

## SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Keforal 500 mg filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Keforal 500 mg filmomhulde tabletten bevat per filmomhulde tablet cefalexinemonohydraat, overeenkomend met 500 mg cefalexine.  
Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten. De filmomhulde tabletten zijn biconvex en langwerpig en zijn aan enerzijds gemerkt met "GP4" en aan andere zijde met een deelstreep.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES**

Cefalexine is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende matig tot ernstige infecties, indien veroorzaakt door voor cefalexine gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1):

- Pharyngitis/tonsillitis
- Buiten het ziekenhuis verkregen pneumonie
- Acute bronchitis
- Ongecompliceerde huid en weke delen infecties
- Cystitis

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

#### **4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING**

Keforal 500 mg filmomhulde tabletten wordt oraal toegediend, bij voorkeur op een lege maag.

**Volwassenen:** de gebruikelijke dosering Keforal 500 mg filmomhulde tabletten bedraagt 1 tot 2 gram per dag, verdeeld in vier gelijke doses elke 6 uur. Bij ernstige infecties kunnen hogere doses nodig zijn. In die gevallen verdient de aanbeveling over te gaan op een parenteraal toe te dienen cefalosporine. De maximale dosering bedraagt 4 gram per dag.

**Kinderen vanaf 12 jaar:** de gebruikelijke dagdosering bedraagt 25 tot 50 mg/ kg, in vier gelijke doses elke 6 uur. Bij ernstige infecties mag de dagdosis tot 100 mg per kg worden verhoogd.

**Patiënten met nierinsufficiëntie:** er kan een "loading dose" van 1 tot 2 g toegediend worden. Een verder doseringsschema moet bepaald worden op geleide van de creatineklaring. Dat interval kan bedragen: 48 uur bij creatineklaring minder dan 5 ml per minuut; 24 uur bij minder dan 15 ml per minuut en 8 – 12 uur bij een creatineklaring tussen de 15 en 50 ml per minuut. Bij personen met een creatineklaring van meer dan 50 ml per minuut is wijziging van het doseringsschema overbodig.

Bij de behandeling van streptokokkeninfecties moet gedurende ten minste 10 dagen een therapeutische dosis cefalexine worden toegediend om acuut gewrichtsreuma of glomerulonefritis te voorkomen.

### **4.3 CONTRA-INDICATIES**

Overgevoeligheid voor cefalosporinen en een van de hulpstoffen in de filmomhulde tabletten.

### **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 op cefalosporinen en penicillinen zijn opgetreden. Cefalosporinen mogen niet worden gebruikt bij patiënten met waarvan bekend is dat ze onmiddellijke overgevoelighedsreacties op cefalosporinen vertonen. In geval van twijfel dient er een arts aanwezig te zijn bij de eerste toediening om mogelijke anafylactische reacties te kunnen behandelen. Derivaten van cefalosporine C mogen slechts zeer voorzichtig toegediend worden aan patiënten die allergisch zijn voor penicilline. Er bestaat kruisallergie tussen penicillinen en cefalosporinen.
- Pseudomembraneuze colitis kan optreden tijdens gebruik van antibiotica. Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree ontwikkelen tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen. In dat geval dienen aangepaste maatregelen genomen te worden.
- Bij het optreden van een allergische reactie ten gevolge van Keforal 500 mg filmomhulde tabletten moet de toediening van het product worden gestaakt en moet de patiënt adequaat worden behandeld.
- Hoewel cefalexine zelden nierfunctiestoornissen veroorzaakt, wordt geadviseerd de nierfunctie na te gaan, vooral bij ernstig zieke patiënten, die maximale doses krijgen toegediend en bij patiënten die tegelijkertijd andere potentieel nefrotoxische middelen krijgen toegediend, zoals aminoglycosiden of krachtige diuretica (b.v. furosemide of etacrynezuur). Bij patiënten met een slechte nierfunctie kunnen hogere en langer aanhoudende antibioticum concentraties voorkomen. In verband daarmee moet de totale dagdosis Keforal 500 mg filmomhulde tabletten worden verminderd volgens het doseringsschema zoals aangegeven in "Dosering en wijze van toediening".
- Lang voortgezette toediening van cefalexine kan overgroei van niet gevoelige micro-organismen met zich meebrengen; het is dus van groot belang de patiënt voortdurend te bewaken. Bij superinfectie in de loop van de behandeling moeten passende maatregelen worden genomen.
- Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met de behandeling met cefalexine. Op het moment van voorschrijven moeten patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van huidreacties en hier nauwlettend op gecontroleerd worden. Als zich tekenen en symptomen voordoen die lijken op deze reacties, dan moet het gebruik van cefalexine onmiddellijk stopgezet worden en moet een alternatieve behandeling overwogen worden. De meeste van deze reacties traden op tijdens de eerste week van de behandeling.

### **4.5 INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE**

- Met Probenecide wordt de uitscheiding door de tubuli vertraagd en worden de cefalexinebloedspiegels aanzienlijk verhoogd.
- De kans op nefrotoxische verschijnselen wordt vergroot door toediening samen met nefrotoxische middelen zoals aminoglycosiden (b.v. gentamicine), polymyxinen, etacrynezuur en furosemide en krachtige diuretica. In dat geval dient de nierfunctie te worden gevolgd.
- Een vals positieve reactie op glucose in de urine kan voorkomen bij gebruik van koperreagentia (Benedict of Fehling-oplossing e.d.) doch niet bij gebruik van tests op enzymbasis (Tes-Tape).
- Coombs testen kunnen gedurende de behandeling met cefalosporinen positief uitvallen. Dit geldt ook voor patiënten die cefalexine toegediend krijgen.

#### 4.6 GEBRUIK BIJ ZWANGERSCHAP EN HET GEVEN VAN BORSTVOEDING

Hoewel er weinig gepubliceerde gegevens zijn over het gebruik van cefalexine in de zwangerschap bij de mens, wijst de ervaring met het gebruik van cefalexine tijdens de zwangerschap tot nu toe niet op teratogene of foetotoxische effecten. Cefalexine passeert de placenta. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid dient te worden betracht met het voorschrijven van Keforal 500 mg filmomhulde tabletten aan zwangere vrouwen.

Cefalexine wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid dient te worden betracht met het voorschrijven van Keforal 500 mg filmomhulde tabletten aan vrouwen die borstvoeding geven.

#### 4.7 BEINVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE GEBRUIKEN

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

*De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij het gebruik van Keforal 500 mg filmomhulde tabletten. Voor de frequentie van iedere bijwerking is de volgende categorie-indeling is gebruikt:*

*zeer vaak      meer dan 10%  
 vaak            10%, of minder, maar meer dan 1 %  
 soms            1%, of minder, maar meer dan 0,1%  
 zelden          0,1%, of minder, maar meer dan 0,01%  
 zeer zelden    0,01%, of minder*

MedDRA Organ Class	Frequentie	Relevante bijwerkingen
<b>Bloed- en het lymfatisch systeem</b>		
	Soms	Eosinofilie, Neutropenie, Thrombocytopenie,
	Zelden	Agranulocytose Hemolytische anemie
<b>Overgevoeligheid</b>		
	Soms	Uitslag, urticaria, angio-oedeem
	Zelden	Erythema multiform, Stevens-Johnson

		syndroom of toxische epidermale necrolysis (Verdwijnen na stopzetting van de behandeling.)
	Zeer zelden	Anafylactische reacties
<b>Algemene aandoeningen</b>		
	Soms	Duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, koorts
<b>Nier</b>		
	Zelden	Reversibele interstitiële nefritis
<b>Zenuwstelsel</b>		
	Zelden	Opwindig, verwarring, waanbeelden, gewrichtspijn en gewrichtsontsteking
<b>Maagdarmstelsel</b>		
	Zeer vaak	Diarree Slechts bij uitzondering is deze ernstig genoeg om de behandeling te staken.
	Soms	Dyspepsie, buikpijn
	Zelden	Nausea, braken, Pseudomembraneuze colitis
<b>Lever- en gal</b>		
	Zelden	Voorbijgaand hepatitis en cholestatische icterus
<b>Huid en onderhuidaandoeningen</b>		
	Soms	Moniliasis
	Zelden	Pruritus anaal en genitaal, Candidiasis vaginalis, Vaginitis, Leucorrhoe
	Niet bekend	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
<b>Gewrichten</b>		
	Zelden	Arthralgie Arthritis

### Onderzoeken

- Een lichte verhoging van de SGOT en SGPT is waargenomen.

### 4.9 OVERDOSERING

Symptomen: de verschijnselen die kunnen optreden na een overdosis cephalexin zijn: misselijkheid, overgeven, epigastrische pijn, diarree of bloed in de urine.

Behandeling: absorptie uit het maagdarmkanaal kan worden verminderd door actieve kool.

Geforceerde diurese, peritoneaal dialyse of hemoperfusie met actieve kook bleken niet nuttig te zijn bij overdosering van cephalexin.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN

Algemene eigenschappen:

**ATC-code: J01DB 01**

Farmacotherapeutische groep:

Cefalexine is een semi-synthetisch, bactericide en breed-spectrum béta-lactam antibioticum en behoort tot de eerste generatie van Cefalosporinen.

#### Werkingsmechanisme

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

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

De minimale remmingsconcentratie (MIC)-breekpunten, vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) voor cefalexine ( $S \leq R >$ ):

Enterobacteriaceae	16/16 (alleen ongecompliceerde urineweginfecties)
Staphylococcus	gevoeligheid is afgeleid van gevoeligheid voor methicilline
Streptococcus A,B,C,G	gevoeligheid wordt afgeleid van gevoeligheid voor benzylpenicilline.

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd verschillen voor de geselecteerde micro-organismen en lokale informatie over resistentie is wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig dient advies van een deskundige te worden ingeroepen, in het bijzonder wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat gebruik van het middel bij op zijn minst sommige typen infecties twijfelachtig is.

<b>Gevoelig</b>
<b><u>Gram positief:</u></b>
<i>Stafylokokken (methicilline gevoelig)</i> <i>Streptococcus pneumoniae (penicilline-gevoelig)</i> <i>B-hemolytische Streptokokken</i>

<p><b><u>Gram negatief</u></b></p> <p><i>Haemophilus Influenzae</i>  <i>Escherichia Coli</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i></p>
<p><b><u>SPECIES WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN</u></b></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p>
<p><b><u>Resistent</u></b></p> <p><i>Enterobacter spp.</i>  <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>  <i>Proteus morgani</i>  <i>Proteus vulgaris</i>  <i>Stafylokokken, methicilline resistent</i>  <i>Streptococcus pneumoniae, penicilline-resistent</i></p>

## 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  $16 \pm 1.3$ , 1 per 1.73 m<sup>2</sup>. 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 acht 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

Geen bijzondere gegevens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Tabletkern: povidon K-90 (E 1201), natriumzetmeelglycolate, magnesiumstearaat (E 470 b).  
Filmomhulling: glycerine, hydroxypropylmethylcellulose (E 464), talk (E 553 B), titaandioxide (E 171), ijzeroxide (E 172) en methylcellulose (E 461).

## **6.2 GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID**

Niet van toepassing.

## **6.3 HOUDBAARHEID**

De houdbaarheid bedraagt 3 jaar.

## **6.4 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ OPSLAG**

Bewaren beneden 25 ° C. Bewaar in de oorspronkelijke verpakking.

## **6.5 AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING**

Een verpakking bevat 20 of 100 filmhulde tabletten. De tabletten zitten verpakt in respectievelijk 2 of 10 PVC/ Al blisters á 10 filmhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 GEBRUIKSAANWIJZING/VERWERKINGSINSTRUCTIES**

Geen bijzonderheden.

## **7. REGISTRATIEHOUDER**

Eurocept International B.V.  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 06325.

## **9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 9 februari 1972

Datum van laatste verlenging: 9 februari 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 26 oktober 2018