

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefazolin Phagecon 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 2,096 g cefazoline natrium, overeenkomend met 2 g cefazoline.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Cefazolin Phagecon bevat 101,1 mg natrium per flacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit of bijna wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefazolin Phagecon is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige infecties bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand (zie rubrieken 4.2 en 4.4) veroorzaakt door cefazoline-gevoelige pathogenen (zie rubriek 5.1):

- Respiratoire infecties veroorzaakt door *S. pneumoniae*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *S. aureus* (penicillinegevoelig en penicillineresistent) en groep A bèta-hemolytische streptokokken.
- Infecties van de urine- en geslachtsorganen veroorzaakt door *Escherichia coli*, *P. mirabilis* en *Klebsiella* en sommige stammen van *Enterobacter*, en enterokokken.
- Infecties van de huid en zachte weefsels veroorzaakt door *S. aureus* (penicillinegevoelig en penicillineresistent), groep A bèta-hemolytische streptokokken en andere streptokokkenstammen.
- Infecties van de botten en gewrichten veroorzaakt door *S. aureus*.
- Infecties van de galwegen veroorzaakt door *E. coli*, verschillende streptokokkenstammen, *P. mirabilis*, *Klebsiella* en *S. aureus*.
- Endocarditis veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* (penicillinegevoelig en penicillineresistent) en groep A β -hemolytische streptokokken.
- Perioperatieve profylaxe: preoperatieve, intraoperatieve en postoperatieve profylaxe ter vermindering van de incidentie van bepaalde postoperatieve infecties bij patiënten met chirurgische ingrepen die als infectieus of potentieel infectieus zijn ingedeeld.
- Bacteriëmie geassocieerd met, of vermoedelijk geassocieerd met, de bovenstaande infecties.

De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in overweging worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis, de wijze van toediening en het doseringsinterval zijn afhankelijk van de ernst van de infectie, de gevoeligheid van de gedetecteerde pathogenen en de toestand van de patiënt (bv. nierfunctie).

Volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar en ≥ 40 kg lichaamsgewicht):

- Infecties veroorzaakt door gevoelige micro-organismen: 1-2 g cefazoline per dag verdeeld in 2-3 gelijke doses.
- Infecties veroorzaakt door minder gevoelige micro-organismen: 3-4 g cefazoline per dag verdeeld in 3-4 gelijke doses.

Voor ernstige tot levensbedreigende infecties kunnen doses tot 6 tot 12 g per dag worden toegediend in drie of vier gelijke doses (één dosis elke 6 of 8 uur).

Voor perioperatieve profylaxe worden de volgende doseringen aanbevolen voor volwassenen en adolescenten:

- 1 g I.V. of I.M. 30 min tot 1 uur voor het begin van de operatie
- Voor langdurige chirurgische procedures (bv. 2 uur of langer), 0,5 tot 1 g I.V. of I.M. tijdens de operatie (de toediening moet worden aangepast aan de duur van de operatie).
- 0,5 tot 1 g I.V. of I.M. elke 6 tot 8 uur gedurende 24 uur postoperatief, of tot 3 tot 5 dagen voor operaties waarbij infecties een bijzonder risico vormen.

Het is belangrijk dat de preoperatieve dosis ruim vóór het begin van de chirurgische procedure wordt toegediend (30 min tot 1 uur), zodat de juiste antibioticaniveaus in serum en weefsels aanwezig zijn; ook moet Cefazolin Phagecon, indien er een risico van infecties bestaat, met passende tussenpozen tijdens de operatie worden toegediend, zodat de juiste antibioticaniveaus gehandhaafd blijven.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 30 maanden (I.M.):

25 tot 50 mg/kg elke 24 uur (verdeeld in drie of vier gelijke doses).

Voor ernstige infecties kan de totale dagelijkse dosering worden verhoogd tot 100 mg/kg lichaamsgewicht.

Het gebruik van cefazoline bij premature baby's en bij zuigelingen jonger dan één maand wordt niet aanbevolen omdat de veiligheid voor gebruik bij deze patiënten niet is vastgesteld.

Volwassenen met nierfunctiestoornis

Volwassenen met een verminderde nierfunctie hebben mogelijk een lagere dosis nodig om accumulatie te voorkomen. Een dergelijke dosisvermindering kan worden gebaseerd op een bepaling van de bloedspiegel. Als dit niet mogelijk is, kan de dosering worden bepaald op basis van de creatinineklaring.

In geval van verminderde nierfunctie moet een passende aanvangsdosis worden toegediend. De verdere dosering moet worden gebaseerd op de mate van nierfunctiestoornis, de ernst van de infectie en de gevoeligheid van de ziekteverwekker.

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, hangt het behandelingsschema af van de dialyseomstandigheden. Zie ook rubriek 4.4.

Creatinineklaring (ml/min)	Serumcreatinine (mg/100 ml)	Dagelijkse dosis	Doseringsinterval
≥ 55	$\leq 1,5$	Normale dosis	Geen verandering
35-54	1,6-3,0	Normale dosis	Ten minste 8 uur
11-34	3,1-4,5	De helft van de normale dosis	12 uur
≤ 10	$\geq 4,6$	De helft van de normale dosis	18 tot 24 uur

Zuigelingen (ouder dan één maand) en kinderen

Voor matig ernstige infecties is een totale dagelijkse dosis van 25-50 mg/kg lichaamsgewicht, gelijkmatig verdeeld over 3 tot 4 afzonderlijke doses, effectief.

Voor ernstige infecties kan de totale dagelijkse dosering worden verhoogd tot 100 mg/kg lichaamsgewicht.

Kinderen met nierinsufficiëntie

Kinderen (evenals volwassenen) met een verminderde nierfunctie kunnen een lagere dosis nodig hebben om accumulatie te voorkomen. Een dergelijke dosisvermindering kan worden gebaseerd op een bepaling van de bloedspiegel. Indien dit niet mogelijk is, kan de dosis worden bepaald aan de hand van de creatinineklaring volgens onderstaande richtlijnen. In geval van een verminderde nierfunctie moet een passende aanvangsdosis worden toegediend. De verdere dosering moet worden gebaseerd op de mate van nierfunctiestoornis, de ernst van de infectie en de gevoeligheid van de ziekteverwekker.

Creatinineklaring (ml/min)	Serumcreatinine (mg/100 ml)
70-40	60% in 2 gedeeltelijke toedieningen
40-20	25% in 2 gedeeltelijke toedieningen
20-5	10% in 2 gedeeltelijke toedieningen

Premature baby's en zuigelingen jonger dan 1 maand

Omdat de veiligheid van het gebruik bij premature baby's en zuigelingen jonger dan 1 maand niet is vastgesteld, wordt het gebruik van cefazoline bij deze patiënten afgeraden. Zie ook rubriek 4.4.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten met een normale nierfunctie is geen dosisaanpassing nodig.

Wijze van toediening

De bereide oplossing wordt diep intramusculair of intraveneus toegediend.

Er mag niet meer dan 500 mg cefazoline worden gebruikt voor één intramusculaire toediening.

Cefazolin Phagecon voor intramusculaire toediening mag niet intraveneus worden toegediend wanneer een plaatselijk verdovingsmiddel is bijgemengd.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- In geval van allergie voor de antibiotica van de groep cefalosporinen.
- Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bijvoorbeeld ernstige schilfering, zwelling van het gezicht, handen, voeten, lippen, tong of keel, moeite met slikken of ademen) voor andere soorten bètalactamen (penicillines, monobactamen en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een allergische diathese, bronchiale astma of hooikoorts. Alvorens cefazoline te gebruiken, moet worden nagegaan of zich eerder

overgevoelighedsreacties voor andere bètalactamen (penicillines of cefalosporinen) hebben voorgedaan.

Bij patiënten met allergische reacties moet de toediening worden gestaakt en moet een passende symptomatische therapie worden gestart. Er moet aandacht worden besteed aan kruisallergieën voor andere cefalosporinen evenals aan af en toe voorkomende kruisallergieën voor penicillines. In geval van bekende overgevoeligheid voor penicilline moet rekening worden gehouden met kruisallergieën voor andere bètalactamen, bv. cefalosporinen.

Tijdens de toediening van cefazoline kunnen zich in zeldzame gevallen stollingsstoornissen voordoen. Dit kan het geval zijn bij patiënten met risicofactoren die leiden tot vitamine K-deficiëntie of die andere stollingsmechanismen beïnvloeden (parenterale voeding, ondervoeding, verminderde lever- en nierfunctie, trombocytopenie), of in geval van comorbiditeiten (bv. hemofilie, maag- en darmzweren) die bloedingen kunnen veroorzaken of verergeren. Daarom moet in deze gevallen de protrombinetijd worden gecontroleerd, en indien deze afneemt, moet vitamine K (10 mg per week) worden vervangen.

Overmatige groei van niet-gevoelige micro-organismen

Gevalen van met antibiotica geassocieerde colitis, waarvan de ernst mild tot levensbedreigend kan zijn, zijn gemeld voor bijna alle antibiotica (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree krijgen tijdens of na het gebruik van een antibioticum. Indien zich met antibiotica geassocieerde colitis ontwikkelt, moet het gebruik van Cefazolin Phagecon onmiddellijk worden gestaakt, moet een arts worden geraadpleegd en moet een passende behandeling worden gestart. Anti-peristaltische geneesmiddelen zijn in deze setting gecontra-indiceerd.

Bij langdurig gebruik van Cefazolin Phagecon kan overmatige groei van niet-gevoelige ziekteverwekkers optreden. Nauwgezette observatie van de patiënt is daarom essentieel. Indien zich tijdens de behandeling een superinfectie voordoet, moeten passende maatregelen worden genomen.

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie met een glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 55 ml/min zal cefazoline waarschijnlijk accumuleren; daarom moet de dosis dienovereenkomstig worden verlaagd of het doseringsinterval worden verlengd (zie rubriek 4.2).

Vanwege de slechte permeabiliteit van het hersenvocht is cefazoline niet geschikt voor de behandeling van meningitis.

Langdurige of hooggedoseerde therapie

Tijdens langdurige of hooggedoseerde behandeling is regelmatige controle van orgaanfuncties, waaronder de nier-, lever- en hematopoëtische functie, raadzaam. Er zijn gevallen van verhoogde leverenzymen en veranderingen in bloedcellen gemeld (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met hypertensie of hartfalen moet rekening worden gehouden met het natriumgehalte van de oplossing voor injectie.

Cefazoline mag niet worden toegediend aan premature en pasgeboren kinderen jonger dan één maand, aangezien er geen ervaring mee is en de veiligheid van het gebruik niet is vastgesteld.

Laboratoriumtests

Bij laboratoriumtests kan een vals-positieve reactie op glucose in de urine optreden wanneer Benedicts reagens, fehling'sreagens of Clinitest-tabletten worden gebruikt, maar niet wanneer enzymatische detectiemethoden worden gebruikt.

Bij de indirecte en directe Coombs-test kan het resultaat ook vals-positief zijn. Dit kan ook het geval zijn bij pasgeborenen waarvan de moeder vóór de bevalling cefalosporinen heeft gekregen.

Niet voor intrathecaal gebruik. Er zijn gevallen van ernstige intoxicatie van het centrale zenuwstelsel (waaronder convulsies) gemeld na intrathecaal gebruik van cefazoline.

Belangrijke informatie over de hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 101,1 mg natrium per flacon, overeenkomend met 5,055% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium 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 toegediend met antibiotica met bacteriostatische werking (bv. tetracyclinen, sulfonamiden, erytromycine, chlooramfenicol), aangezien bij *in vitro* proeven antagonistische effecten zijn waargenomen.

Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen

Probenecide

De renale klaring van cefazoline wordt verminderd bij gelijktijdige toediening van probenecide.

Voorzorgsmaatregelen

Anticoagulantia

Zeer zelden kunnen cefalosporinen stollingsstoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.4). Indien daarnaast orale anticoagulantia of hoge doses heparine worden toegediend, moet de stollingstoestand worden gecontroleerd.

Nefrotoxische stoffen

Het kan niet worden uitgesloten dat het nefrotoxische effect van antibiotica (bv. aminoglycosiden, colistine, polymyxine B) en diuretica (bv. furosemide) wordt versterkt. Bij gelijktijdige toediening met cefazoline moeten de nierwaarden zorgvuldig worden gecontroleerd.

Vitamine K1

Sommige cefalosporinen zoals cefamandol, cefazoline en cefotetan kunnen het metabolisme van vitamine K1 verstoren, vooral bij vitamine K1-deficiëntie. Daarom kan vervanging van vitamine K1 nodig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tot op heden is er onvoldoende ervaring bij de mens met het gebruik van cefazoline tijdens de zwangerschap. Daarom mag cefazoline tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt na een zorgvuldige beoordeling van de voordelen en de risico's. Dit geldt vooral in het eerste trimester.

Borstvoeding

Cefazoline wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Bij kinderen die borstvoeding krijgen, kunnen sensibilisatie en wijzigingen van de darmflora optreden, evenals *Candida*-infecties. In deze gevallen moeten de kinderen tijdens de behandeling flesvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben geen effecten op de vruchtbaarheid aangetoond.

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

Er zijn geen studies verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Er kunnen echter ongewenste effecten (bv. allergische reacties, duizeligheid) optreden die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken kunnen beïnvloeden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Voor elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende volgorde van ernst. De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt beoordeeld: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaan	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen					Langdurige behandeling of herhaald gebruik kan leiden tot superinfectie of kolonisatie met resistente bacteriën of uitlopende schimmels (spruw in de mond, vaginale spruw)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, eosinofilie, agranulocytose, hemolytische anemie	Stollingsstoornissen, bloedingen*		
Immuunsysteem aandoeningen	Allergische huidreacties zoals erytheem, urticaria en pruritus	Ernstige overgevoelighedsreacties zoals angioneurotisch oedeem en geneesmiddelkoorts		Levensbedreigende anafylactische shock**	
Zenuwstelselaandoeningen					Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, agitatie van het centrale zenuwstelsel, myoclonus, convulsies §

Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken, verlies van eetlust, winderigheid, buikpijn				Pseudomembraneuze colitis +
Lever- en galaandoeningen		Lichte, tijdelijke verhogingen van AST, ALT en alkalische fosfatase		Omkeerbare hepatitis en cholestatische geelzucht	
Nier- en urinewegaandoeningen			Interstitiële nefritis en andere nierziekten		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats toornissen		Flebitis, tromboflebitis			

* Patiënten met risicofactoren die leiden tot een tekort aan vitamine K of die andere stollingsmechanismen beïnvloeden, en patiënten met aandoeningen die bloedingen kunnen veroorzaken of verergeren, lopen een risico.

** waarvoor passende onmiddellijke spoedinterventie vereist kan zijn.

§ vooral bij overdosering of een niet-aangepaste dosering bij nierinsufficiëntie.

In de meeste gevallen zijn de symptomen mild en verdwijnen ze vaak tijdens of na het staken van de behandeling.

+ In geval van ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na de behandeling met cefazoline moet een arts worden geraadpleegd, aangezien dit een teken kan zijn van een ernstige aandoening (pseudomembraneuze colitis) die onmiddellijk moet worden behandeld. De patiënt moet zich onthouden van zelfmedicatie met peristaltiekremmende geneesmiddelen.

\$ meestal bij ernstig zieke patiënten die meerdere geneesmiddelen kregen.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

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

Een overdosis kan pijn, ontsteking en flebitis op de injectieplaats veroorzaken. Toediening van zeer hoge doses parenterale cefalosporinen kan leiden tot duizeligheid, paresthesie, agitatie van

het centrale zenuwstelsel, myoclonus en hoofdpijn. Na een overdosis cefalosporine kunnen convulsies optreden, vooral bij patiënten met een nierziekte.

Een overdosis kan leiden tot de volgende abnormale laboratoriumresultaten: Verhoging van het gehalte creatinine, BUN, leverenzymen en bilirubine, positieve Coombs-test, trombocytose, trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie en verlenging van de protrombinetijd.

Behandeling

Indien zich convulsies voordoen, moet het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt. Behandeling met een anti-epilepticum kan aangewezen zijn. De vitale lichaamsfuncties en de overeenkomstige laboratoriumwaarden moeten zeer zorgvuldig worden gecontroleerd. In geval van ernstige overdosering, vooral bij patiënten met nierschade, kan een combinatie van hemodialyse en hemoperfusie aangewezen zijn indien andere therapieën falen. Er zijn echter geen overeenkomstige ondersteunende gegevens beschikbaar. Peritoneale dialyse is niet effectief.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, eerste generatie cefalosporinen, ATC-code: J01DB04

Cefazoline is een antibioticum uit de familie bètalactamen van de eerste generatie cefalosporinen.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van cefazoline is gebaseerd op een remming van de bacteriële celwandsynthese (in de groeifase) door blokkering van de penicilline-bindende eiwitten (PBP's) zoals transpeptidasen, wat resulteert in een bacteriedodend effect.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De doeltreffendheid hangt in essentie af van de tijd gedurende welke het niveau van de werkzame stof boven de minimaal remmende concentratie (MIC) van de ziekteverwekker ligt.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen cefalosporinen is het gevolg van verschillende mechanismen: productie van β -lactamase, wijziging van penicillinebindende eiwitten en wijziging van de doorlaatbaarheid van de celwand van gramnegatieve bacteriën.

Resistentie tegen cefazoline kan gebaseerd zijn op de volgende mechanismen:

- Inactivatie door β -lactamasen: cefazoline heeft een hoge mate van stabiliteit tegen penicillinasen van grampositieve bacteriën, maar slechts een lage stabiliteit tegen talrijke plasmide-gecodeerde bèta-lactamasen, bijvoorbeeld extended-spectrum bèta-lactamasen (ESBL's) of chromosomaal gecodeerde bèta-lactamasen van het AmpC-type.
- Verminderde affiniteit van PBP's voor cefazoline: verworven resistentie bij pneumokokken en andere streptokokken is het gevolg van modificaties van bestaande PBP's als gevolg van een mutatie. Resistentie bij meticilline (oxacilline)-resistente stafylokokken is echter te wijten aan de synthese van een extra PBP met verminderde affiniteit voor cefazoline.
- Onvoldoende penetratie van cefazoline door de buitenste celwand in gramnegatieve bacteriën kan leiden tot onvoldoende remming van PBP's.
- Effluxpompen kunnen cefazoline actief uit de cel transporteren.

Gedeeltelijke of volledige kruisresistentie bestaat tussen cefazoline en andere cefalosporinen en penicillines.

Gevoeligheidstestbreekpunten

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

Prevalentie van verworven resistentie

Kritische concentraties scheiden gevoelige stammen van gemiddeld gevoelige stammen en laatstgenoemde van resistente stammen:

S ≤ 8 mg/l en R > 32 mg/l

De prevalentie van verworven resistentie kan voor sommige soorten variëren naar gelang van de geografie en de tijd. Daarom is het nuttig informatie te hebben over de prevalentie van lokale resistentie, met name voor de behandeling van ernstige infecties. Deze gegevens kunnen alleen aanwijzingen geven over de waarschijnlijkheid van de gevoeligheid van een bacteriestam voor dit antibioticum.

Prevalentie van verworven resistentie in Duitsland op basis van gegevens van de afgelopen 5 jaar uit nationale resistentie-monitoringprojecten en -studies (per januari 2016):

Vaak gevoelige soorten
<i>Aerobe grampositieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Soorten waarbij verworven resistentie bij gebruik van het geneesmiddel een probleem kan vormen
<i>Aerobe grampositieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicilline-intermediair)
<i>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Inherent resistente soorten
<i>Aerobe grampositieve micro-organismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-resistent)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicilline-resistent)
<i>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</i>
<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>
Anaerobe micro-organismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
Andere micro-organismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o Er waren geen actuele gegevens beschikbaar toen de tabellen werden gepubliceerd. In de primaire literatuur, standaardreferenties en therapieaanbevelingen wordt uitgegaan van gevoeligheid.

^s De natuurlijke gevoeligheid van de meeste isolaten ligt in het intermediaire bereik.

+ In ten minste één regio bedraagt de resistentie meer dan 50%.

³ In de ambulante sector is het resistentiepercentage < 10%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cefazoline kan worden gebruikt via I.M.- of I.V.-injectie.

Toediening via continue I.V.-infusie (aan gezonde vrijwilligers), aanvankelijk met doses cefazoline van 3,5 mg/kg gedurende één uur (d.w.z. ongeveer 250 mg), vervolgens doses van 1,5 mg/kg gedurende de volgende twee uur (ongeveer 100 mg), bereikte evenwichtige serumspiegels van ongeveer 28 µg/ml tegen het derde uur.

Serumconcentraties na I.V.-toediening van een dosis van 1 g

Serumconcentraties (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

Serumconcentraties na I.M.-toediening van een dosis van 500 mg en 1 g

Serumconcentraties (µg/ml)						
	1/2 uur	1 uur	2 uur	4 uur	6 uur	8 uur
500 mg I.M.	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3,0
1 g I.M.	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 100 minuten bij patiënten met een normale nierfunctie.

Distributie

Cefazoline wordt wijd verspreid in de meeste lichaamsweefsels en -vloeistoffen, waaronder de galblaas, lever, nieren, botten, sputum, gal, pleurale en synoviale vloeistof. Cefazoline passeert gemakkelijk een ontstoken synoviaal membraan. Therapeutische niveaus worden bereikt in pleuravocht, gewrichtsvocht en ascitesvocht.

De verspreiding van cefazoline in het hersenvocht is zwak. In totaal wordt 74%-86% van de cefazoline gebonden aan serumeiwitten. De volumeverdeling is ongeveer 11 l/1,73 m².

Bij patiënten zonder galwegobstructie kunnen de serumspiegels van cefazoline tot vijfmaal lager zijn dan de serumspiegels bij patiënten met galwegobstructie. Bij afwezigheid van galwegobstructie zijn de cefazolineconcentraties in galblaasweefsel en gal verhoogd en significant hoger dan de serumspiegels.

Bij obstructie daarentegen zijn de antibioticaconcentraties in de gal aanzienlijk lager dan de serumspiegels.

Cefazoline passeert snel de placentabarière naar het navelstrengbloed en het vruchtwater. Het cefazolinegehalte in moedermelk is zeer laag.

Biotransformatie/eliminatie

Cefazoline wordt minimaal gemetaboliseerd in de lever. In de urine waren geen microbiologisch actieve metabolieten aanwezig. De serumhalfwaardetijd is ongeveer 1 uur en 35 minuten. Cefazoline wordt geëlimineerd door renale excretie. Ongeveer 90% van het cefazoline natrium wordt als onveranderd geneesmiddel in de urine uitgescheiden. De mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de eliminatie van cefazoline zijn glomerulaire filtratie en tubulaire secretie.

Na I.M.-toediening van 500 mg wordt tussen 56 en 89% van de toegediende dosis teruggevonden in de urine na 6 uur; deze cijfers bedragen 80 tot bijna 100% na 24 uur.

Na toediening van doses van 500 mg en 1 g via I.M. zijn de cijfers voor de urinefractie na 0-6 uur respectievelijk 1.000/2.000 µg/ml en 2.000/4.000 µg/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van cefazoline is laag.

Herhaalde toediening van cefazoline bij honden en ratten gedurende 1-6 maanden via verschillende toedieningswegen vertoonde geen significant effect op hematologische en biochemische parameters. Niertoxiciteit werd waargenomen na herhaalde doses bij konijnen, maar niet bij honden of ratten. Cefazoline vertoonde geen teratogene of embryotoxische activiteit.

Er zijn geen studies beschikbaar over de mutageniteit en carcinogeniteit van cefazoline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Vermenging in dezelfde flacon of spuit met andere geneesmiddelen wordt afgeraden.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie:

De fysisch-chemische stabiliteit van de met WFI gereconstitueerde oplossing is aangetoond gedurende 8 uur bij 25 °C en gedurende 24 uur bij een temperatuur tussen 2 °C en 8 °C.

De fysisch-chemische stabiliteit van de met lidocaïne 1% gereconstitueerde oplossing is aangetoond gedurende 8 uur bij 25 °C en 24 uur tussen 2 °C en 8 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Wanneer de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en

bewaarcondities na reconstitutie en voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zullen deze normaliter niet langer zijn dan 8 uur bij 25 °C en 24 uur bij 2-8 °C.

Na verdunning van de gereconstitueerde oplossing in WFI met de oplosmiddelen vermeld in rubriek 6.6:

De fysisch-chemische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond gedurende 8 uur bij 25 °C en gedurende 24 uur bij een temperatuur tussen 2 °C en 8 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Wanneer de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zullen deze normaliter niet langer zijn dan 8 uur bij 25 °C en 24 uur bij 2-8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cefazolin Phagecon is verkrijgbaar in flacons met 2 g cefazoline als natriumzout, met een chloorbutylrubber stop en afgesloten met een dop van aluminium en polypropyleen.

Cefazolin Phagecon is verpakt in dozen met 10 of 100 flacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Cefazoline wordt gereconstitueerd met water voor injecties (I.V. of I.M.) of lidocaïne 1% oplossing (alleen voor I.M.).

Direct na reconstitutie met water voor injectie kan aan deze cefazolineoplossing 45 ml van een van de volgende oplossingen, die vaak worden gebruikt bij infusie, worden toegevoegd:

- natriumchloride 0,9%,
- glucose 5 of 10%,
- gemengde oplossing van glucose 5% en natriumchloride 0,9%,
- glucose 5% met 0,2 of 0,45% zoutoplossing,
- Ringeroplossing,
- Ringerlactaatoplossing,
- gemengde oplossing van glucose 5% en Ringerlactaat.

Reconstitutie

- Water voor injecties (I.V. of I.M.): 1 g is stabiel in 2 ml.
 - Hoewel Cefazolin Phagecon zeer oplosbaar is, verdient het voor intraveneus gebruik de voorkeur om 5 ml water toe te voegen aan de flacons van 1 g. Schud om op te lossen en zuig de volledige inhoud van de flacon in de spuit.
- Lidocaïne 1% oplossing (I.M.): 1 g is stabiel in 4 ml.
 - Los 1 g poeder op in 4 ml lidocaïne 1% oplossing. De oplossing kan, wanneer gereconstitueerd, een gele verkleuring hebben die normaal is.
 - De met lidocaïne gereconstitueerde oplossingen mogen niet via I.V. worden geïnjecteerd.

Verdunning

De gereconstitueerde oplossing moet worden verdund met de hierboven in rubriek 6.6 vermelde oplosmiddelen: voeg ongeveer 45 ml van het oplosmiddel toe aan de gereconstitueerde oplossing om het uiteindelijke volume van 50 ml te bereiken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Phagecon - Serviços e Consultoria Farmacêutica Lda.
Avenida Jose Malhoa n 2 Edificio Malhoa Plaza 3º Piso Escritorio 3.7
Lissabon - Portugal

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

BE662505

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025