zijn de bloedspiegels dan ook lager. 6 uur na het innemen zijn nog meetbare concentraties van het antibioticum in het bloed aanwezig.

Verdeling

Het verdelingsvolume na orale toediening bedraagt ongeveer 16 ± 1.3 l per 1.73 m². De plasma-eiwitbinding bedraagt 13 – 19 %. Er is vrijwel geen penetratie in de liquor. Cefalexine werd aangetoond in de gal. De gehalten in het kamerwater bedragen 10 – 15 % van die in het bloed.

Biotransformatie

Cefalexine wordt niet gemetaboliseerd.

Excretie

De serumhalfwaardetijd bedraagt ongeveer 1 uur. Meer dan 90% van het antibioticum wordt in werkzame vorm uitgescheiden in de urine, binnen de eerste 8 uren na de orale toediening. Tijdens deze periode bedragen de hoogste concentraties in de urine ongeveer 1000, 2200 en 5000 µg/ml na doses van respectievelijk 250 mg, 500 mg en 1000 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de gegevens elders in de samenvatting van de productkenmerken, zijn er geen aanvullende preklinische gegevens van belang voor de voorschrijvend arts.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Tabletkern: povidon K-90 (E1201), natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat (E470b).
- Filmomhulling: glycerine, hydroxypropylmethylcellulose (E464), talk (E553b), titaandioxide (E171), methylcellulose (E461), geel en rood ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Keforal is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten. De tabletten zijn per 8 respectievelijk 10 filmomhulde tabletten verpakt in een PVC/Al blisterverpakking.

Keforal wordt toegediend via de orale weg. Er zijn 2 verpakkingen beschikbaar: 16 tabletten of een kliniekverpakking van 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eurocept BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE085154

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 Maart 1973

Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

2 februari 2015

Goedkeuringsdatum: 02/2015