

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefazoline Sandoz 1 g poeder voor oplossing voor injectie

Cefazoline Sandoz 2 g poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cefazoline Sandoz 1 g poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 1,048 g natriumcefazoline (equivalent aan 1,0 g cefazoline)

Hulpstof met bekend effect:

Het natriumgehalte van elke injectieflacon is 2,2 mmol (50,6 mg).

Cefazoline Sandoz 2 g poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 2,096 g natriumcefazoline (equivalent aan 2,0 g cefazoline)

Hulpstof met bekend effect:

Het natriumgehalte van elke injectieflacon is 4,4 mmol (101,2 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefazoline is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand (zie rubrieken 4.2 en 4.4) die veroorzaakt worden door voor cefazoline gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1):

- Infecties van de lagere luchtwegen: Een acute bacteriële exacerbatie van chronische bronchitis, longontsteking
- Infecties van de urinewegen: Acute pyelonefritis
- Infecties van de huid en weke delen
- Endocarditis
- Perioperatieve profylaxe: Perioperatieve toediening van cefazoline verlaagt waarschijnlijk de incidentie van postoperatieve infecties bij gecontamineerde of potentieel gecontamineerde chirurgie.
- Behandeling van patiënten met een bacteriëmie die samenhangt, of waarvan gedacht wordt dat deze samenhangt, met een van de hierboven genoemde infecties.

De gevoeligheid van de verwekker moet (indien mogelijk) onderzocht worden, hoewel de behandeling gestart mag worden zonder dat de resultaten beschikbaar zijn.

Er moet passende aandacht gegeven worden aan de officiële richtlijnen (d.w.z. nationale aanbevelingen) over het correcte gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is afhankelijk van de gevoeligheid van de ziekteverwekkers en de ernst van de aandoening.

Volwassenen

De gebruikelijke dosering bij volwassenen wordt in de volgende tabel gegeven:

Type infectie	Dosis	Frequentie	Totale dagdosering
Lichte infecties (veroorzaakt door grampositieve organismen)	500 mg	elke 8 uur	1,5 g
	1 g	elke 12 uur	2 g
Ongecompliceerde urineweginfecties	1 g	elke 12 uur	2 g
Matige tot ernstige infecties (veroorzaakt door gramnegatieve organismen)	1 g	elke 6 tot 8 uur	3 g - 4 g
Levensbedreigende infecties	1 g tot 1,5 g	elke 6 uur	4 g - 6 g

Sporadisch zijn doses van maximaal 12 g toegediend.

Bij volwassen patiënten met nierinsufficiëntie moet het onderstaande doseringsschema worden gevolgd:

Creatinineklaring (ml/min/1,73 m ²)	Serumcreatinine (mg/100 ml)	Totale dagdosering	Doseringsinterval
≥ 55	≤ 1,5	gebruikelijke dosering	ongewijzigd
35-54	1,6-3,0	gebruikelijke dosering	intervallen van ten minste 8 uur
11-34	3,1-4,5	helft van de gebruikelijke dosering	intervallen van 12 uur
≤ 10	≥ 4,6	helft van de gebruikelijke dosering	intervallen van 18-24 uur

Bij patiënten die hemodialyse krijgen hangt het regimeschema af van de dialyseomstandigheden.

Voor perioperatief gebruik ter preventie van infecties hangen de doses af van het type en de duur van de ingreep. De onderstaande doses worden aanbevolen:

30 minuten tot 1 uur voorafgaand aan de operatie wordt een eerste dosis van 1 g tot 2 g i.v. of i.m. toegediend.

Voor langere operaties (2 uur of meer) wordt een volgende dosis van 500 mg tot 1 g i.v. of i.m. intraoperatief toegediend. De dosage en tijd van de doseringen hangen af van het type en de duur van de ingreep.

Postoperatief wordt 500 mg tot 1 g i.v. of i.m. toegediend met intervallen van 6 tot 8 uur gedurende 24 uur.

Indien eventuele infecties waarschijnlijk veel gevaar voor de patiënt zouden opleveren (bijv. na hartoperatie of grote orthopedische ingreep zoals totale heupvervangings), is het raadzaam om postoperatieve dosering voort te zetten gedurende 24 tot maximaal 48 uur.

Oudere patiënten

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor oudere patiënten met een normale nierfunctie.

Pediatrische patiënten (ouder dan 1 maand)

Een totale dagdosering van 25-50 mg/kg lichaamsgewicht verdeeld over 3-4 fracties is effectief bij de meeste lichte tot matige infecties.

Bij ernstige infecties mag de totale dagdosering worden verhoogd tot de maximale aanbevolen dosis van 100 mg/kg lichaamsgewicht.

Richtlijnen voor de dosis bij zuigelingen, peuters en kinderen (aangegeven doseringen zijn slechts een richtlijn)

Lichaamsgewicht	25 mg/kg per dag, in 3 doses		25 mg/kg per dag, in 4 doses	
	doseringen met een interval van ongeveer 8 uur	volume op te trekken bij een concentratie van 125 mg/ml	doseringen met een interval van ongeveer 6 uur	volume op te trekken bij een concentratie van 125 mg/ml
4,5 kg	40 mg	0,35 ml	30 mg	0,25 ml
9,0 kg	75 mg	0,6 ml	55 mg	0,45 ml
13,5 kg	115 mg	0,9 ml	85 mg	0,7 ml
18,0 kg	150 mg	1,2 ml	115 mg	0,9 ml
22,5 kg	190 mg	1,5 ml	140 mg	1,1 ml

Lichaamsgewicht	50 mg/kg per dag, in 3 doses		50 mg/kg per dag, in 4 doses	
	doseringen met een interval van ongeveer 8 uur	volume op te trekken bij een concentratie van 225 mg/ml	doseringen met een interval van ongeveer 6 uur	volume op te trekken bij een concentratie van 225 mg/ml
4,5 kg	75 mg	0,35 ml	55 mg	0,25 ml
9,0 kg	150 mg	0,7 ml	110 mg	0,5 ml
13,5 kg	225 mg	1,0 ml	170 mg	0,75 ml
18,0 kg	300 mg	1,35 ml	225 mg	1,0 ml
22,5 kg	375 mg	1,7 ml	285 mg	1,25 ml

Neonaten: De veiligheid voor toepassing bij neonaten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). **Het gebruik van cefazoline bij pediatrische patiënten jonger dan 1 maand wordt niet aanbevolen.**

Kinderen met nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (ml/min/1,73 m ²)	Dosis cefazoline (mg/kg)	Interval tussen doses (uur)
> 50	7 (tot 500 mg/dosis)	6 tot 8
25-50	7	12
10-25	7	24 tot 36
< 10	7	48 tot 72

Kinderen die hemodialyse ondergaan, krijgen 7 mg/kg lichaamsgewicht bij de start van de behandeling. Aangezien de serumspiegels van cefazoline met 35% tot 65% dalen tijdens de dialyse, wordt een dosis van 3 tot 4 mg/kg lichaamsgewicht toegediend tussen de dialysesessies (dialyse-interval = 72 uur).

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling is afhankelijk van het verloop van de ziekte. Conform de algemene principes van antibioticabehandeling moet cefazoline minstens 2 tot 3 dagen worden voortgezet nadat de koorts is verdwenen of nadat bewijs is geleverd dat de oorzakelijke kiem is uitgeroeid.

Wijze van toediening

De gebruiksklare oplossing kan diep intramusculair toegediend worden of intraveneus.
Zie ook rubriek 6.6.

Intramusculaire toediening

Voor intramusculaire toediening moet het middel opgelost worden in 0,5% lidocaïneoplossing.
Intramusculaire doses (max. 1 g) moeten in een grote spier toegediend worden.
De intramusculaire injectie mag alleen gebruikt worden bij ongecompliceerde infecties.
Oplossen in 0,5% lidocaïneoplossing volgens de volgende verdunningstabel:

Grootte injectieflacon	Hoeveelheid oplosmiddel
500 mg	2 ml
1 g	4 ml

Intraveneuze toediening

Oplossingen voor iv injectie worden bereid door de droge stof op te lossen in water voor injectie of 0,9% natriumchlorideoplossing. Gebruik minstens 4 ml verdunningsmiddel voor elke gram droge stof.

Directe intraveneuze injectie

Tot een dosis van 1 g kan cefazoline worden toegediend door trage iv injectie (3-5 minuten) direct in een ader of via de infuuslijn.

Oplossingen van cefazoline in lidocaïne mogen niet intraveneus worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere cefalosporines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een voorgeschiedenis van eerdere onmiddellijke en/of ernstige overgevoeligheidsreactie op penicilline of een ander soort bètalactamgeneesmiddel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- 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.

- Ernstige huidreacties (*Severe cutaneous adverse reactions* (SCAR's)):

Ernstige huidreacties (SCAR's) waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN: ook bekend als het syndroom van Lyell), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme (EM) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn, zijn postmarketing gerapporteerd in verband met cefazolinebehandeling. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van huidreacties.

Als tekenen en symptomen die wijzen op deze reacties optreden, moet cefazoline onmiddellijk worden stopgezet en moet er een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt SJS, TEN, AGEP of DRESS heeft ontwikkeld door het gebruik van cefazoline, mag de behandeling met cefazoline niet opnieuw worden gestart en moet deze definitief worden gestaakt.

Overgevoeligheidsreacties

- Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een allergische diathese, bronchiaal astma of hooikoorts. Voor de toediening van cefazoline moet worden nagegaan of de patiënt vroeger overgevoelighedsreacties op andere bètalactamantibiotica (penicillines of cefalosporines) heeft vertoond.
- Bij patiënten die allergische reacties ontwikkelen, moet het geneesmiddel worden stopgezet en moet een geschikte symptomatische behandeling worden gestart. Er moet worden gedacht aan de mogelijkheid van kruisallergie met andere cefalosporines en soms met penicillines. Bij een bekende overgevoeligheid voor penicillines moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van kruisallergie voor andere bètalactamantibiotica zoals cefalosporines.
- Ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties (anafylaxie) zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met bètalactamantibiotica (zie rubriek 4.8). De waarschijnlijkheid van optreden van dergelijke reacties is hoger bij individuen met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor bètalactamantibiotica. In het geval van ernstig verminderde nierfunctie met een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 55 ml/min, kan opstapeling van cefazoline worden verwacht; daarom moet de dosering dienovereenkomstig worden verlaagd of de toedieningsinterval worden verlengd (zie rubriek 4.2). Hoewel cefazoline zelden een vermindering van de nierfunctie veroorzaakt, wordt aanbevolen de nierfunctie te controleren, vooral bij ernstig zieke patiënten, die de maximale hoeveelheden krijgen, en bij patiënten die nog andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen krijgen zoals aminoglycosiden of krachtige diuretica (bijv. furosemide).
- Uitzonderlijk kan de bloedstolling verstoord zijn tijdens behandeling met cefazoline. Risicopatiënten zijn patiënten met risicofactoren van vitamine K-deficiëntie of risicofactoren die invloed hebben op andere stollingsmechanismen (parenterale voeding, voedingstekorten, verminderde lever- en nierfunctie, trombocytopenie). De bloedstolling kan ook verstoord zijn in geval van begeleidende aandoeningen (bijv. hemofilie, maag- en duodenumulcus) die bloedingen veroorzaken of verergeren. Daarom moet de Quicktest worden gevolgd bij patiënten met die aandoeningen. Als de waarden verminderd zijn, moet vitamine K (10 mg/week) worden toegediend.

Overmatige groei van niet-gevoelige micro-organismen

Antibiotica-gerelateerde pseudomembraneuze colitis

- Er zijn gevallen gemeld van antibiotica-geassocieerde colitis bij nagenoeg alle antibiotica; de ernst hiervan kan variëren van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Het is daarom belangrijk zich bewust te zijn van deze diagnose bij patiënten die diarree ervaren tijdens of na het gebruik van een antibioticum. In het geval van antibiotica-geassocieerde colitis dient men onmiddellijk te stoppen met cefazoline, een arts te raadplegen en moet een toepasselijke behandeling worden opgestart. Antiperistaltische middelen zijn gecontra-indiceerd in deze situaties. Het gebruik van cefazoline op lange termijn kan leiden tot ongecontroleerde vermeerdering van niet-gevoelige pathogenen. Het is daarom essentieel de patiënt nauwgezet te monitoren. Als tijdens de behandeling een superinfectie optreedt, moet men gepaste maatregelen nemen.

Langdurig gebruik of therapie met een hoge dosering

- Bij langdurig gebruik of behandeling met een hoge dosering wordt regelmatige controle van de functie van orgaansystemen, waaronder de functie van de nieren, de lever en het beenmerg (hematopoëse), aanbevolen. Er zijn verhoogde leverenzymen en veranderingen met betrekking de bloedcellen gemeld (zie rubriek 4.8).
- Bij patiënten met hypertensie en patiënten met hartfalen moet rekening worden gehouden met het natriumgehalte van de oplossingen voor injectie (48 mg per 1 g cefazoline).
- Pediatrische patiënten
Cefazoline mag niet worden gegeven aan premature en pasgeboren kinderen tot de leeftijd van 1 maand omdat er geen gegevens zijn en omdat de veiligheid van gebruik niet is vastgesteld.

Intrathecaal gebruik

Niet voor intrathecaal gebruik. Er zijn na intrathecaal gebruik van cefazoline ernstige intoxicaties (inclusief convulsies) van het centrale zenuwstelsel gemeld.

Cefazoline is niet geschikt voor de behandeling van meningitis vanwege de slechte opname in het hersenvocht.

Laboratoriumtests

Laboratoriumtests voor de bepaling van glucoseconcentraties in de urine kunnen vals-positieve resultaten geven indien gebaseerd op Benedict's oplossing, Fehling's oplossing of Clinitest®-tabletten. Cefazoline heeft echter geen invloed op enzymatische testmethoden.

Zowel de indirecte als de directe Coombs-test kunnen vals-positieve resultaten geven, bijv. bij pasgeborenen van wie de moeders cefalosporines hebben gekregen.

Cefazoline Sandoz bevat natrium

1 g: Dit geneesmiddel bevat 50,6 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

2 g: Dit geneesmiddel bevat 101,2 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,1% 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

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd

Antibiotica

Cefazoline mag niet samen worden gebruikt met antibiotica met een bacteriostatisch werkingsmechanisme (bijv. tetracyclines, sulfonamiden, erytromycine, chlooramfenicol) aangezien in *in-vitro* tests antagonistische effecten werden waargenomen.

Concomitante toediening wordt niet aanbevolen

Probenecide

De renale klaring van cefazoline vermindert als tevens probenecide wordt gegeven.

Voorzorgen

Vitamine K1

Sommige cefalosporines zoals cefamandol, cefazoline en cefotetan kunnen interferentie veroorzaken met het metabolisme van vitamine K1, vooral in geval van vitamine K1-deficiëntie. Dan kunnen vitamine K1-supplementen vereist zijn.

Anticoagulantia

Cefalosporines kunnen zeer zelden leiden tot bloedstollingsstoornissen (zie rubriek 4.4). Als orale anticoagulantia of heparine in hoge dosering concomitant worden gebruikt, moeten de stollingsparameters worden gevolgd.

Nefrotoxische middelen

Een toename van het nefrotoxische potentieel van antibiotica (bijv. aminoglycosiden, colistine, polymyxine B) en diuretica (bijv. furosemide) kan niet worden uitgesloten. De nierparameters moeten zorgvuldig worden gevolgd als dit geneesmiddel gelijktijdig wordt toegediend met cefazoline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van cefazoline tijdens de zwangerschap bij de mens. Daarom mag het tijdens de zwangerschap en vooral tijdens het eerste trimester alleen worden gebruikt na een zorgvuldige evaluatie van de risico-batenverhouding. Cefazoline gaat door de placenta.

Borstvoeding

Cefazoline wordt in lage concentratie uitgescheiden in de moedermelk. Cefazoline kan sensibilisatie, verandering van de darmflora en Candida-infectie veroorzaken bij kinderen die borstvoeding krijgen. In deze gevallen moet de borstvoeding tijdens de behandeling worden gestopt.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter bijwerkingen zijn (bijv. allergische reacties, duizeligheid) die invloed kunnen uitoefenen op uw rijvaardigheid en gebruik van machines (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De betekenis van de vermelde frequenties is als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Systeem/orgaanklas se	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rhinitis		Langdurig of herhaald gebruik kan leiden tot superinfectie of kolonisatie met resistente bacteriën of gisten (orale spruw, moniliase van de vagina)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, eosinofilie, agranulocytose, hemolytische anemie, granulocytose, leukocytose, monocytose, lymfocytopenie, basofilie	Bloedstollingsstoornissen, bloeding*		
Immuunsysteem-aandoeningen	Allergische huidreacties zoals erytheem, urticaria en jeuk	Ernstige overgevoeligheds reacties zoals angio-oedeem en medicamenteuze koorts		Levensbedreigende anafylactische shock **	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperglykemie, hypoglykemie		
Zenuwstelsel-aandoeningen			Duizeligheid		Hoofdpijn, vertigo, paresthesie, agitatie van het centrale zenuwstelsel, myoclonus, convulsies [§]

Hartaandoeningen					Kounis-syndroom
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum-aandoeningen			Pleurale effusie, dyspneu of ademhalingsproblemen, hoesten		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree, nausea, braken, verlies van eetlust, flatulentie, buikpijn				Pseudo-membraneuze colitis ⁺
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash	Erythema multiforme, angio-oedeem	Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson		
Lever- en galaandoeningen		Lichte, voorbijgaande stijging van AST, ALT en alkalische fosfatase	Tijdelijke toename in gamma-GT, bilirubine en/of LDH	Reversibele hepatitis en cholestatische icterus	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Interstitiële nefritis en andere nierziekten [§]		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Flebitis, tromboflebitis	Malaise, vermoeidheid, pijn in de borstkas		

* Patiënten die een risico lopen op dergelijke effecten, zijn patiënten met een tekort aan vitamine K of andere factoren, dat leidt tot stoornissen van de bloedstolling, en patiënten met ziekten die bloedingen kunnen veroorzaken of verergeren.

** waarvoor onmiddellijke intensive care vereist kan zijn.

§ Vooral in geval van overdosering of als de dosering niet werd aangepast bij nierfalen.

In de meeste gevallen zijn de symptomen slechts licht en verdwijnen ze vaak tijdens of na de behandeling.

+ In geval van ernstige en persisterende diarree tijdens of na de behandeling met cefazoline moet een arts worden geraadpleegd omdat dat een symptoom zou kunnen zijn van een ernstige ziekte (pseudomembraneuze colitis) die onmiddellijk moet worden behandeld (bijv. met vancomycine per os 250 mg 4x/d). De patiënten mogen geen automedicatie gebruiken met geneesmiddelen die de peristaltiek remmen.

\$ Meestal bij kritisch zieke patiënten die nog andere geneesmiddelen krijgen.

In het geval van ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na de behandeling met cefazoline dient men een arts te raadplegen, aangezien dit een symptoom kan zijn van een ernstige ziekte (pseudomembraneuze colitis) die onmiddellijk moet worden behandeld. De patiënt dient zelfmedicatie te vermijden met geneesmiddelen met peristaltische remming (zie rubriek 4.4). Langdurig gebruik van een cefalosporine kan leiden tot ongecontroleerde vermeerdering van cefazoline-resistente bacteriën, met name Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas, Enterococci, of Candida.

Studies

Tijdelijke toename van SGOT, SGPT, ureum in bloed en alkalische fosfatase zonder klinisch bewijs van nier- of leverschade. Gegevens uit dierstudies hebben aangetoond dat de kans bestaat op mogelijke nefrotoxiciteit met cefazoline. Hoewel dit bij mensen niet is aangetoond, dient men de mogelijkheid te overwegen, met name bij patiënten die hoge doses toegediend krijgen gedurende langere perioden. In zeldzame gevallen zijn interstitiële nefritis en ongedefinieerde nefropathieën gemeld. De getroffen patiënten werden ernstig ziek en kregen diverse geneesmiddelen toegediend. De rol van cefazoline bij de ontwikkeling van interstitiële nefritis en andere nefropathieën is niet vastgesteld.

In zeldzame gevallen zijn de volgende gemeld:

Verlaagd hemoglobine en/of hematocriet, anemie, aplastische anemie, pancytopenie en hemolytische anemie.

De volgende gevallen zijn gemeld tijdens behandeling met bepaalde cefalosporines:

Nachtmerries, vertigo, hyperactiviteit, nervositeit of angsten, insomnia, slaperigheid, zwakte, opvliegers, verstoring van 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 het 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 van overdosering:

Overdosering kan pijn, ontstekingsreacties en flebitis op de plaats van injectie veroorzaken. Bij parenterale toediening van zeer hoge doses kunnen cefalosporines vertigo, paresthesie, excitatie van het centrale zenuwstelsel, myoclonus en hoofdpijn veroorzaken. Vooral bij patiënten met nierlijden kan een overdosering van cefalosporines convulsies veroorzaken.

Een overdosering kan gepaard gaan met de volgende afwijkingen van laboratoriumtests: stijging van creatinine, ureum, leverenzymen en bilirubine; positieve Coombs test; trombocytose en trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie en verlengde protrombinetijd.

Behandeling van overdosering:

In geval van convulsies moet het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet. Het kan nodig zijn om anticonvulsiva toe te dienen. De vitale lichaamsfuncties en parameters moeten nauwgezet worden gevolgd. In het geval van een zware overdosering, met name bij patiënten met nierschade, kan hemodialyse gecombineerd met hemoperfusie nuttig zijn als de patiënt niet reageert op andere behandelingen. Hiervoor zijn echter geen ondersteunende gegevens beschikbaar. Peritoneale dialyse is niet effectief.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere bètalactamantibiotica, cefalosporines van de eerste generatie

ATC-Code: J01DB04

Werkingsmechanisme:

De bactericide werking van cefazoline is te danken aan remming van de synthese van de bacteriële celwand (tijdens de groeiperiode) veroorzaakt door remming van penicillinebindende proteïnen (PBP's) zoals transpeptidasen.

Relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek:

De bactericide activiteit hangt af van de tijd dat de serumspiegel hoger is dan de minimale remmende concentratie (MIC) ten opzichte van de pathogeen.

Resistentiemechanismen:

Resistentie tegen cefazoline kan worden veroorzaakt door de volgende mechanismen:

- inactivering door β -lactamasen. Cefazoline is zeer stabiel ten aanzien van penicillinasen van grampositieve bacteriën, maar slechts weinig stabiel ten aanzien van veel door plasmiden gecodeerde β -lactamasen, bijv. β -lactamasen met een breed spectrum (ESBL's), en door chromosomen gecodeerde β -lactamasen van het AmpC-type.
- verminderde affiniteit van PBP's voor cefazoline. De verworven resistentie van pneumokokken en andere streptokokken wordt veroorzaakt door veranderingen van al bestaande PBP's als gevolg van een mutatie. Bij meticilline- of oxacillineresistente stafylokokken daarentegen is de resistentie te wijten aan de vorming van een andere PBP die minder affiniteit heeft voor cefazoline.
- onvoldoende penetratie van cefazoline door de buitenste celmembraan van gramnegatieve bacteriën zodat de PBP's onvoldoende worden geremd.
- de aanwezigheid van een transportmechanisme (effluxpompen) dat cefazoline actief uit de cel kan voeren.

Er treedt gedeeltelijke of volledige kruisresistentie op tussen cefazoline en andere penicillines en cefalosporines.

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

MIC (minimale remmende concentratie) interpretatiecriteria voor gevoeligheidstesten zijn vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) voor cefazoline en worden hier vermeld:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

De prevalentie van verworven resistentie van geselecteerde species kan geografisch en mettertijd veranderen en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet het advies van een expert worden gevraagd als de plaatselijke prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het middel minstens bij sommige types van infecties twijfelachtig is.

Vaak gevoelige species
Grampositieve aeroben
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinegevoelige) ^o
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
Gramnegatieve aeroben
<i>Citrobacter koseri</i>
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Grampositieve aeroben
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> (intermediair penicillinegevoelig)
Gramnegatieve aeroben
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Haemophilus influenzae</i>

<i>Klebsiella oxytoca</i> ^{+%}
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
Intrinsiek resistente species
Grampositieve aeroben
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillineresistent)
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> (penicillineresistent)
Gramnegatieve aeroben
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeroben
<i>Bacteroides fragilis</i>
Overige
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Literatuurgegevens, referentiewerken en therapeutische richtlijnen ondersteunen gevoeligheid.

+ In minstens één streek is de frequentie van resistentie > 50%.

⊃ Buiten het ziekenhuis is het percentage resistentie < 10%.

% ESBL-producerende stammen zijn altijd resistent

Andere informatie:

Penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae* zijn kruisresistent tegen cefalosporines zoals cefazoline.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cefazoline wordt parenteraal toegediend. Na i.m. injectie worden de maximale serumconcentraties bereikt na 30 tot 75 minuten.

Serumconcentraties (µg/ml) na intramusculaire toediening

Dosis	30 min	1 uur	2 uur	4 uur	6 uur	8 uur
500 mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3
1 g	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

Serumconcentratie (µg/ml) na intraveneuze toediening van 1 g

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

Cefazoline bindt zich voor ongeveer 65-92% aan plasmaproteïnen. Cefazoline dringt zeer goed in weefsels waaronder skeletspieren, myocardweefsel, botweefsel, gal en galblaasweefsel, endometrium en vaginaal weefsel. Cefazoline gaat door de placentabarrière en wordt ook in de melk uitgescheiden. De diffusie in cerebrospinaal vocht en humor aquaeus is niet voldoende.

Cefazoline wordt niet gemetaboliseerd. De dosis wordt grotendeels door de glomeruli gefilterd en wordt in de urine geëlimineerd in een microbiologisch actieve vorm. Een kleiner gedeelte wordt in de gal geëxcreteerd. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 2 uur; bij patiënten met nierinsufficiëntie kan dat langer zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Herhaalde toediening van cefazoline aan honden en ratten via verschillende routes van injectie gedurende 1 tot 6 maanden had geen significante effecten op biochemische en hematologische parameters. In sommige studies werden tekenen van neurotoxiciteit waargenomen.

Na intramusculaire injectie wordt cefazoline slecht verdragen op de plaats van injectie.

In studies bij konijnen waren de nieren het eindorgaan; dat was niet zo bij ratten en honden.

Cefazoline had geen teratogene activiteit en had geen effect op de algemene voortplantingsfuncties. Er zijn geen studies over de mutageniciteit en het carcinogene potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Cefazoline is niet compatibel met amikacinedisulfaat, natriumamobarbital, ascorbinezuur, bleomycinesulfaat, calciumglucoheptonaat, calciumgluconaat, cimetidinehydrochloride, colistinmethaansulfonaatnatrium, erytromycineglucoheptonaat, kanamycinesulfaat, oxytetracyclinehydrochloride, natriumpentobarbital, polymyxine B-sulfaat en tetracyclinehydrochloride.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie:

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -omstandigheden na reconstitutie onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De bewaartijd en -omstandigheden mogen normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie is uitgevoerd in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor oplossing voor injectie: Bewaren beneden 25 °C, de injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.

Gereconstitueerde oplossing: Bewaren bij 2 - 8 °C, de injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cefazoline Sandoz 1 g poeder voor oplossing voor injectie

Aard

Injectieflacons van 15 ml van kleurloos type III-glas en een gehalogeneerde isobuteen-isopreenrubber stop met aftrekbare krimpsluiting.

Cefazoline Sandoz 2 g poeder voor oplossing voor injectie

Aard

Injectieflacons van 30 ml van kleurloos type III-glas en een gehalogeneerde isobuteen-isopreenrubber stop met aftrekbare krimpsluiting.

Inhoud

Individuele verpakkingen met 1 injectieflacon

Ziekenhuisverpakkingen met 5/10/25/50/100 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Oplossingen voor iv injectie worden bereid door de droge stof op te lossen in water voor injectie of 0,9% natriumchlorideoplossing. Gebruik minstens 4 ml verdunningsmiddel voor elke gram droge stof. Intramusculaire doses moeten in een grote spiermassa worden geïnjecteerd. Voor i.m. toediening moet het geneesmiddel worden opgelost in 0,5% lidocaïneoplossing. Los 500 mg droge stof op in 2 ml verdunningsmiddel en 1 g droge stof in 4 ml verdunningsmiddel.

Gebruik alleen vers bereide, heldere en kleurloze oplossingen. Trek slechts één dosis op.

Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Inspecteer de gereconstitueerde oplossing voor toediening op partikels en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing is helder.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cefazoline Sandoz 1 g poeder voor oplossing voor injectie: BE217271

Cefazoline Sandoz 2 g poeder voor oplossing voor injectie: BE217296

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2000

Datum van laatste verlenging: 13 mei 2011

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 08/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 08/2026