SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefazoline hameln 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat cefazolinenatrium, overeenkomend met 1 g cefazoline.

Elke injectieflacon bevat 50,6 mg natrium - zie rubriek 4.4.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.
Wit of bijna wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefazoline hameln is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige infecties bij volwassenen en bij kinderen ouder dan één maand die worden veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor cefazoline (zie rubriek 5.1):

- Infecties van de luchtwegen
- Infecties van de urinewegen
- Infecties van de huid en weke delen
- Bot- en gewrichtsinfecties
- Endocarditis
- Bacteriëmie die optreedt in associatie met, of waarvan vermoed wordt dat die geassocieerd is met, een van de bovengenoemde infecties.
- Perioperatieve profylaxe. Bij chirurgische ingrepen met een verhoogd risico op infecties met anaerobe pathogenen, bv. colorectale chirurgie, wordt een combinatie met een geschikt geneesmiddel tegen anaerobe micro-organismen aanbevolen.

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

- Bij infecties die zijn veroorzaakt door zeer gevoelige grampositieve micro-organismen is de gebruikelijke dosering bij volwassenen 1 tot 2 g/dag in twee of drie gelijke doses.
- Bij infecties die zijn veroorzaakt door minder gevoelige grampositieve en gramnegatieve pathogenen is de gebruikelijke dosering 3 tot 4 g/dag in drie of vier gelijke doses. Cefazoline hameln is toegediend in doseringen tot 6 g/dag bij ernstige infecties, zoals endocarditis.

Bij volwassenen met een verminderde nierfunctie kan een lagere dosis nodig zijn om accumulatie te voorkomen.

Deze lagere dosering kan worden bepaald op basis van de bloedspiegels. Indien dit niet mogelijk is, kan de dosering worden bepaald op basis van BUN (blood urea nitrogen - bloedureumstikstof) en/of creatinineklaring.
Na een startdosis van 500 mg kunnen de volgende richtlijnen als leidraad worden gebruikt voor de onderhoudsdosis.

			Dosis		
Nierfunctie	BUN (mg%)	Creatinineklaring (ml/min)	Grampositieve infecties	Gramnegatieve infecties	Serumhalfwaardetijd (uren)
Licht verminderd	20-34	70-40	250-500 mg elke 8 uur	500 mg-1 g elke 8 uur	3-5
Matig verminderd	35-49	40-20	125-250 mg elke 12 uur	250-600 mg elke 12 uur	6-12
Ernstig verminderd	50-75	20-5	75-150 mg elke 24 uur	150-400 mg elke 24 uur	15-30

De hierboven vermelde doseringen zijn onderhoudsdoseringen die moeten worden toegediend na een initiële dosis die afhankelijk is van de ernst van de infectie.

Cefazoline is toegediend aan patiënten die peritoneale dialyse ondergingen (2 liter/uur), door instillatie van een oplossing van 50 mg/l en 150 mg/l.

Preventieve toediening bij chirurgie
Perioperatief profylactisch gebruik is bedoeld ter voorkoming van postoperatieve infecties bij chirurgische ingrepen waarbij sprake is van besmetting of mogelijke besmetting. De volgende doseringen worden aanbevolen:
- 1 g intraveneus of intramusculair, 30 tot 60 minuten vóór aanvang van de ingreep toegediend;
- voor langdurige chirurgische ingrepen (≥2 uur), 0,5 g tot 1 g intraveneus of intramusculair tijdens de operatie (toediening aan te passen afhankelijk van de duur van de ingreep).
- 0,5 g of 1 g intraveneus of intramusculair om de 6 tot 8 uur binnen 24 uur na de operatie.

Het is belangrijk dat:
1) de preoperatieve dosis wordt toegediend vlak voor (een half uur tot 1 uur) de aanvang van de operatie, zodat er op het moment van de chirurgische incisie voldoende antibiotica in het serum en de weefsels aanwezig zijn,
2) cefazoline tijdens de operatie met passende tussenpozen wordt toegediend om te zorgen voor de continue aanwezigheid van voldoende hoge concentraties van het antibioticum op de verwachte momenten van blootstelling aan infectieuze organismen.

Bij een ingreep waarbij een postoperatieve infectie bijzonder ernstig kan zijn (bv. hart- en orthopedische chirurgie), kan de profylactische toediening van cefazoline gedurende 3 dagen na de chirurgische ingreep worden voortgezet.

Pediatrische patiënten
Bij infecties veroorzaakt door zeer gevoelige grampositieve micro-organismen is een dosering van 25 tot 50 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over 2 tot 4 doses per dag, effectief. Bij infecties veroorzaakt door minder gevoelige grampositieve micro-organismen en gramnegatieve pathogenen wordt een maximum van 100 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 of 4 gelijke doses, aanbevolen.
Bij kinderen met een verminderde nierfunctie kan een lagere dosering nodig zijn om accumulatie te voorkomen.
Deze lagere dosering kan worden bepaald op basis van bloedwaarden. Als dit niet mogelijk is, kan de dosering worden bepaald op basis van de creatinineklaring volgens de volgende richtlijnen. Bij kinderen met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van 40-20 ml/min) is 25% van de normale dagelijkse dosering, verdeeld over doses om de 12 uur, voldoende. Bij kinderen met een

ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van 20-5 ml/min) is 10% van de normale dagelijkse dosering, elke 24 uur toegediend, voldoende.
Al deze richtlijnen zijn van toepassing na een initiële startdosis.
Zie ook rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'.

Zuigelingen
Aangezien de veiligheid bij gebruik bij premature baby's en zuigelingen jonger dan één maand niet is vastgesteld, wordt het gebruik van Cefazoline hameln bij deze patiënten niet aanbevolen. Zie ook rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'.

Richtlijnen voor dosering bij kinderen
Voeg 4 ml oplosmiddel toe aan een injectieflacon met 1 g. Verdunning = 225 mg/ml.

Gewicht in kg	25 mg/kg/dag over 3 doses		25 mg/kg/dag over 4 doses	
	dosis in mg elke 8 uur	vereist volume in ml	dosis in mg elke 6 uur	vereist volume in ml
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 elke 8 uur	vereist volume in ml	dosis in mg elke 6 uur	vereist volume in ml
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

Wijze van toediening

Intramusculair of intraveneus gebruik.

Cefazoline mag niet intrathecaal worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Intraveneus gebruik
Cefazoline hameln kan intraveneus worden toegediend door middel van intraveneuze infusie of directe intraveneuze injectie.

Intraveneuze infusie
Oplossingen voor intraveneuze infusie worden bereid door Cefazoline hameln op te lossen en vervolgens te verdunnen in een van de aanbevolen oplosmiddelen. Gebruik voor de initiële reconstitutie ten minste 4 ml van het verdunningsmiddel per gram droge stof. Zie rubriek 6.6 voor meer informatie.

De infusie van een enkelvoudige dosis van meer dan 1 g moet worden verspreid over een periode van 30 tot 60 minuten.

Directe intraveneuze injectie
Cefazoline hameln moet worden gereconstitueerd door oplossing in 10 ml van een van de aanbevolen oplosmiddelen. Zie rubriek 6.6 voor meer informatie.

De oplossing moet heel langzaam worden geïnjecteerd, gedurende minimaal 3 minuten (3 tot 5 minuten), hetzij rechtstreeks in de ader of in de infuusslang bij patiënten die al een infuus met een van de aanbevolen oplossingen krijgen.

Intramusculair gebruik
Cefazoline hameln moet worden gereconstitueerd door oplossing in 2,5 ml van een van de aanbevolen oplosmiddelen. Zie rubriek 6.6 voor meer informatie.
Cefazoline hameln moet in een grote spiermassa worden geïnjecteerd. Pijn tijdens de injectie komt zelden voor bij Cefazoline hameln.

De oplossing na reconstitutie/verdunning kan kleurloos tot lichtgeel zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere cefalosporines.

Een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bv. een anafylactische reactie) voor enig ander bètalactamantibioticum (penicillines, monobactams en carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid
Voordat de behandeling met cefazoline wordt gestart, valt het aan te raden om vast te stellen of de patiënt eerder allergische reacties heeft gehad op cefalosporines, penicillines of andere geneesmiddelen.
Cefazoline hameln moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die allergisch zijn voor penicilline. Het is aangetoond dat er gedeeltelijke kruisallergie tussen penicillines en cefalosporines bestaat. Er zijn enkele gevallen gemeld van ernstige reacties op deze twee producten, waaronder anafylactische shock.
Patiënten die ooit een allergie hebben gehad, vooral voor geneesmiddelen, mogen alleen antibiotica krijgen als het absoluut noodzakelijk is en daarbij dient voorzichtigheid te worden betracht. Cefazoline hameln vormt hierop geen uitzondering.
Het is raadzaam om patiënten nauwlettend te controleren op bijwerkingen of ongewone verschijnselen van een idiosyncratische reactie op het geneesmiddel. Als een allergische reactie op Cefazoline hameln optreedt, moet het gebruik van het product worden gestaakt en moeten de gebruikelijke behandelingen worden toegepast: adrenaline, andere vasopressieve amines, antihistaminica of corticosteroïden.

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.

Antibiotica-geassocieerde pseudomembraneuze colitis
Gevallen van pseudomembraneuze colitis zijn waargenomen bij vrijwel alle breedspectrumantibiotica, waaronder macroliden, semi-synthetische penicillines en cefalosporines. Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree ontwikkelen bij een antibioticabehandeling. De ernst van een dergelijke colitis kan variëren van mild tot levensbedreigend. De gevallen die mild van ernst zijn, verdwijnen gewoonlijk na stopzetting van de behandeling. In andere gevallen moeten passende maatregelen worden genomen. Zie rubriek 4.8.

Bacteriële resistentie en superinfecties
Langdurig gebruik van cefazoline kan leiden tot de groei van niet-gevoelige micro-organismen. Zorgvuldige controle van de patiënt is daarom essentieel. Als tijdens de behandeling een superinfectie optreedt, moeten passende maatregelen worden genomen.

Nierinsufficiëntie

Hoewel cefazoline zelden nierfunctiestoornissen veroorzaakt, wordt aanbevolen de nierfunctie te controleren. Dit geldt in het bijzonder voor ernstig zieke patiënten die maximale doses krijgen en voor patiënten die gelijktijdig andere potentieel nefrotoxische middelen gebruiken, zoals aminoglycosiden of krachtige diuretica (bv. furosemide of ethacrynezuur). Bij patiënten met een slechte nierfunctie kan sprake zijn van hogere en langer aanhoudende antibioticaconcentraties. In verband hiermee moet de totale dagelijkse dosering van Cefazoline hameln worden verlaagd volgens het doseringsschema in rubriek 4.2 'Dosering en wijze van toediening'. Dit geldt ook voor patiënten met lage diurese als gevolg van een slechte nierfunctie.
Resultaten van dieronderzoeken wijzen erop dat het gelijktijdig gebruik van lisdiuretica het risico op niertoxiciteit kan verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van dergelijke combinaties.

Stollingsstoornissen
In uitzonderlijke gevallen treden bloedstollingsstoornissen op tijdens de behandeling met cefazoline. Risicopatiënten zijn patiënten met risicofactoren die vitamine K-tekort veroorzaken of andere stollingsmechanismen beïnvloeden (parenterale voeding, ontoereikende voeding, lever- en nierinsufficiëntie, trombocytopenie). De bloedstolling kan ook verstoord zijn bij geassocieerde aandoeningen (bv. hemofilie, maag-darmstelselulcus of duodenumulcus) die bloedingen kunnen veroorzaken of verergeren. Daarom moet de protrombinetijd worden gecontroleerd bij patiënten met deze aandoeningen. Bij een verlaagd gehalte is suppletie met vitamine K (10 mg/week) aangewezen.

Intrathecaal gebruik
De intrathecale toedieningsroute is niet goedgekeurd voor cefazoline. Er is melding gemaakt van ernstige neurologische toxiciteit, waaronder insulten, bij toediening van cefazoline via deze route.

Pediatrische patiënten
De veiligheid bij gebruik bij premature baby's en pasgeboren zuigelingen jonger dan één maand is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Natrium
Dit geneesmiddel bevat 50,6 mg natrium per injectieflacon. Dit komt overeen met 2,53% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit product wordt alleen toegediend na reconstitutie - zie rubriek 6.6. Bij het berekenen van het totale natriumgehalte in de uiteindelijke productoplossing moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid natrium die uit het verdunningsmiddel wordt verkregen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van het gebruikte verdunningsmiddel voor meer informatie over het natriumgehalte van de verdunningsoplossing.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het wordt afgeraden om Cefazoline hameln te gebruiken in combinatie met de volgende geneesmiddelen:
- Bacteriostatische antibiotica: gelijktijdige toediening van bacteriostatische antibiotica kan de werking van cefazoline verstoren.
- Probenecide: bij toediening samen met een cefalosporine kan probenecide de uitscheiding in de niertubuli verminderen, resulterend in een verhoogde concentratie en langere aanwezigheid van cefalosporine in het bloed.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Cefazoline hameln met de volgende geneesmiddelen:
- Vitamine K: sommige cefalosporines, zoals cefamandol, cefazoline en cefotetan, kunnen het intrahepatische metabolisme van vitamine K remmen en hypotrombinemie veroorzaken, vooral bij vitamine K-tekort. Dit effect kan een verhoging van de vitamine K-dosering noodzakelijk maken.

- Antistollingsmiddelen: in zeer zeldzame gevallen kunnen cefalosporines bloedingsstoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.4). Bij gelijktijdige toediening met orale antistollingsmiddelen of een hoge dosis heparine, moeten de stollingsparameters worden gemonitord.
- Nefrotoxische middelen: gelijktijdig gebruik van cefalosporines en lisdiuretica (furosemide en ethacrynezuur) of bepaalde antibiotica (aminoglycosiden, polymyxine B) kan het risico op niertoxiciteit verhogen.

Laboratoriumtests
Het gebruik van cefalosporines kan leiden tot vals-positieve resultaten van de Coombstest. Dergelijke resultaten zijn ook mogelijk bij pasgeborenen waarvan de moeder vóór de bevalling met cefalosporines is behandeld. Laboratoriumtests voor de glucoseconcentratie in urine met koperhoudende reagentia, zoals Benedicts reagens of fehlingsreagens, enz., kunnen ook vals-positieve resultaten geven bij gebruik bij patiënten die cefalosporines krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Uit voortplantingsonderzoek bij dieren is geen verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus gebleken. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Aangezien voortplantingsonderzoek bij dieren niet altijd een goede voorspelling biedt voor de reactie bij de mens, mag dit geneesmiddel alleen tijdens de zwangerschap worden toegediend als dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding
De concentraties van Cefazoline hameln in de moedermelk zijn zeer laag. Concentraties van minder dan 0,9 mcg/ml werden in slechts twee melkmonsters aangetroffen die werden verzameld na toediening van 500 mg driemaal daags gedurende 2 dagen. Cefazoline hameln moet met voorzichtigheid worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

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

Cefazoline hameln heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij gebruik van cefazoline.

Voor de classificatie van de frequenties is de volgende conventie gebruikt:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Soms	Spruw (bij langdurig gebruik).
	Zelden	Genitale moniliasis, vaginitis, genitale candidiasis.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Zelden	Leukocytose, granulocytose, monocytose, lymfocytopenie, basofilie, eosinofilie, granulocytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie. Deze effecten zijn reversibel.
	Zeer zelden	Stollingsstoornissen en – als gevolg daarvan – hemorragieën. Patiënten die risico lopen op deze

		bijwerkingen zijn patiënten met een vitamine K-tekort of andere factoren die bloedingsstoornissen kunnen veroorzaken (kunstmatige voeding, ontoereikende voeding, verminderde lever- of nierfunctie, trombocytopenie) en patiënten met aandoeningen die bloedingen kunnen veroorzaken of verergeren (bv. hemofilie, maag-darmstelselulcus of duodenumulcus).
Immuunsysteemaandoeningen		
	Zeer zelden	Anafylactische shock (gezichtsoedeem, gezwollen tong, larynxzwelling met vernauwing van de luchtwegen, verhoogde hartslag, kortademigheid, bloeddrukdaling).
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
	Zelden	Verhoging of verlaging van de bloedglucoseconcentratie.
Zenuwstelselaandoeningen		
	Soms	Insulten (bij patiënten met een verminderde nierfunctie die worden behandeld met ongeschikte hoge doses).
	Zelden	Duizeligheid, malaise, vermoeidheid.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Zelden	Pleurale effusie, dyspneu of ademnood, hoesten, rhinitis.
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Zelden	Diarree, misselijkheid, anorexie, braken (deze symptomen verdwijnen vaak tijdens of na de behandeling).
Lever- en galaandoeningen		
	Zelden	Tijdelijke verhoging van serumspiegels van AspAT, AlAT, gamma-GT, bilirubine en/of LDH en alkalische fosfatases, voorbijgaande hepatitis, voorbijgaande cholestatische geelzucht.
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Soms	Exantheem, erytheem, erythema exsudativum multiforme, urticaria, reversibele lokale permeabiliteit van bloedvaten, slijmvliezen of gewrichten (angioneurotisch oedeem), door geneesmiddelen geïnduceerde koorts, interstitiële pneumonie of pneumonitis.
	Zelden	Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell).
	Zeer zelden	Anale pruritus, genitale pruritus.
Nier- en urinewegaandoeningen		
	Zelden	Tijdelijke verhoging van het ureumstikstofgehalte in het bloed (BUN), proteïnurie, interstitiële nefritis, onbepaalde nefropathieën, nefrotoxiciteit, meestal bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak	Pijn op de plaats van intramusculaire injectie, soms gepaard gaand met induratie.
	Soms	Intraveneuze toediening kan tromboflebitis veroorzaken.
	Zelden	Pijn op de borst.
Hartaandoeningen		
	Niet bekend	Kounis-syndroom.

Als tijdens of na de behandeling met cefazoline ernstige en aanhoudende diarree optreedt, moet een arts worden geraadpleegd; diarree kan een symptoom zijn van een ernstige ziekte (pseudomembraneuze colitis) die onmiddellijk moet worden behandeld. Patiënten mogen niet zelfstandig geneesmiddelen innemen die de darmpassage remmen. Langdurig gebruik van cefazoline kan leiden tot overmatige groei van niet-gevoelige micro-organismen, met name *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, enterokokken of *Candida*.

Onderzoeken
Tijdelijke stijging van ASAT, ALAT, bloedureum en alkalische fosfatase, zonder klinisch bewijs voor nier- of leverbeschadiging.

Uit gegevens van dieren blijkt dat cefazoline nefrotoxiciteit kan veroorzaken. Hoewel niet is aangetoond dat dit bij mensen ook het geval is, moet toch rekening worden gehouden met deze mogelijkheid, vooral bij patiënten die gedurende lange tijd hoge doseringen krijgen. In zeldzame gevallen is melding gemaakt van interstitiële nefritis en niet-gespecificeerde nefropathieën. De betrokken patiënten waren ernstig ziek en gebruikten meerdere geneesmiddelen. De rol die cefazoline speelt bij het ontstaan van interstitiële nefritis en andere nefropathieën is nog niet vastgesteld.

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van verlaagde hemoglobine- en/of hematocrietwaarden, anemie, agranulocytose, aplastische anemie, pancytopenie en hemolytische anemie bij patiënten die bepaalde cefalosporines gebruikten.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens behandeling met sommige cefalosporines: nachtmerries, duizeligheid, hyperactiviteit, nervositeit of angst, slapeloosheid, slaperigheid, zwakte, opvliegers, veranderd kleurenzien, 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moeten alle algemene ondersteunende maatregelen worden genomen. Zowel bij klinisch onderzoek als bij laboratoriumtests moet bijzondere aandacht worden besteed aan de nier-, lever- en hematologische functie (inclusief stolling), totdat de patiënt gestabiliseerd is.

De tekenen en symptomen van een overdosering zijn onder meer: pijn, ontsteking en flebitis op de injectieplaats. De toediening van hoge en ongeschikte doseringen van injecteerbare bètalactamantibiotica, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, kan tot insulten leiden. In dit geval moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en indien nodig moet een behandeling met anticonvulsiva worden gestart. Zeer hoge doses parenteraal toegediende cefazoline kunnen verwardheid, paresthesieën en hoofdpijn veroorzaken. Bij bepaalde cefalosporines kunnen insulten optreden, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie bij wie accumulatie kan plaatsvinden.

De volgende afwijkingen kunnen optreden: verhoging van creatinine, ureum, leverenzymen en bilirubine, een positieve Coombstest, trombocytose, trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie en een verlengde protrombinetijd.

In geval van een ernstige overdosis kan het gebruik van hemodialyse in combinatie met hemoperfusie worden overwogen, indien minder agressieve behandelingen geen succes hebben. Er zijn echter geen gegevens over deze behandeling beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere bètalactamantibiotica, cefalosporines van de eerste generatie, ATC-code: J01DB04

Werkingsmechanisme
Alle cefalosporines (β-lactamantibiotica) remmen de celwandsynthese en zijn selectieve remmers van de peptidoglycaansynthese. De eerste fase van het werkingsmechanisme is de binding van het geneesmiddel aan celreceptoren (penicillinebindende eiwitten). Na deze binding wordt de transpeptidasereactie geremd, waardoor de synthese van peptidoglycanen wordt geblokkeerd. Dit proces leidt tot bacteriolyse.

Resistentiemechanismen
β-lactamantibiotica bevatten een 'bètalactamring' die essentieel is voor hun antimicrobiële werking. Als deze ring wordt verbroken, werkt het antibioticum niet meer. Verschillende bacteriën hebben echter enzymen (bètalactamasen) die deze ring kunnen verbreken, waardoor ze resistent zijn tegen dit type antibiotica.
Zoals bij alle cefalosporines en andere bètalactamantibiotica verschillen de verworven resistentiemechanismen per bacteriegroep. Het gaat onder meer om: veranderingen in de bindingsplaatsen (penicillinebindende eiwitten, PLP's), enzymatische afbraak van de bindingsplaats door bètalactamasen, en veranderingen in de toegang tot de bindingsplaats. Er is sprake van kruisresistentie tussen cefalosporines en penicillines. Gramnegatieve micro-organismen die induceerbare chromosomale bètalactamasen bezitten, zoals *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* en *Providentia spp*, moeten als resistent tegen cefazoline worden beschouwd, ondanks hun gevoeligheid *in vitro*.

Gevoeligheidstestbreekpunten
Het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) heeft voor cefazoline interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

GEVOELIGE SOORTEN
Grampositief
Staphylococcus.aureus (methicillinegevoelig)
Staphylococcus epidermidis (methicillinegevoelig)
SOORTEN WAARVOOR VERWORVEN RESISTENTIE VOOR EEN PROBLEEM KAN ZORGEN
Haemophilus influenzae^{+}
Neisseria gonorrhoeae
Groep A, B, C en G ß-hemolytische streptokokken
Streptococcus pneumonia
Enterobacteriaceae spp *(Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli)*
RESISTENTE ORGANISMEN
Citrobacter spp
Enterobacter spp (Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes)
Morganella morganii
Proteus stuartii

Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia
Staphylococcus, methicillineresistent
Indoolpositieve *Proteus*-stammen
Enterobacteriaceae spp *(Proteus mirabilis)*

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De volgende tabel geeft de serumconcentraties en werkingsduur van cefazoline na intramusculaire toediening weer.

Serumconcentraties na intramusculaire toediening (microgram/ml)

Dosering	½ uur	1 uur	2 uur	4 uur	6 uur	8 uur
250 mg	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	
500 mg	36,2	36,8	37,9	5,5	6,3	3,0
1 g (*)	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

(*): gemiddelde van twee onderzoeken

Klinische farmacologische onderzoeken wijzen erop dat cefazoline bij ziekenhuispatiënten met bacteriële infecties gemiddelde serumpiekwaarden bereikt die dicht bij die van gezonde vrijwilligers liggen.
Bij gezonde vrijwilligers die een continue intraveneuze infusie kregen, eerst van cefazoline in doseringen van 3,5 mg/kg gedurende één uur (ongeveer 250 mg) en vervolgens in doseringen van 1,5 mg/kg gedurende de volgende twee uur (ongeveer 100 mg), werden tijdens het derde uur reguliere serumspiegels van ongeveer 28 mcg/ml gemeten. De volgende tabel geeft de gemiddelde serumconcentratie van cefazoline weer na intraveneuze injectie van een enkele dosering van 1 g.

Serumconcentraties na intraveneuze toediening van 1 g (mcg/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

Bij patiënten die peritoneale dialyse ondergingen (2 liter/uur), bedroegen de gemiddelde serumspiegels van cefazoline ongeveer 10 en 30 mcg/ml na instillatie gedurende 24 uur van een oplossing die respectievelijk 50 mg/liter en 150 mg/liter bevatte. De gemiddelde serumpieken waren:
- 29 mcg/ml (13-44 mcg/ml) bij een oplossing van 50 mg/l (3 patiënten)
- 72 mcg/ml (26-142 mcg/ml) bij een oplossing van 150 mg/l (6 patiënten). Intraperitoneale toediening van cefazoline wordt over het algemeen goed verdragen.

Distributie
Het percentage eiwitbinding van cefazoline is 80%. Wanneer cefazoline wordt toegediend aan patiënten zonder galwegobstructie, worden hoge concentraties, ruim boven de serumspiegels, gevonden in de galblaaswand en in de gal. Bij obstructie van de galwegen is de concentratie van het antibioticum in de gal echter aanzienlijk lager dan in het serum. Cefazoline passeert gemakkelijk het ontstoken synoviaal membraan en de concentratie die het antibioticum in het gewricht bereikt, is vergelijkbaar met die in het serum. Cefazoline passeert eenvoudig de placentabarrière en komt in het navelstrengbloed en vruchtwater terecht. Er worden zeer lage concentraties cefazoline in de moedermelk aangetroffen. De overdracht van cefazoline naar het cerebrospinale vocht is verwaarloosbaar.

Eliminatie

De halfwaardetijd van cefazoline is ongeveer 1 uur en 40 minuten (gemiddeld). Cefazoline wordt in de biologisch actieve vorm via de urine geëlimineerd. Cefazoline wordt voornamelijk uit het bloedserum verwijderd door glomerulaire filtratie en, in mindere mate, door tubulaire secretie. Na toediening van een intramusculaire dosis van 500 mg wordt 56-89% binnen de eerste zes uur geëlimineerd en 80% tot bijna 100% binnen 24 uur. Na intramusculaire toediening van 500 mg en 1 g cefazoline kunnen de concentraties in de urine variëren van 1000 tot 4000 mcg/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cefazoline heeft een lage acute toxiciteit. Na herhaalde toediening werd nefrotoxiciteit waargenomen bij konijnen, maar niet bij ratten of honden.
Cefazoline had geen teratogene of andere toxische effecten op de voortplanting bij ratten, muizen en konijnen. Er zijn geen onderzoeken naar de mutageniteit en carcinogeniteit van cefazoline beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Cefazolinenatrium is onverenigbaar met de volgende producten: amicacinedisulfaat, ascorbinezuur, bleomycinesulfaat, calciumgluceptaat, calciumgluconaat, cimetidinehydrochloride, colistinemethaansulfonaat, erytromycinegluceptaat, kanamycinesulfaat, amobarbitalnatrium, pentobarbitalnatrium, oxytetracyclinehydrochloride, polymyxine B-sulfaat, tetracyclinehydrochloride. Het wordt afgeraden om Cefazoline hameln te mengen met andere antibiotica, waaronder aminoglycosiden. Het is altijd raadzaam om referentiehandleidingen te raadplegen wanneer het injecteerbare antibioticum met andere parenterale middelen wordt gemengd.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar

Houdbaarheid na reconstitutie/verdunning:
Na reconstitutie/verdunning is Cefazoline hameln chemisch en fysisch stabiel in alle aanbevolen oplosmiddelen (zie rubriek 6.6):
- gedurende 24 uur bij een temperatuur onder 25 °C,
- gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C (in de koelkast) indien bereid voor intraveneuze injectie en infusies.

Oplossingen voor intramusculaire injectie (concentratie ongeveer 330 mg/ml) mogen niet in de koelkast (2 °C tot 8 °C) worden bewaard vanwege fysische onverenigbaarheid.
Cefazoline hameln hoeft na reconstitutie/verdunning in alle aanbevolen oplosmiddelen niet tegen licht te worden beschermd.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van opening/reconstitutie/verdunning het risico van microbiële besmetting uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartermijnen en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.
Na 24 uur moet alle ongebruikte oplossing worden weggegooid.

De oplossing kan na reconstitutie en verdunning kleurloos tot lichtgeel zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cefazoline hameln wordt geleverd in een glazen injectieflacon van 20 ml, gemaakt van kleurloos type III-glas, afgesloten met een broombutylrubberen stop, een aluminium dop, of een aluminium dop en een plastic flip-off. Een kartonnen doos bevat 10 injectieflacons met etiket en een bijsluiter.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 1 g cefazoline.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De uiterste houdbaarheidsdatum moet voorafgaand aan de toediening worden gecontroleerd. Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking.

Controleer voorafgaand aan de toediening op het oog of de oplossing helder is en geen onoplosbare deeltjes bevat.

De oplossing kan na reconstitutie en verdunning kleurloos tot lichtgeel zijn.

Er wordt aanbevolen om na toediening de infuuslijn met infuusvloeistof te spoelen om er zeker van te zijn dat de volledige dosis is toegediend.

Bereiding van oplossingen voor injectie en infusie (reconstitutie en verdunning)

Intraveneuze injectie
De inhoud van de injectieflacon moet worden gereconstitueerd met ten minste 10 ml van een van de volgende injectieoplossingen:
- water voor injectie,
- 0,9% natriumchloride,
- 5% glucoseoplossing.

De concentratie van de oplossing is ongeveer 100 mg/ml.
Het geneesmiddel moet zeer langzaam worden geïnjecteerd, gedurende ten minste 3 minuten (3 tot 5 minuten).

Intraveneuze infusie
Na initiële reconstitutie moet Cefazoline hameln worden verdund met 50 ml of 100 ml van een van de volgende oplosmiddelen:
- 0,9% natriumchloride,
- 5% glucoseoplossing,
- 5% glucoseoplossing met 0,9% natriumchlorideoplossing, 1:1,
- 5% glucoseoplossing met 0,9% natriumchlorideoplossing, 2:1,
- Ringeroplossing,
- Ringer-lactaatoplossing.

Dosering	Minimaal oplosmiddelvolume dat moet worden toegevoegd voor initiële reconstitutie	Oplosmiddelvolume dat moet worden toegevoegd voor uiteindelijke verdunning	Concentratie van de oplossing (bij benadering)
1 g	4 ml	50 ml	19 mg/ml

1 g	4 ml	100 ml	10 mg/ml

De infusie van een enkelvoudige dosis van meer dan 1 g moet worden verspreid over een periode van 30 tot 60 minuten.

Intramusculaire injectie
Cefazoline hameln moet worden verdund in een van de volgende oplosmiddelen:
- water voor injectie,
- 0,9% natriumchloride,
- 1% lidocaïnehydrochloride-oplossing.

Dosering	Toe te voegen oplosmiddelvolume	Gemiddeld verkregen oplossingsvolume	Concentratie van de oplossing (bij benadering)
1 g	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

Het geneesmiddel moet diep in een grote spier worden toegediend. Intramusculaire toediening van cefazoline veroorzaakt zelden pijn.
Voeg een geschikte hoeveelheid oplosmiddel toe aan de injectieflacon en schud de inhoud totdat alles volledig is opgelost. Oplossingen met lidocaïne mogen nooit intraveneus worden toegediend.

Gebruik bij pediatrische patiënten
Zie rubriek 4.2.

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

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

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

RVG 132655

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 11 maart 2026.