

# **NOTICE SCIENTIFIQUE**

## **DENOMINATION**

**KEFZOL®**

(Céfazoline sodique stérile)

## **COMPOSITION**

### **\* KEFZOL 1g:**

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

Solvens:

Lidocaini hydrochloridum anhydricum 15mg - Aqua ad injectabilia ad 3ml (ampulla una).

Lidocaini hydrochloridum anhydricum 20mg - Aqua ad injectabilia ad 4ml (ampulla una).

### **\* KEFZOL 2g:**

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

## **FORMES ET VOIES D'ADMINISTRATION:**

Ampoules contenant 1g et flacon de 2g de céfazoline sodique stérile, destinés à l'administration parentérale.

## **PROPRIETES**

KEFZOL (céfazoline sodique stérile) est un antibiotique semi-synthétique de la famille des bêta-lactamines, classés parmi les céphalosporines dites de première génération, destiné à l'administration parentérale.

La céfazoline sodique est le sel de sodium de l'acide 3- (5-méthyl 1,3,4-thiadiazole-2-yl)-thio)méthyl)-7- (2-(1H-tétrazole -1-yl)acetamido)- 3-cephem 4-carboxylique.

Sa teneur en sodium est de 48,3mg (2,1mEq) par gramme de produit.

**\* Microbiologie**

Les tests in vitro montrent que l'action bactéricide des céphalosporines résulte de l'inhibition qu'elles exercent sur la synthèse de la paroi bactérienne. KEFZOL est généralement actif in vitro et en clinique sur les germes suivants:

	NCCLS Break points*	CMI <sub>50</sub> /CMI <sub>90</sub> µg / ml
Gram Positif	S I R	
Staph aureus Methicillin / oxacillin susceptible	≤8 16 ≥32	≤2 / 4
Staph epidermidis (methicillin susceptible) Staph, coagulase negatif (methicillin susceptible)	≤8 16 ≥32	≤2 / ≤2
Strep Group D		
Gram Negatif		
E. coli	≤8 16 ≥32	≤2 / 16
Proteus mirabilis Proteus species	≤8 16 ≥32	4 / >16

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

Breakpoints

Sont aussi sensibles :

S I R

- Streptococcus pyogenes : ≤0.5 1 ≥2
- Streptococcus pneumoniae : ≤0.5 1 ≥2

Les souches de *Streptococcus pneumoniae* pénicilline résistantes ont généralement une résistance croisée avec les bêta-lactamines.

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

Certaines souches d'une catégorie mentionnée dans ce tableau peuvent être plus ou moins sensibles qu'indiqué. Un test de sensibilité est toujours recommandé excepté bien sûr pour les bactéries dont on est sûr que la céfazoline n'est pas un antibiotique utilisable

Les staphylocoques résistants à la méthicilline sont uniformément résistants aux céphalosporines de première génération comme aux pénicillines résistantes aux pénicillinases.

Une résistance croisée s'observe entre les diverses céphalosporines de première génération.

#### \* Pharmacologie humaine

Le tableau suivant montre les concentrations sériques de céfazoline et la durée de l'action de ce produit après une administration intramusculaire.

#### Concentrations sériques après administration intramusculaire (µg/ml)

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

(\*): moyenne de deux études.

Les études de pharmacologie clinique indiquent que le KEFZOL atteint chez les patients hospitalisés porteurs d'infections bactériennes des pics sériques moyens qui avoisinent ceux relevés chez des volontaires bien portants.

L'administration en perfusion intraveineuse continue à des volontaires bien portants, d'abord de doses de KEFZOL de 3,5mg/kg pendant une heure (soit environ 250mg), puis de doses de 1,5mg/kg au cours des deux heures suivantes

(soit environ 100mg) a permis d'obtenir des taux sériques réguliers d'environ 28µg/ml de céfazoline au cours de la troisième heure.

Le tableau suivant montre la concentration sérique moyenne de la céfazoline après une injection intraveineuse d'une dose unique de 1g.

La demi-vie était de 1,4 heure (en moyenne).

**Concentrations sériques après administration de 1g par voie intraveineuse (µg/ml)**

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

Au cours d'études avec témoins réalisées chez des volontaires adultes bien portants, auxquels on a administré des doses de 1g quatre fois par jour pendant 10 jours, aucune modification significative imputable au KEFZOL n'a été enregistrée pour la formule sanguine complète, la transaminase sérique glutamique oxalacétique, la transaminase sérique glutamique pyruvique, la bilirubine, les phosphatases alcalines, l'azote uréique sanguin, la créatinine et les examens urinaires.

KEFZOL est éliminé dans l'urine sous forme biologiquement active, essentiellement par filtration glomérulaire et à un degré moindre par sécrétion tubulaire. 56 à 89% d'une dose intramusculaire de 500mg sont excrétés dans les 6 premières heures, et 80 à près de 100% dans les 24 heures.

Après administration intramusculaire de doses de 500mg et 1g de KEFZOL, des pics urinaires de plus de 1000µg/ml et de 4000µg/ml ont été respectivement obtenus.

Le taux de liaison aux protéines sériques est d'environ 80%.

Chez des patients soumis à dialyse péritonéale (2 litres/heure), les taux sériques moyens de céfazoline furent d'environ 10 et 30µg/ml après 24 heures d'instillation d'une solution contenant respectivement 50mg/litre et 150mg/litre. Les pics sériques moyens furent les suivants:

-29µg/ml (13-44µg/ml) avec une solution à 50mg/l (3 patients)

-72µg/ml (26-142µg/ml) avec une solution à 150mg/l (6 patients)

L'administration intrapéritonéale de céfazoline est généralement bien tolérée.

En administrant la céfazoline à des patients ne présentant pas d'obstruction des voies biliaires, des concentrations élevées, dépassant largement les taux sériques, sont atteintes dans la paroi vésiculaire ainsi que dans la bile.

En présence d'obstruction cependant, la concentration de l'antibiotique dans la bile est notablement moindre que la concentration sérique.

La céfazoline traverse rapidement la membrane synoviale enflammée et la concentration atteinte par l'antibiotique dans l'articulation est comparable à celle mesurée dans le sérum.

La céfazoline traverse rapidement la barrière placentaire vers le sang du cordon et le liquide amniotique. De très faibles concentrations de céfazoline sont retrouvées dans le lait maternel.

Le passage de la céfazoline dans le liquide céphalo-rachidien est négligeable.

#### **\* Etude de la sensibilité**

Ce sont les méthodes quantitatives par mesure des zones d'inhibition qui donnent les estimations les plus précises de la sensibilité bactérienne. Si l'on utilise la méthode des disques, il est recommandé d'employer un disque de 30µg.

L'interprétation se fait par corrélation entre le diamètre de la zone d'inhibition autour du disque et les valeurs de concentrations minimales inhibitrices du KEFZOL.

Une zone d'inhibition de 18mm de diamètre indique que le germe est sensible à la céfazoline.

Des zones d'inhibition de 14mm ou moins indiquent la résistance.

Si l'on utilise les techniques de dilution, un isolat bactérien peut être considéré comme sensible si la CMI à la céfazoline n'est pas supérieure à 16µg/ml. Il sera considéré comme résistant si la C.M.I. est supérieure ou égale à 32µg/ml.

#### **INDICATIONS**

KEFZOL est indiqué dans le traitement des infections graves suivantes, provoquées par des souches sensibles des micro-organismes mentionnés ci-avant.

## \* Infections des voies respiratoires

N.B.: La pénicilline G injectable est considérée comme le médicament de choix pour le traitement et la prévention des infections streptococciques, y compris la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu secondaire à ces infections. Le KEFZOL est efficace dans les infections streptococciques du rhinopharynx; toutefois, les données manquent à l'heure actuelle qui permettraient d'établir l'efficacité du KEFZOL dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu secondaire à ces infections.

- \* Infections des voies génito-urinaires;
- \* Infections de la peau et tissus mous;
- \* Infections des voies biliaires;
- \* Infections des os et des articulations;
- \* Septicémie;
- \* Endocardite.

Le KEFZOL, comme les autres céphalosporines de 1ère génération, n'est pas indiqué en cas d'infection du système nerveux central.

## \* Administration préventive en chirurgie:

L'administration préventive de KEFZOL (préopératoire, périopératoire et postopératoire) peut réduire l'incidence de certaines infections postopératoires chez les patients subissant des interventions chirurgicales classifiées comme contaminées ou potentiellement contaminées (p.ex. hystérectomie vaginale, cholécystectomie chez les patients à haut risque tels ceux âgés de plus de 70 ans ayant une cholécystite aiguë, un ictère obstructif ou des lithiases biliaires).

L'administration périopératoire de KEFZOL peut aussi être efficace chez les patients pour lesquels une infection postopératoire au site de l'intervention représente un risque grave (ex. chirurgie cardiaque et orthopédique).

L'administration préventive de KEFZOL devrait normalement être interrompue 24 heures après l'intervention. En cas d'intervention suite à laquelle la survenue d'une infection serait particulièrement grave (comme p.ex. en cas de chirurgie cardiaque ou orthopédique), l'administration du KEFZOL pourrait se prolonger 3 jours au-delà de l'intervention.

En cas de signes d'infection, les prélèvements adéquats devraient être mis en culture de manière à permettre l'identification du pathogène et l'instauration de la thérapie adéquate. Se référer au chapitre "Posologie et Mode d'emploi".

## **CONTRE-INDICATION**

KEFZOL est contre-indiqué chez les patients allergiques aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

L'administration d'une céphalosporine parentérale est habituellement contre-indiquée chez les patients ayant présenté un choc anaphylactique ou une réaction immédiate de type urticaire après injection de pénicilline.

L'allergie à la lidocaïne est une contre-indication à l'administration de préparations qui en contiennent.

## **EFFETS INDESIRABLES**

Les effets indésirables suivants ont été observés:

### **\* Hypersensibilité**

Des cas de fièvre médicamenteuse, de rash cutané, et d'éosinophilie se sont produits.

Des allergies immédiates peuvent se produire et se manifester par un choc anaphylactique ou un oedème de Quincke.

### **\* Sang**

Des cas de neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, et de tests de Coombs positifs directs ou indirects ont été observés.

### **\* Foie**

Des augmentations passagères des SGOT, SGPT et des phosphatases alcalines ont été observées sans qu'il n'y ait de signe clinique d'atteinte hépatique.

Des rares cas d'hépatites transitoires et des hépatites cholestatiques ont été rapportés.

### **\* Rein**

On a rapporté de rares cas de néphrite interstitielle et d'autres altérations rénales. Des augmentations passagères de l'azote uréique sanguin (BUN) ont été observées sans signes d'atteinte rénale.

### **\* Gastro-intestinaux**

Des douleurs épigastriques et des crampes abdominales ont été rapportées.

Comme avec tous les antibiotiques à large spectre, des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent apparaître soit pendant soit après le traitement. Les cas de nausées et vomissements sont rares. Des cas d'anorexie, diarrhée et de candidiase orale (muguet) ont été rapportés.

### **\* Système nerveux central**

Des convulsions ont été occasionnellement rapportées particulièrement après administration de doses élevées à des patients avec une insuffisance rénale marquée.

### **\* Autres**

Une douleur à l'injection intramusculaire, parfois avec induration, se produit rarement.

De la phlébite au site d'injection intraveineux a été notée.

Des cas de prurit vulvaire ont été rapportés: lors d'usage prolongé d'antibiotiques des vaginites peuvent en effet se développer par déséquilibre de la flore commensale.

Les effets indésirables de la lidocaïne sont:

- de l'hypersensibilité
- une toxicité du SNC (nervosité, vertiges, somnolence, convulsions, ...)
- une toxicité cardiovasculaire (hypotension, bradycardie, ...)

### **PRECAUTIONS PARTICULIERES**

**Si le solvant utilisé contient du chlorhydrate de lidocaïne, KEFZOL ne peut être administré par voie intraveineuse.**

**Si un anesthésique local tel que la lidocaïne est ajouté au solvant, les injections doivent être faites lentement et avec une aspiration initiale afin de réduire le risque d'injection intravasculaire de l'anesthésique local . Le chlorhydrate de lidocaïne doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité aux médicaments.**

Avant d'instaurer un traitement à la céfazoline, il est recommandé de déterminer



si le patient a précédemment manifesté des réactions allergiques aux céphalosporines, pénicillines ou autres médicaments.

KEFZOL sera administré avec prudence aux patients allergiques à la pénicilline. L'existence d'allergie croisée partielle entre pénicilline et céphalosporine a été démontrée. Quelques cas de réactions sévères à ces deux produits, dont des chocs anaphylactiques, ont été signalés.

Tout malade ayant présenté une forme quelconque d'allergie, particulièrement médicamenteuse, ne doit recevoir d'antibiotiques qu'avec précaution et seulement en cas de nécessité absolue. Le KEFZOL ne fera pas exception.

Il est conseillé de suivre les malades de près afin de détecter tout effet secondaire ou toute manifestation inhabituelle d'idiosyncrasie médicamenteuse. Si une réaction allergique au KEFZOL survient, il y a lieu d'arrêter l'administration du produit et de recourir aux thérapeutiques usuelles: adrénaline, autres amines pressives, antihistaminiques ou corticostéroïdes.

Les effets indésirables associés à l'utilisation du chlorhydrate de lidocaïne sont de nature systémique et s'étendent au système nerveux central et au système cardiovasculaire. Le traitement consiste à assurer une perméabilité des voies respiratoires et à assister la ventilation.

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été observés avec pratiquement tous les antibiotiques à large spectre, y compris les macrolides, les pénicillines semi-synthétiques et les céphalosporines.

Il est donc important de considérer ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée associée à un traitement antibiotique. La sévérité de telles colites peut varier de légère à menaçant le pronostic vital. Les cas de sévérité légère se résorbent généralement à l'arrêt du traitement. Dans les autres cas, les mesures appropriées devront être prises.

La sécurité d'emploi chez les prématurés et nouveau-nés de moins d'un mois n'a pas été établie.

L'utilisation prolongée de céfazoline peut entraîner la prolifération de germes non sensibles. Une surveillance minutieuse du malade est donc essentielle. En cas de surinfection au cours du traitement, il y a lieu de prendre des mesures appropriées.

Quand KEFZOL est administré à des patients présentant une diminution de la diurèse consécutive à une altération de la fonction rénale, il convient de diminuer la posologie journalière (voir rubrique posologie et mode d'emploi).

Les résultats d'études expérimentales chez l'animal suggèrent que l'usage concomitant de diurétiques de l'anse peut accroître le risque de toxicité rénale. De ce fait, il y a lieu de faire preuve de prudence lorsque de telles associations sont utilisées.

Chez les patients soumis à un régime désodé, on tiendra compte du fait que le Kefzol contient 48,3mg de Na par gramme de produit.

Une réaction faussement positive des urines au glucose peut se rencontrer avec les solutions de Benedict ou de Fehling ou avec les comprimés Clinitest®.

Les céphalosporines peuvent être absorbées sur la surface des membranes des globules rouges et interagir avec les anticorps dirigés contre le produit.

Ceci peut entraîner un test de Coombs positif et très rarement une anémie hémolytique. La positivation des tests de Coombs peut aussi se produire chez des nouveaux-nés dont les mères ont reçu des céphalosporines avant l'accouchement. Une réactivité croisée peut se produire avec les pénicillines pour cette réaction.

L'administration intrathécale de céfazoline n'est pas une voie d'administration reconnue. Il y a eu des rapports sévères de toxicité neurologique, incluant des convulsions, lorsque la céfazoline était administrée par cette voie.

## **GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

### **\* Grossesse**

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas révélé d'altération de la fertilité ou de dommage pour le fœtus.

Il n'y a cependant aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Comme les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'être humain, ce médicament ne devrait être administré pendant la grossesse qu'en cas d'impérative nécessité.

### **\* Allaitement**

Les concentrations de KEFZOL dans le lait maternel sont très faibles. Des concentrations inférieures à 0,9µg/ml ont été retrouvées uniquement dans deux échantillons de lait prélevés après administration de doses de 500mg trois fois par jour pendant 2 jours. Le KEFZOL sera administré avec prudence aux mères qui allaitent.

## **INTERACTIONS**

Administré avec une céphalosporine, le probénécid peut diminuer la sécrétion des tubules rénaux ce qui se traduit par des taux sanguins de céphalosporine plus élevés et plus prolongés.

Une réaction faussement positive des urines au glucose peut se rencontrer à l'emploi de réactifs cuprifères tels le réactif de Benedict, la solution de Fehling ou les comprimés Clinitest ®.

Une positivation directe ou indirecte des tests de Coombs a été décrite. Elle peut aussi se produire chez des nouveaux-nés dont les mères ont été traitées aux céphalosporines avant l'accouchement.

Les résultats d'études expérimentales chez l'animal suggèrent que l'usage concomitant de diurétiques de l'anse (furosémide et acide étacrinique) peut accroître le risque de toxicité rénale. De ce fait, il y a lieu de faire preuve de prudence lorsque de telles associations sont utilisées.

Les céphalosporines peuvent potentialiser l'action des anticoagulants coumariniques.

L'administration concomitante d'antibiotiques bactériostatiques peut entraver l'action des antibiotiques bactéricides dont les bêta-lactamines.

*INCOMPATIBILITES* : Le mélange extemporané avec d'autres antibiotiques y compris les aminoglycosides n'est pas recommandé. Il est toujours conseillé de consulter les manuels de référence lors du mélange de l'antibiotique injectable avec d'autres agents parentéraux.

### **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI**

S'il est fait usage d'une présentation de KEFZOL dont le solvant contient du chlorhydrate de lidocaïne, la préparation ne pourra être injectée que par voie intramusculaire uniquement.
---

La céfazoline ne devrait pas être administrée par voie intrathécale.

#### **\* Administration intramusculaire**

Dissoudre KEFZOL soit avec de l'eau pour préparations injectables, soit avec une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou encore avec une solution de chlorhydrate de lidocaïne à 0,5%. Agiter jusqu'à dissolution.

KEFZOL doit être injecté dans une masse musculaire importante.

Une douleur au niveau de l'injection est rare avec le KEFZOL.

KEFZOL, une fois mis en solution, est stable à la température ambiante pendant 12 heures et pendant 24 heures si on le conserve au réfrigérateur (2°C – 8°C).

### **\* Administration intraveineuse**

KEFZOL peut être administré dilué soit dans le flacon d'infusion principal, soit dans un flacon de perfusion secondaire: 1 g à 2g de KEFZOL solubilisés dans 50 à 100ml d'eau pour préparations injectables peuvent être dilués dans une des solutions à usage intraveineux suivantes:

- Solution de chlorure sodique à 0,9%
- Solution de glucose à 5 ou 10%
- Solution de glucose à 5% dans une solution de Ringer lactique
- Solution de glucose à 5% et de chlorure sodique à 0,9%, 0,45% ou 0,2%.
- Solution de Ringer lactique.
- Solution de Ringer.
- Solution de sucre interverti à 5% ou 10% dans l'eau pour préparations injectables.

KEFZOL ainsi dilué est stable dans ces liquides à usage veineux pendant 12 heures à la température ambiante et pendant 24 heures si on le conserve au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Des solutions de KEFZOL dans de l'eau stérile pour injection, du dextrose à 5% ou une solution à 0,9% de chlorure de sodium se conservent pendant 12 semaines si elles sont congelées immédiatement après reconstitution dans le flacon d'origine et conservées à -20°C. Lorsque l'on réchauffe la solution congelée (max. 37°C) il faut éviter de la porter à haute température une fois qu'elle est complètement dégelée. Une fois dégelées, ces solutions ne peuvent être congelées une deuxième fois.

L'infusion des doses unitaires supérieures à 1g. doit être étalée sur une période de 30 à 60 minutes.

### **\* Injection intraveineuse directe**

KEFZOL doit être préalablement mis en solution à raison de 500mg ou 1g dans un minimum de 10ml d'eau pour préparations injectables. Cette solution doit être injectée lentement, en 3 à 5 minutes, soit immédiatement dans la veine, soit dans le tube d'infusion s'il s'agit de patients déjà sous perfusion d'une des solutions précitées.

### **POSOLOGIE USUELLE CHEZ L'ADULTE**

La posologie est de 250mg toutes les 8 heures à 1,5g toutes les 6 heures en

fonction de la gravité de l'infection et de la sensibilité des germes responsables.

Dans des affections très graves mettant la vie en danger, la posologie journalière peut atteindre 12g.

**\* Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale**

KEFZOL peut être utilisé chez des insuffisants rénaux en réduisant les doses selon les critères suivants:

Clairance de la créatinine sérique	Dose
> 55 ml/min	normale
35 à 54 ml/min	normale/8h
11 à 34 ml/min	demi-dose/12h
< 10 ml/min	demi-dose/18-24h

Ces doses sont des doses d'entretien à administrer après une dose de charge adaptée à la sévérité de l'infection.

**\* Patients soumis à dialyse péritonéale**

La céfazoline a été administrée à des patients soumis à dialyse péritonéale (2 litres/heure) avec instillation d'une solution contenant 50mg/litre et 150mg/litre.

**\* Administration préventive en chirurgie**

L'usage prophylactique périopératoire est destiné à la prévention des infections post-opératoires dans les chirurgies contaminées ou potentiellement contaminées, les doses suivantes sont recommandées :

- a) 1 gr IV ou IM administré 30 à 60 minutes avant le début de l'intervention
- b) Pour des procédures opératoires longues ( $\geq$  à 2 h.), 0.5 à 1 gr IV ou IM en cours de chirurgie (administration à modifier en fonction du temps opératoire)
- c) 0.5 à 1 gr IV ou IM, toutes les 6 à 8 h. pendant les 24h. post-opératoires.

Il est important que:

- 1) la dose pré-opératoire soit donnée juste avant l'initiation de la chirurgie (une demi-heure à 1h), de telle sorte que des taux d'antibiotiques adéquats soient présents dans le sérum et les tissus au moment de l'incision chirurgicale.
- 2) que la céfazoline soit administrée à des intervalles corrects en cours de chirurgie lors d'une probabilité d'exposition à des organismes infectieux de façon à permettre une présence continue de taux suffisants d'antibiotiques.

Dans les chirurgies où l'infection peut être particulièrement dévastatrice (chirurgie à coeur ouvert, prothèse articulaire), l'administration prophylactique de céfazoline peut être prolongée pendant 3 jours après la fin de l'acte opératoire sur décision médicale.

#### **\*Usage chez les nouveaux-nés**

La sécurité chez des enfants prématurés ou chez des enfants d'âge inférieur à 1 mois n'a pas été établie.

#### **\*Posologie usuelle chez les enfants**

Chez les enfants, une dose totale journalière de 25 à 50 mg/kg de poids corporel répartie également en 3 ou 4 administrations, est efficace dans le traitement de la plupart des infections de sévérité légère à modérément sévère. Pour le traitement d'infections sévères, la dose peut être portée à 100mg/kg de poids corporel.

Chez les enfants qui présentent une insuffisance rénale sévère à modérée (clairance de la créatinine de 70-40ml/min), 60% de la posologie journalière normale, administrée en doses fractionnées toutes les 12 heures, devrait être suffisante.

Chez les enfants présentant une altération modérée (clairance de la créatinine de 40-20ml/min), 25% de la posologie journalière normale administrée en doses fractionnées toutes les 12 heures, devrait être suffisante.

Chez les enfants présentant une insuffisance marquée (clairance de la créatinine de 20-5ml/min.) 10% de la posologie journalière normale, administrée toutes les 24 heures, devrait être suffisante.

Toutes ces recommandations posologiques s'appliquent après une dose initiale de charge.

Comme la sécurité d'emploi chez les prématurés et les nourrissons de moins d'un mois n'a pas été établie, il est conseillé de ne pas leur administrer le KEFZOL.

### **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, il convient de prendre toutes mesures de soutien général. Une attention particulière, tant du point de vue clinique que des valeurs de laboratoire, sera apportée aux fonctions rénale, hépatique et hématologique (y compris coagulation) jusqu'à ce que le patient soit stabilisé.

Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent inclure douleur, inflammation et phlébite au site d'injection. L'administration de doses élevées et inadéquates de bêta-lactamines injectables, particulièrement chez l'insuffisant rénal, peut entraîner l'apparition de convulsions. Dans ce cas, le traitement sera immédiatement interrompu et une thérapie anticonvulsivante sera initiée si nécessaire.

L'administration de doses excessivement élevées de céfazoline par voie parentérale peut entraîner de la confusion, des paresthésies et des maux de tête. Des convulsions peuvent se produire avec certaines céphalosporines, particulièrement chez des patients insuffisants rénaux chez qui de l'accumulation peut se produire.

Les anomalies suivantes peuvent être rencontrées: élévation de la créatinine, de l'urée, des enzymes hépatiques et de la bilirubine. Un test de Coombs positif de la thrombocytose, de la thrombocytopenie, de l'eosinophilie, de la leucopénie et de la prolongation du temps de prothrombine.

En cas de surdosage massif, le recours à l'hémodialyse associée à l'hémo perfusion peut être envisagé, en cas d'échec des traitements moins

agressifs. Cependant, aucune donnée relative à ce traitement n'est disponible.

### **CONSERVATION**

Les ampoules de KEFZOL seront conservées à température ambiante, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Se référer à la date limite figurant sur l'emballage sous le sigle "EX:..-.". Les chiffres qui suivent indiquent le mois (1er jour) et l'année à partir desquels le produit sera périmé.

KEFZOL une fois mis en solution dans les liquides intraveineux recommandés (voir rubrique "Posologie et Mode d'emploi") est stable pendant 12 heures à température ambiante ou pendant 24 heures si on le conserve au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Des solutions de KEFZOL dans de l'eau stérile pour injections, du dextrose à 5% ou à 0,9% de chlorure de sodium peuvent être conservées pendant 12 semaines si elles ont été congelées immédiatement après reconstitution dans le flacon d'origine et si elles sont conservées à -20°C.

Si on réchauffe la solution congelée (max. 37°C), il faut éviter de la porter à haute température une fois qu'elle est complètement dégelée. Une fois dégelée la solution ne peut être congelée à nouveau.

### **CONDITIONNEMENTS:**

Boîte de 3 fioles à 1g de céfazoline avec 3 ampoules de solution à 0,5% de chlorhydrate de lidocaïne.

Emballage clinique de 25 fioles à 1g de céfazoline.

Emballage clinique de un flacon à 2g de céfazoline.



**TITULAIRE D'ENREGISTREMENT**

Eurocept BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Pays-Bas

**SITE DE FABRICATION**

Biopharma s.r.l- Ardeatna Km21  
500 Via delle Gerbere  
00040 Santa Palomba ROMA (Italia)

**DELIVRANCE**

Uniquement sur prescription médicale.

Kefzol 1 g : BE092897

Kefzol 2 g : BE106276

Kefzol 1 g + Lidocaine : BE106267

**DERNIERE MISE A JOUR DE LA NOTICE**

Decembre 2011.

Date d'approbation du RCP : 05/2012