

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kefzol, poeder voor oplossing voor injectie 1 g

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kefzol bevat per injectieflacon cefazolinenatrium overeenkomend met 1 g cefazoline.

Het natriumgehalte bedraagt 48,3 mg (2,1 mEq) per gram product.

De concentratie van de toe te dienen oplossing na reconstitutie hangt o.a. af van de gekozen toedieningsroute.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie 1 gram.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Kefzol is bestemd voor de behandeling van infecties veroorzaakt door voor cefazoline gevoelige micro-organismen:

- infecties van de huid en weke delen
- infectie van de botten en gewrichten
- peri-operatieve profylaxe: pre-operatief, intra-operatief en postoperatief om de incidentie van bepaalde postoperatieve infecties te verlagen in patiënten die chirurgische ingrepen ondergaan waarbij besmettingsgevaar of mogelijk besmettingsgevaar is.

Aan de hand van adequate kweken en gevoeligheidsbepalingen, moet de gevoeligheid van het oorzakelijk micro-organisme voor cefalosporinen worden vastgesteld.

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

### 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. Kefzol 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 creatinineklaring vastgesteld worden.

Na een startdosis van 500 mg kan men dan volgende richtlijnen gebruiken als leidraad voor de onderhoudsdosering.

Onderhoudstherapie met Kefzol bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Nier functie	BUN (mg%)	Creatinine-klaring (ml/min)	Dosis		Serum half-waarde-tijd (uren)
			Gram-positieve infecties	Gram-negatieve infecties	
Licht gestoord	20-34	70-40	250-500 mg om de 8 uur	500 mg-1 g 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 prothetische 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 Kefzol bij deze patiënten niet aangeraden. Zie ook rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”.

#### *Richtlijnen voor pediatrische dosering*

1 g injectieflacon 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 de algemene principe van de behandeling met antibiotica, dient de behandeling met Kefzol 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*

Kefzol mag zowel intramusculair als intraveneus toegediend worden.

#### *Intramusculaire injectie*

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.

Kefzol moet in een grote spiermassa worden ingespoten.

Een gereconstitueerde Kefzol oplossing blijft stabiel gedurende 12 uur niet boven 30°C en gedurende 24 uur in de koelkast ( $\pm 5^\circ\text{C}$ ).

#### *Verdunningstabel*

inhoud van de injectieflacon	bij te voegen oplosmiddel	gemiddeld verkregen volume	gemiddelde concentratie
1 g	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

#### *Intraveneuze toediening:*

Kefzol 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.

#### *Intermitterende en continue infusie:*

Kefzol kan in combinatie met reeds bestaande intraveneuze therapie gegeven worden, ofwel in de primaire fles, ofwel in de secundaire infusiefles.

500 mg tot 2 g Kefzol mag opgelost worden in 50 tot 100 ml water voor 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

In deze intraveneuze oplossingen blijft Kefzol stabiel gedurende 12 uur niet boven 30°C en gedurende 24 uur in de koelkast ( $\pm 5^\circ\text{C}$ ).

#### *Rechtstreekse intraveneuze injectie:*

500 mg of 1 g Kefzol oplossing verder oplossen met ten minste 10 ml water voor injectie, 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.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor cefazoline of voor andere cefalosporinen.
- Eerdere ernstige overgevoeligheidsreacties op penicillinen of elk ander type  $\beta$ -lactam 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**

- 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 Kefzol 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 (b.v. furosemide of etacrynezuur). Bij patiënten met een slechte nierfunctie kunnen hogere en langer aanhoudende antibioticum concentraties voorkomen. In verband daarmee moet de totale dagdosis Kefzol 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 Kefzol 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, trombocytopenie). 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 protrombinetijd te worden gemonitord. Indien deze verlaagd is, is vitamine K-supplementie (10 mg/week) aangewezen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gecontra-indiceerde 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 hypotrombinemie 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 rubriek 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 (b.v. 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.

#### **4.6 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 rubriek 5.3).

Uit voorzichtigheid wordt het gebruik van Kefzol 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. Kefzol kan gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

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

Op basis van het farmacodynamische profiel en/of bijwerkingenprofiel is het niet waarschijnlijk dat cefazoline een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij het gebruik van Kefzol. De frequentie van iedere bijwerking is tussen haakjes weergegeven, waarbij de volgende categorie-indeling is gebruikt:

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

Orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
	Soms	Orale spruw (bij langdurig gebruik)
	Zelden	Monoliasis genitaal, Vaginitis, Genitale candidiasis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
	Zelden	Leukocytose, Granulocytose, Monocytose, Lymfocytopenie, Basofilie, Eosinofilie, Granulocytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Trombocytopenie 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, trombocytopenie), en patiënten met aandoeningen die bloedingen veroorzaken of verergeren (bijv. hemofilie, maag- en duodenum-ulcera).
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
	Zeer zelden	Anafylactische shock (oedeem in het gelaat, gezwollen tong, zwelling van de larynx met vernauwing van de luchtwegen, verhoogde hartfrequentie, kortademigheid, bloeddrukdaling)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
	Zelden	Stijging of daling van de bloedglucoseconcentratie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
	Soms	Convulsies (bij patiënten met nierfunctiestoornissen, die met onaangepaste hoge doseringen werden behandeld)

	Zelden	Duizeligheid, Malaise, Vermoeidheid
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
	Zelden	Pleura-effusie, dyspnoe, of respiratoire distress, hoesten, rhinitis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		
	Zelden	Diarree, Misselijkheid, Anorexie, Braken (Deze symptomen verdwijnen vaak tijdens of na de behandeling)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
	Zelden	Tijdelijke stijging van serumconcentraties van AST, ALT, gamma-GT, bilirubine en/of LDH en alkalische fosfatase, Voorbijgaande hepatitis, Voorbijgaande Cholestatische icterus
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
	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,
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
	Zelden	Tijdelijke stijging van bloed ureum stikstof (BUN), Proteïnurie, Interstitiële nefritis, Ongedefinieerde nefropathieën, Nefrotoxiciteit, meestal bij patiënten die gelijktijdig met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen behandeld worden.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
	Vaak	Pijn op de plaats van intramusculaire injectie, soms met induratie
	Soms	Bij intraveneuze toediening kan trombophlebitis optreden
	Zelden	Pijn op de borst

In geval van ernstige en aanhoudende diarree tijdens of 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 ervan 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 Kefzol 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, 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, 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen**

Symptomen van overdosering kunnen bestaan uit pijn, ontsteking en phlebitis op de plaats van injectie. De parenterale toediening van ongebruikelijk grote doses van cefalosporines kunnen duizeligheid, paresthesieën 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 protrombinetijd.

### **Behandeling van overdosis**

Indien convulsies optreden dient de toediening van Kefzol 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:

β-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. β-lactamring die essentieel is voor de antimicrobiële werking. Door opensplitsing aan deze ring, verliest het antibioticum zijn werking. Verschillende

bacteriën bezitten echter enzymen ( $\beta$ -lactamasen) die deze ringopening bewerkstelligen, waardoor zij resistent worden tegen deze soort antibiotica.

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

Breekpunten:

Volgens EUCAST zijn de volgende breekpunten gedefinieerd voor cefazoline:

Non-species gerelateerd: S  $\leq$  1  $\mu$ g/ml, R:  $>$  2  $\mu$ g/ml.

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.

<b>GEVOELIGE SPECIES</b>
<b>Gram-positief</b>
<i>Staphylococcus.aureus</i> (meticilline-gevoelig)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (meticilline-gevoelig)
<b>SPECIES WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN GEVEN</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>+</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Groep A, B, C en G $\beta$ - haemolytic streptococci
<i>Streptococcus pneumonia</i>
<b>RESISTENTE ORGANISMEN</b>
<i>Citrobacter spp</i>
<i>Enterobacter spp</i> ( <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> )
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus stuartii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i>
<i>Staphylococcus</i> , methicilline-resistent
Indol positieve <i>Proteus</i> -stammen
Enterobacteriaceae spp ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )
Enterobacteriaceae spp ( <i>Proteus mirabilis</i> )

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  $\mu$ g/ml. Na toediening van 1 g werden maxima van 37-63  $\mu$ g/ml verkregen. In een studie (bij

gezonde volwassenen) m.b.t. de continue intraveneuze infusie met Kefzol 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

#### *Biotransformatie*

Cefazoline wordt niet gemetaboliseerd.

#### *Excretie*

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 m<sup>2</sup>.

#### *Verdeling*

Cefazoline is voor 70-86% gebonden aan plasma-eiwitten. Het verdelingsvolume bedraagt circa 11 l/1,73m<sup>2</sup>. 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.

### **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 reproductietoxische effecten in ratten, muizen en konijnen. Er zijn geen studies beschikbaar over de mutageniciteit en de carcinogeniciteit van cefazoline.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Voor aanbevolen oplosmiddelen: zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van gebruik”. Kefzol mag niet worden gemengd met andere injectie-/infusievloeistoffen dan zijn vermeld bij rubriek 4.2 “Dosering en wijze van gebruik”.

Cefazoline is onverenigbaar met amikacine disulfaat, amobarbital natrium, ascorbinezuur, bleomycine sulfaat, calciumglucoheptonaat, cimetidine, natriumcolistinemethaansulfaat, erythromycine, oxytetracycline, pentobarbitalnatrium, tetracycline.

### 6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid bedraagt 2 jaar.

Na reconstitutie:

Het gereconstitueerde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 12 uur niet boven 30°C en gedurende 24 uur in de koelkast ( $\pm 5^\circ\text{C}$ ).

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C in de originele verpakking.

Het gereconstitueerde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 12 uur beneden 30°C en gedurende 24 uur in de koelkast (2°C – 8°C). Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na reconstitueren te worden gebruikt, tenzij de wijze van reconstitueren microbiologische contaminatie uitsluit.

In dit laatste geval is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een verpakking Kefzol bevat 10 of 25 type III glazen injectieflacons met halobutylrubber stop.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

#### Reconstitutie

##### *Intramusculaire injectie*

Oplossen met steriel water voor injectie, 0,9 % natriumchloride of een 0,5% lidocaine oplossing volgens de verdunningstabel die volgt. Goed schudden tot volledige oplossing.

Kefzol moet in een grote spiermassa worden ingespoten.

##### Verdunningstabel

inhoud van de injectieflacon	bij te voegen oplosmiddel	gemiddeld verkregen volume	gemiddelde concentratie
1 g	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

##### *Intraveneuze toediening*

Kefzol 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.

##### *Intermitterende en continue infusie*

Kefzol kan in combinatie met reeds bestaande intraveneuze therapie gegeven worden, ofwel in de primaire fles, ofwel in de secundaire infusiefles.

500 mg tot 2 g Kefzol mag opgelost worden in 50 tot 100 ml water voor 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*

500 mg of 1 g Kefzol oplossing verder oplossen met ten minste 10 ml water voor injectie. 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.

### **Verwijdering**

Voor eenmalig gebruik. Afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

RVG 06836

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 1975

Datum van laatste verlenging: 23 oktober 2015

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

Laatste wijziging betreft rubriek 6.5: 30 Januari 2019