1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefazoline Viatris 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Cefazoline Viatris 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cefazoline Viatris 1 g bevat 1 g cefazoline (als natriumcefazoline).
Cefazoline Viatris 2 g bevat 2 g cefazoline (als natriumcefazoline).

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke injectieflacon Cefazoline Viatris 1 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie bevat 48,30 mg natrium.
Elke injectieflacon Cefazoline Viatris 2 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie bevat 96,60 mg natrium.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Wit tot bijna wit poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefazoline Viatris is aangewezen voor de behandeling van de volgende ernstige infecties, die uitgelokt worden door gevoelige stammen van de lager 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. Cefazoline Viatris is efficiënt bij streptokokkeninfecties van de rhinopharynx; toch ontbreken momenteel de gegevens die toelaten om de efficiëntie van Cefazoline Viatris 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.

Bij therapeutisch gebruik dient de gevoeligheid van de kiem te worden bepaald. De behandeling mag ingesteld worden alvorens de resultaten beschikbaar zijn. In geval resultaten aangeven dat de verwekker resistent is, zal een andere geschikte therapie worden ingesteld.

Cefazoline Viatris is net als de andere cefalosporines van de 1ste generatie niet aangewezen in geval van een infectie van het centraal zenuwstelsel.

Preventieve toediening in de chirurgie:
De preventie toediening van Cefazoline Viatris (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 Cefazoline Viatris 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 Cefazoline Viatris 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 Cefazoline Viatris mogen verlengd worden tot 3 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 “Dosering en wijze van toediening”.

Cefazoline dient enkel gebruikt in die gevallen waar een intraveneuze of intramusculaire behandeling noodzakelijk is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is afhankelijk van de gevoeligheid van het micro-organisme en de ernst van de ziekte.

Volwassenen:

- Bij infecties verwekt door zeer gevoelige gram- positieve micro-organismen is de gebruikelijke dosering bij volwassenen 1 tot 2 g/dag in twee of drie gelijke doses.
- Bij infecties verwekt door minder gevoelige gram- positieve verwekkers en de gram-negatieve verwekkers is de gebruikelijke dosering 3 tot 4 g/dag in drie of vier gelijke doses. Cefazoline werd toegediend tot doses van maximaal 6 g/dag bij zeer ernstige infecties, zoals endocarditis.

Bij volwassenen met een gestoorde nierfunctie kan een lagere dosering noodzakelijk zijn om cumulatie te voorkomen. Deze lagere dosering kan op geleide van bloedspiegels worden vastgesteld. Indien dit niet mogelijk is kan de dosering op geleide van BUN en/of creatineklaring vastgesteld worden. Na een startdosis van 500 mg kan men dan volgende richtlijnen gebruiken als leidraad voor de onderhoudsdosering.

Onderhoudstherapie met cefazoline bij patiënten met verminderde nierfunctie.

			Dosis		
Nierfunctie	**BUN (mg%)**	**Creatineklaring (ml / min)**	**Grampositieve infecties**	**Gramnegatieve infecties**	**Serum halfwaardetijd (uren)**
Licht gestoord	20-34	70-40	250-500 mg om de 8 uur	500 mg-1g om de 8 uur	3-5
Matig gestoord	35-49	40-20	125-250 mg om de 12 uur	250-600 mg om de 12 uur	6-12
Ernstig gestoord	50-75	20-5	75-150 mg om de 24 uur	150-400 mg om de 24 uur	15-30

Zie ook rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”.

Peri-operatieve profylaxe
Om een post-operatieve infectie te voorkomen in (mogelijk) besmettelijke operaties, zijn de aanbevolen doseringen:

a) 1 gram intraveneus toegediend, 30 minuten tot 1 uur, voorafgaand aan de start van de operatie.
b) Voor langdurige operaties (2 uur of langer), 500 mg tot 1 gram intraveneus toegediend gedurende de operatie (toediening aanpassen afhankelijk van de duur van de operatie).
c) 500 mg tot 1 gram intraveneus toegediend, iedere 6-8 uur gedurende 24 uur post-operatief.

Het is belangrijk dat (1) de pre-operatieve dosis wordt gegeven kort voor de start van de operatie (30 minuten tot een uur), zodat adequate antibioticum levels worden bereikt in serum en weefsels ten tijde van de eerste chirurgische incisie; en (2) cefazoline, indien nodig, wordt toegediend op gezette tijden gedurende de operatie om – op momenten van hoge blootstelling aan micro-organismen – een voldoende hoog antibiotisch level te halen. De profylaxe met cefazoline dient redelijkerwijs te worden gestopt binnen 24 uur na het einde van de operatie. Bij operaties waarbij het ontstaan van infecties een bijzonder groot gevaar oplevert (open hart operatie of prosthetische arthroplastie) moet de profylaxe met cefazoline worden voortgezet gedurende 3 – 5 dagen na het einde van de operatie.

Pediatrische patiënten:
Bij infecties verwekt door zeer gevoelige gram-positieve micro-organismen is een dosering van 25 tot 50 mg/kg lichaamsgewicht verdeeld over 2 tot 4 doses per dag efficiënt. Bij infecties verwekt door minder gevoelige gram- positieve micro-organismen en door de gram-negatieve verwekkers wordt tot maximaal 100 mg/kg lichaamsgewicht aangeraden in 3 of 4 gelijke doses.

Bij kinderen met een gestoorde nierfunctie kan een lagere dosering noodzakelijk zijn om cumulatie te voorkomen. Deze lagere dosering kan op geleide van bloedspiegels worden vastgesteld. Zo dit niet mogelijk is kan de dosering op geleide van de creatinineklaring vastgesteld worden volgens de volgende richtlijnen.

Bij kinderen met matige stoornis (creatinineklaring van 40-20 ml/min) zal 25% van de normale dagdosis, verdeeld in doses om de 12 uur, voldoende zijn.

Bij kinderen met ernstige stoornis (creatinineklaring 20-5 ml/min) zal 10% van de normale dagdosis, gegeven om de 24 uur, voldoende zijn.

Al deze richtlijnen zijn geldig na een initiële startdosis.
Zie ook rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zuigelingen:
Aangezien de veiligheid voor toepassing bij prematuren en zuigelingen jonger dan een maand niet is vastgesteld, wordt het gebruik van cefazoline bij deze patiënten niet aangeraden. Zie ook rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Richtlijnen voor pediatrische dosering:
1 g flacon aanvullen met 4 ml solvens. Dilutie = 225 mg/ml.

Gewicht in kg	**25 mg/kg/dag over 3 doses**		**25 mg/kg/dag over 4 doses**	
	Dosis in mg om de 8 uur	Volume in ml nodig	Dosis in mg om de 6 uur	Volume in ml nodig
5	42	0,2	31	0,15
10	85	0,4	62	0,3

15	125	0,5	94	0,4
20	167	0,7	125	0,5
25	208	0,9	156	0,7
Gewicht in kg	**50 mg/kg/dag over 3 doses**		**50 mg/kg/dag over 4 doses**	
	Dosis in mg om de 8 uur	Volume in ml nodig	Dosis in mg om de 6 uur	Volume in ml nodig
5	83	0,4	63	0,3
10	166	0,7	125	0,6
15	250	1,1	188	0,8
20	333	1,5	250	1,1
25	417	1,9	313	1,4

Oudere patiënten:
Bij oudere patiënten met een normale nierfunctie is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Duur van de behandeling:
Hangt af van het verloop van de ziekte. Conform het algemene principe van de behandeling met antibiotica, dient de behandeling met cefazoline te worden voortgezet tot de koorts minstens 2 tot 3 dagen verdwenen is of tot wanneer dat het aangetoond is dat de oorzaak bestreden is.

Wijze van toediening

Cefazoline mag zowel intramusculair als intraveneus toegediend worden.

Intramusculaire injectie:
Het poeder oplossen met steriel water voor injectie, 0,9 % natriumchloride voor injectie of een 0,5% lidocaine-oplossing volgens de verdunningstabel die volgt. Goed schudden tot volledige oplossing. De gereconstitueerde oplossing moet helder zijn en mag geen zichtbare deeltjes bevatten.

Cefazoline moet in een grote spiermassa worden ingespoten.

Intraveneuze toediening:
Cefazoline mag direct intraveneus toegediend worden, hetzij in de vorm van een continu infuus of een intermitterend infuus.
De totale dagdosis is dezelfde als voor de intramusculaire toediening.

Het poeder oplossen met steriel water voor injectie of 0,9 % natriumchloride voor injectie volgens de verdunningstabel die volgt, om een primaire oplossing te verkrijgen. Controleren of de gereconstitueerde oplossing helder is en geen zichtbare deeltjes bevat.

Intermitterende en continue infusie:
Cefazoline kan in combinatie met reeds bestaande intraveneuze therapie gegeven worden, ofwel in de primaire fles, ofwel in de secundaire infusiefles.

Verdun de primaire cefazoline oplossing in 50 tot 100 ml water voor injectie of in een van de volgende intraveneuze oplossingen:
- 0,9% natriumchloride oplossing;
- 5% of 10% dextrose in water;
- 5% dextrose in Ringers lactaat;
- Ringers Lactaat;
- Invertsuiker 5% of 10% in water voor injectie;
- Ringers oplossing.

Rechtstreekse intraveneuze injectie:
De primaire cefazoline oplossing verder oplossen in 5 tot 10 ml water voor injectie en langzaam injecteren gedurende drie tot vijf minuten. In geen geval in minder dan 3 minuten injecteren. Dit mag rechtstreeks in de ader gebeuren of in de slang waarmee de patiënt de bovenstaande intraveneuze oplossing krijgt.
N.B. eenmalige doses van meer dan 1 g dienen over dertig tot zestig minuten toegediend te worden.

De oplossing moet voor toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van deeltjes of een abnormale kleur. De oplossing mag alleen worden gebruikt als ze helder is en geen deeltjes bevat.

Verdunningstabel:

Inhoud van de flacon	Bij te voegen oplosmiddel	Gemiddeld verkregen volume	Gemiddelde concentratie
1 g	2,5 ml	3,0 ml	333 mg/ml
2 g	5 ml	6,0 ml	333 mg/ml

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor cefazoline of voor andere cefalosporinen.
- Eerdere ernstige overgevoeligheidsreacties op penicillinen of elk ander type bètalactam antibiotica.
- Voor toediening aan kinderen jonger dan 1 jaar dient cefazoline niet te worden opgelost in een lidocaïne-oplossing.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien het gebruikte solvens lidocaïnechloorhydraat bevat, mag Cefazoline Viatris 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.
Lidocaïnechloorhydraat moet met omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die een overgevoeligheid vertonen voor geneesmiddelen.
Overgevoeligheid
Er zijn gevallen van het Kounis-syndroom gemeld bij patiënten die werden behandeld met cefazoline. Het Kounis-syndroom wordt gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie, die gepaard gaat met verstopping van coronaire slagaders en mogelijk leidt tot een myocardinfarct.

- Alvorens een behandeling met cefazoline aan te vangen, moet men nauwkeurig nagaan of er voordien geen overgevoeligheidsreacties op cefalosporinen en penicillinen zijn opgetreden. Cefalosporinen mogen niet worden gebruikt bij patiënten waarvan bekend is dat ze onmiddellijke overgevoeligheidsreacties 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.
- Er bestaat kruisallergie tussen penicillinen en cefalosporinen.Bij het optreden van een allergische reactie ten gevolge van cefazoline moet de toediening van het product worden gestaakt en moet de patiënt adequaat worden behandeld.
- Hoewel cefazoline 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 (bv. furosemide of etacrynezuur). Bij patiënten met een slechte nierfunctie kunnen hogere en langer aanhoudende antibioticum concentraties voorkomen.
In verband daarmee moet de totale dagdosis cefazoline worden verminderd volgens het doseringsschema zoals aangegeven in rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening. Dit geldt ook voor de patiënten met lage diurese als gevolg van de slechte nierfunctie.

- 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. Zie ook rubriek 4.8 Bijwerkingen.
- Lang voortgezette toediening van cefazoline 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.
- Intrathecale toediening wordt afgeraden. Ernstige intoxicatie van het centraal zenuwstelsel is gemeld na intrathecale toediening van cefazoline, waaronder convulsies.
- Aangezien de veiligheid voor toepassing bij prematuren en zuigelingen jonger dan een maand niet is vastgesteld, wordt het gebruik van cefazoline bij deze patiënten niet aangeraden. Zie ook rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening.
- In uitzonderingsgevallen treden bloedstollingstoornissen op tijdens de behandeling met cefazoline. Risicopatiënten zijn patiënten met risicofactoren die vitamine K- deficiëntie veroorzaken of een invloed hebben op andere stollingsmechanismen (parenterale voeding, onvoldoende voeding, lever- en nierinsufficiëntie, thrombocytopenie). De bloedstolling kan ook verstoord zijn in geval van geassocieerde aandoeningen (bijv. hemofilie, maag- en duodenumulcus) die bloedingen kunnen veroorzaken of verergeren. Derhalve dient bij patiënten met deze aandoeningen de prothrombinetijd te worden gemonitord. Indien deze verlaagd is, is vitamine K- supplementie (10 mg/ week) aangewezen.
- Hypertensie of hartfalen. Bij patiënten met hypertensie of hartfalen moet er rekening worden gehouden met het natriumgehalte in de oplossing voor injectie (48,30 mg per 1 g cefazoline, 96,60 mg per 2 g cefazoline).

Hulpstoffen met bekend effect
Dit geneesmiddel bevat 48,30 mg natrium per gram, overeenkomend met 2,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontraïndiceerde combinaties:
Antibiotica:
Gelijktijdige toediening van bacteriostatische antibiotica kan de werking van cefazoline antagoneren.

Niet aanbevolen combinaties:
Probenecide:
Bij gelijktijdige inname, verlaagt probenecide de renale klaring van cefazoline.

Voorzichtig gebruik:
Vitamine K1:
Sommige cefalosporinen zoals cefamandol, cefazoline en cefotetan kunnen het intrahepatisch metabolisme van vitamine K1 inhiberen en een hypothrombinemie veroorzaken, vooral in geval van gebrek aan vitamine K1. Deze werking kan een verhoging van de doses vitamine K1 noodzaken.

Anticoagulantia:
Cefalosporines kunnen zeer zelden leiden tot bloedstollingstoornissen (zie 4.4). Bij gelijktijdige toepassing met orale anticoagulantia of heparine in hoge doses dienen de stollingsparameters te worden gecontroleerd.

Nefrotoxische stoffen:
De kans op nefrotoxische verschijnselen wordt vergroot door toediening samen met nefrotoxische middelen zoals aminoglycosiden (bv. gentamicine), polymyxinen, etacrynezuur en furosemide en krachtige diuretica. In dat geval dient de nierfunctie te worden gevolgd.

Laboratorium tests:
Coombs testen kunnen gedurende de behandeling met cefalosporinen positief uitvallen. Dit geldt ook voor patiënten die cefazoline toegediend krijgen.

Meting van glucoseconcentraties in de urine bij laboratorium tests met behulp van Benedict reagens of Fehlingsreagens kan vals positieve resultaten opleveren bij patiënten die cefazoline toegediend krijgen. Cefazoline heeft geen invloed op enzymatische metingen van glucose in de urine.

Orale contraceptiva:
Cefazoline kan mogelijk de doeltreffendheid van hormonale contraceptiva nadelig beïnvloeden. Daarom is het aan te raden om supplementaire niet- hormonale contraceptiva te gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:
Ruime ervaring met het gebruik van eerste generatie cefalosporinen tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen voor een schadelijk effect op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van cefazoline tijdens de zwangerschap om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Cefazoline passeert de placenta. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft geen teratogeniteit of andere reproductietoxiciteit aangetoond (zie 5.3).
Uit voorzichtigheid wordt het gebruik van cefazoline tijdens de zwangerschap afgeraden, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding:
Cefazoline wordt in zeer geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doseringen zijn geen effecten op de pasgeborene te verwachten. Cefazoline kan gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid:
In studies op dieren werd geen effect op de vruchtbaarheid geconstateerd.

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

Er werden geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vastgesteld.
Er kunnen echter nog steeds bijwerkingen optreden (zie ook rubriek 4.8), die de rijvaardigheid en het gebruik van machines mogelijks beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij het gebruik van Cefazoline Viatris. Bij het classificeren van de frequenties is de MedDRA conventie gehanteerd:

Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10000, < 1/1000)
Zeer zelden (< 1/10000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	**Frequentie**	**Relevante bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		
	Zelden	Leukocytose, granulocytose, monocytose, lymfocytopenie, basofilie, eosinofilie, granulocytopenie, neutropenie, leukopenie, thrombocytopenie. Deze effecten zijn reversibel.
	Zeer zelden	Stoornissen van de bloedstolling en - met als gevolg daarvan – bloedingen. Risicopatiënten voor deze effecten zijn patiënten met een tekort aan vitamine K of andere factoren die bloedstollingstoornissen kunnen veroorzaken (kunstmatige voeding, onvoldoende voeding, gestoorde lever- en nierfunctie, thrombocytopenie), en patiënten met aandoeningen die bloedingen veroorzaken of verergeren (bijv. hemofilie, maag- en duodenumulcera).
Overgevoeligheid		
	Soms	Exantheem, erytheem, erythema exsudativum multiforme, urticaria, reversibele lokale permeabiliteit van de bloedvaten, slijmvliezen of gewrichten (angioneurotisch oedeem), geneesmiddel- geïnduceerde koorts, interstitiële pneumonie of pneumonitis.
	Zelden	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermaal necrolyse (Lyell's syndroom).
	Zeer zelden	Anale pruritus, genitale pruritis, oedeem in het gelaat, gezwollen tong, zwelling van de larynx met vernauwing van de luchtwegen, verhoogde hartfrequentie, kortademigheid, bloeddrukdaling, anafylactische shock.
Hartaandoeningen		
	Niet bekend	Kounis syndroom
Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Soms	Orale spruw (bij langdurig gebruik).
	Zelden	Monoliasis genitaal, vaginitis, genitale candidiasis.
Lever- en galaandoeningen		
	Zelden	Tijdelijke stijging van serumconcentraties van AST, ALT, gamma- GT, bilirubine en/of LDH en alkalische fosfatase, voorbijgaande hepatitis, voorbijgaande cholestatische icterus.

Zenuwstelselaan-doeningen		
	Soms	Convulsies (bij patiënten met nierfunctiestoornissen, die met onaangepaste hoge doseringen werden behandeld).
	Zelden	Duizeligheid, malaise, vermoeidheid.
Maagdarmstelsel-aandoeningen		
	Zelden	Diarree, misselijkheid, anorexie, braken (deze symptomen verdwijnen vaak tijdens of na de behandeling).
Nier- en urinewegaandoeningen		
	Zelden	Tijdelijke stijging van bloed ureum stikstof (BUN), proteïnurie, interstitiële nefritis, ongedefinieerde nefropathiën, nefrotoxiciteit, meestal bij patiënten die gelijktijdig met andere potentieel nefrotixische geneesmiddelen behandeld worden.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		
	Vaak	Pijn op de plaats van intramusculaire injectie, soms met induratie.
	Soms	Bij intraveneuze toediening kan thrombophlebitis optreden.
Andere bijwerkingen		
	Zelden	Pijn op de borst, pleura-effusie, dyspneu, of respiratoire distress, hoesten, rhinitis, stijging of daling van de bloedglucoseconcentratie.

In geval van ernstige en aanhoudende diarree tijdens af na behandeling met cefazoline dient een arts te worden geraadpleegd; de diarree zou een symptoom kunnen zijn van een ernstige aandoening (pseudomembraneuze colitis) die onmiddellijk moet worden behandeld. De patiënt moet er van weerhouden worden zelfmedicatie te gebruiken die de peristaltiek onderdrukt.
Langdurig gebruik van cefalosporines kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen, vooral *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterokokken* of *Candida*.

Onderzoeken
- Voorbijgaande stijging van SGOT, SGPT, bloedureum en alkalische fosfatase, zonder klinische aanwijzingen voor nier- of leverbeschadigingen.

Gegevens bij dieren hebben aangetoond dat er met cefazoline een potentiële nefrotoxiciteit bestaat. Alhoewel dit niet bij de mens werd bewezen, moet deze mogelijkheid toch overwogen worden vooral bij patiënten die hoge doses toegediend krijgen gedurende langere perioden. Interstitiële nefritis en ongedefinieerde nefropathieën zijn in zeldzame gevallen gemeld. De patiënten waarbij dit optrad, waren ernstig ziek en zij kregen verschillende medicamenten toegediend. De rol van cefazoline in de ontwikkeling van interstitiële nefritis en andere nefropathieën is nog niet vastgesteld.

In zeldzame gevallen zijn bij enkele cefalosporinen gerapporteerd:

Een afgenomen hemoglobinegehalte en/of hematocriet, anemie, agranulocytose, aplastische anemie, pancytopenie en hemolytische anemie.

De volgende gevallen zijn gerapporteerd tijdens behandeling met bepaalde cefalosporinen:

Nachtmerries, vertigo, hyperactiviteit, nervositeit of angst, slapeloosheid, slaperigheid, zwakte, warmteopwellingen, gestoord kleurenzicht, verwardheid en epileptogene activiteit.

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
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Symptomen van overdosering kunnen bestaan uit pijn, ontsteking en flebitis op de plaats van injectie. De parenterale toediening van ongebruikelijk grote doses van cefalosporines kunnen duizeligheid, paresthesiën en hoofdpijn veroorzaken. Na overdosering van sommige cefalosporines kunnen convulsies optreden, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie waar cumulatie kan optreden.
Na een overdosering bestaat de mogelijkheid dat de creatinine-, BUN-, leverenzymen- en bilirubineconcentraties zijn verhoogd en bestaat de kans op een positieve Coombs test, trombocytose, trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie en verlenging van de prothrombinetijd.

Behandeling van overdosis
Indien convulsies optreden dient de toediening van cefazoline direct te worden gestaakt. Anticonvulsieve therapie dient te worden vrijgehouden en de ventilatie en perfusie dienen te worden ondersteund. De vitale functies dienen nauwkeurig te worden bewaakt. Gecombineerde hemodialyse en hemoperfusie kan worden overwogen in geval van ernstige overdosering, in het bijzonder bij patiënten met verminderde nierfunctie, indien de respons bij meer conservatieve therapie uitblijft. Er zijn echter geen gegevens die deze therapie ondersteunen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bèta-lactam antibiotica, eerste generatie van Cefalosporinen, ATC-code: J01DB04

Werkingsmechanisme
Alle cefalosporines (β 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 β 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-lactamasen) 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 van het aangrijpingspunt 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 cefazoline ondanks *in vitro* gevoeligheid.

Gevoeligheidstestbreekpunten
Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor cefazoline interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd verschillen voor de geselecteerde micro-organismen en lokale informatie omtrent 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.
De gevoeligheid van *Staphylococcus* is afgeleid van de gevoeligheid voor methicilline.

GEVOELIGE SPECIES
Gram-positief
Staphylococcus.aureus (meticilline-gevoelig)
Staphylococcus epidermidis (meticilline-gevoelig)
SPECIES WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN GEVEN
Haemophilus Influenzae^{+}
Neisseria gonorrhoeae
Groep A, B, C en G ß– *haemolytic streptococci*
Streptococcus Pneumonia
RESISTENTE ORGANISMEN
Citrobacter spp
Enterobacter spp (Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes)
Morganella morganii
Proteus stuartii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia
Staphylococcus, methicilline
Indol positieve Proteus
Enterobacteriaceae spp (Klebsiella pneumoniae)
Enterobacteriaceae spp (Proteus mirabilis)

Sommige kiemen van een vermelde soort kunnen meer of minder gevoelig zijn voor het product dan is aangegeven voor de meerderheid van deze kiemen. Om deze reden is het aan te bevelen gevoeligheidstesten uit te voeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na toediening van 500 mg i.m. wordt na ongeveer een uur een maximale serumspiegel verkregen van 20-40 µg/ml. Na toediening van 1 g werden maxima van 37-63 µg/ml verkregen. In een studie (bij gezonde volwassenen) m.b.t. de continue intraveneuze infusie met cefazoline in doses van 3,5 mg/kg gedurende een uur (ongeveer 250 mg) gevolgd door 1,5 mg/kg voor de volgende twee uur (ongeveer 100 mg) werd het derde uur een stabiele serumconcentratie van ongeveer 28 µg/ml aangetoond. De volgende tabel toont de gemiddelde serum concentratie van cefazoline na een intraveneuze injectie van een eenmalige dosis van 1 g.

Serumconcentraties na 1 g intraveneus (µg/ml)

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

Distributie
Cefazoline is voor 70% - 86% gebonden aan plasma-eiwitten. Het verdelingsvolume bedraagt circa 11 l/1,73m². Wanneer cefazoline toegediend wordt aan patiënten die geen obstructie van de galwegen vertonen, zijn de galspiegels 90 tot 120 minuten na toediening van cefazoline in het algemeen hoger dan de serumspiegels. Wanneer daarentegen obstructie bestaat, zijn de concentraties van het antibioticum in de gal veel lager dan de serumspiegels. Bij patiënten met niet ontstoken hersenvliezen variëren de concentraties van cefazoline in de liquor cerebrospinalis van 0 tot 0,4 µg/ml na toediening van therapeutische doses. Cefazoline dringt gemakkelijk door de ontstoken membrana synovialis en de concentratie bereikt door het antibioticum in het gewricht is vergelijkbaar met de serumspiegels.

Eliminatie
De serum halfwaardetijd is ongeveer 1 uur 35 minuten. Cefazoline wordt in biologisch actieve vorm in de urine uitgescheiden. Van een intramusculaire dosis van 500 mg wordt 56-89 % in de eerste zes uur uitgescheiden en 80 tot bijna 100 % wordt uitgescheiden binnen de 24 uur. Na intramusculaire toediening van 500 mg en 1 g kunnen urine spiegels worden bereikt van 500 tot 4000 µg/ml.
Cefazoline wordt voornamelijk uit het serum verwijderd door middel van glomerulusfiltratie: de renale klaring bedraagt 65 ml/min/1,73 m².

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cefazoline heeft een lage acute toxiciteit. Niertoxiciteit na herhaalde toediening is waargenomen in konijnen maar niet in ratten of honden.
Cefazoline had geen teratogene of andere reproductie toxische effecten in ratten, muizen en konijnen.
Er zijn geen studies beschikbaar over de mutageniciteit en de carcinogeniteit van cefazoline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Natriumcefazoline is onverenigbaar met volgende producten:
Amikacinedisulfaat, ascorbinezuur, bleomycinesulfaat, calciumgluceptaat, calciumgluconaat, cimetidinehydrochloride, colistinemethaansulfonaat, erythromycinegluceptaat, kanamycinesulfaat, natriumamobarbital, natriumpentobarbital, oxytetracyclinehydrochloride, polymyxine B-sulfaat, tetracyclinehydrochloride.

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.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

Houdbaarheid na reconstitutie/verdunning
Vanuit microbiologisch standpunt dient het product na reconstitutie of verdunning onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van opening, verdunning en reconstitutie plaats heeft in gecontroleerde aseptische omstandigheden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de in-use bewaartijden en –omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De chemische en fysische stabiliteit is bewezen voor
- gereconstitueerde oplossing in water voor injectie: 24 uur bij 25°C en 48 uur bij 2-8°C
- verdunde oplossingen in oplossingen voor infusie (natriumchloride 0,9%, glucose 5%, Ringer-lactaat en Ringer): 24 uur bij 25°C en 96 uur bij 2-8°C

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in glazen injectieflacon.

Cefazoline Viatris 1 g: Dozen met 1, 10, 20, 40, 60, 80 of 100 injectieflacons van 10 ml (type 3 glas met een chlorobutyl stop en aluminium capsule) of van 15 ml (type 3 glas met een chlorobutyl stop bedekt met een polytetrafluorethyleen (PTFE) membraan en aluminium capsule).

Cefazoline Viatris 2 g: Dozen met 1, 10, 20, 40, 60, 80 of 100 injectieflacons van 20 ml (type 1 glas met een chlorobutyl stop en aluminium capsule, of type 3 glas met een chlorobutyl stop bedekt met een polytetrafluorethyleen (PTFE) membraan en aluminium capsule).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie:

Intramusculaire injectie:
Het poeder oplossen met steriel water voor injectie, 0,9 % natriumchloride voor injectie of een 0,5 % lidocaine oplossing volgens de verdunningstabel die volgt. Goed schudden tot

volledige oplossing. De gereconstitueerde oplossing moet helder zijn en mag geen zichtbare deeltjes bevatten.

Cefazoline moet in een grote spiermassa worden ingespoten.

Intraveneuze toediening:
Cefazoline mag direct intraveneus toegediend worden, hetzij in de vorm van een continu infuus of een intermitterend infuus.
De totale dagdosis is dezelfde als voor de intramusculaire toediening.

Het poeder oplossen met steriel water voor injectie of 0,9 % natriumchloride voor injectie volgens de verdunningstabel die volgt, om een primaire oplossing te verkrijgen. Controleren of de gereconstitueerde oplossing helder is en geen zichtbare deeltjes bevat.

Intermitterende en continue infusie:
Cefazoline kan in combinatie met reeds bestaande intraveneuze therapie gegeven worden, ofwel in de primaire fles, ofwel in de secundaire infusiefles.

Verdun de primaire cefazoline oplossing in 50 tot 100 ml water voor injectie of in een van de volgende intraveneuze oplossingen:
- 0,9% natriumchloride oplossing;
- 5% of 10% dextrose in water;
- 5% dextrose in Ringers lactaat;
- Ringers Lactaat;
- Invertsuiker 5% of 10% in water voor injectie;
- Ringers oplossing.

Rechtstreekse intraveneuze injectie:
De primaire cefazoline oplossing verder oplossen in 5 tot 10 ml water voor injectie en langzaam injecteren gedurende drie tot vijf minuten. In geen geval in minder dan 3 minuten injecteren.
Dit mag rechtstreeks in de ader gebeuren of in de slang waarmee de patiënt de bovenstaande intraveneuze oplossing krijgt.
N.B. eenmalige doses van meer dan 1 g dienen over dertig tot zestig minuten toegediend te worden.

Verdunningstabel:

Inhoud van de flacon	Bij te voegen oplosmiddel	Gemiddeld verkregen volume	Gemiddelde concentratie
1 g	2,5 ml	3,0 ml	333 mg/ml
2 g	5 ml	6,0 ml	333 mg/ml

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen:
Voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatris GX
Terhulpsesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Cefazoline Viatris 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie: BE319785
Cefazoline Viatris 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie: BE319794

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/07/2008
Datum van laatste verlenging: 13/02/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2026
Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2026.