

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefazoline Prolepha 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: natrium

Dit medicijn bevat 101,1 mg (4,4 mmol) 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, zeer hygroscopisch poeder dat na oplossen een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing oplevert.

De bereide oplossing heeft een pH van 4,0 – 6,0.

Osmolariteit: 320 – 720 mOsmn/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute en chronische bacteriële infecties van verschillende lokalisatie en intensiteit met voor cefazoline gevoelige pathogenen, zoals:

- Luchtweginfecties;
- Infecties van de nieren, urinewegen en geslachtsorganen;
- Infecties van de huid en weke delen;
- Infecties van de galwegen;
- Infecties van de botten en gewrichten;
- Endocarditis;
- Perioperatieve profylaxe bij operaties met risico op infectie.

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in samenhang met, of waarvan het vermoeden bestaat dat deze samenhangt met, een van de hierboven genoemde infecties.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Volwassenen krijgen doorgaans een dagelijkse dosis van 1,5 tot 2 g cefazoline verdeeld in 2 – 3 gelijke doses voor infecties met grampositieve pathogenen.

Bij infecties met gramnegatieve pathogenen dient de dagelijkse dosis 3 tot 4 g cefazoline te zijn, verdeeld in 3 – 4 gelijke doses.

Het is mogelijk om de dagelijkse dosis te verhogen tot 6 g cefazoline. In zeldzame gevallen zijn doses tot 12 g cefazoline per dag gebruikt.

Speciale doseringen

- Ongecompliceerde urineweginfectie: 1 g cefazoline elke 12 uur.
- Perioperatieve profylaxe: 1 g cefazoline 30 tot 60 minuten vóór de ingreep en 0,5 tot 1 g cefazoline elke 6 tot 8 uur tijdens de postoperatieve dag.

Pediatrische populatie

Kinderen vanaf de leeftijd van twee maanden krijgen doorgaans 25 tot 50 mg cefazoline per kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 tot 4 doses. De dagelijkse dosis kan worden verhoogd tot 100 mg cefazoline per kg lichaamsgewicht.

Dosering bij verminderde nierfunctie

Bij een ernstig verminderde nierfunctie moet accumulatie van cefazoline worden verwacht. Het wordt daarom aanbevolen om de onderhoudsdosis voor volwassenen en jongeren ouder dan 14 jaar als volgt te verlagen, terwijl de aanvangsdosis hetzelfde blijft:

Creatinineklaring 35 tot 54 ml/min	Normale dosis, elke 8 uur toegediend
Creatinineklaring 10 tot 34 ml/min	De helft van de normale dosis, elke 12 uur toegediend
Creatinineklaring minder dan 10 ml/min	De helft van de normale dosis, elke 18 tot 24 uur toegediend

Kinderen met een verminderde nierfunctie moeten na een normale startdosis de volgende doseringen krijgen:

Creatinineklaring 40 tot 70 ml/min	Over het algemeen is 60% van de gebruikelijke dagelijkse dosering voldoende, verdeeld over 2 gelijke doses, elke 12 uur toegediend
Creatinineklaring 20 tot 40 ml/min	25% van de gebruikelijke dagelijkse dosering, verdeeld over 2 gelijke doses, elke 12 uur toegediend
Creatinineklaring minder dan 20 ml/min	10% van de gebruikelijke dagelijkse dosering, elke 24 uur toegediend

Cefazoline mag niet worden gegeven aan te vroeg geboren baby's en zuigelingen in de eerste levensmaand, aangezien er tot op heden onvoldoende ervaring mee is.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling hangt af van de reactie van de pathogenen en het ziektebeeld. De behandeling moet enkele dagen worden voortgezet nadat de koorts is verdwenen of de symptomen zijn verdwenen.

Wijze van toediening

Dagelijkse doses van 2 tot 3 g cefazoline kunnen langzaam intraveneus worden geïnjecteerd in 2 of 3 verdeelde doses van elk 1 g.

Bij een hogere dagelijkse dosis cefazoline (4 tot 6 g) heeft intraveneuze infusie de voorkeur vanwege het gelijkmatiger en langduriger effectniveau. Dagelijkse doses van 4 g cefazoline moeten worden toegediend in 2 infusies van elk 2 g, dagelijkse doses van 6 g cefazoline in 3 infusies van elk 2 g. De duur van elke infusie moet 30 tot 120 minuten zijn.

Cefazoline Prolepha wordt intraveneus geïnjecteerd of geïnfundeerd of intramusculair geïnjecteerd.

De gebruiksklare oplossing voor intraveneus gebruik veroorzaakt pijn als het niet wordt toegepast zoals bedoeld (intramusculaire of accidentele paraveneuze toediening).

Intramusculair gebruik is voorbehouden aan speciale klinische situaties in individuele gevallen en moet worden onderworpen aan een afzonderlijke baten-risicobeoordeling.

Intramusculaire doses (maximaal 1 g) moeten in een grote spiermassa worden geïnjecteerd. Er mag niet meer dan 500 mg cefazoline worden gebruikt voor een eenmalige intramusculaire toediening.

Cefazoline Prolepha voor intramusculaire toediening mag niet intraveneus worden toegediend wanneer het wordt gemengd met een lokaal anestheticum (zie rubriek 6.6).

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof en andere cefalosporine-antibiotica vanwege het risico op anafylactische shock.

Eerdere directe en/of ernstige overgevoelighedsreacties op een penicilline of een ander bètalactamantibioticum.

Het gebruik van cefazoline met een mengsel van een lokaal anestheticum voor intramusculaire injectie (bijv. lidocaïnehydrochloride) is niet geïndiceerd bij kinderen jonger dan één jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoelighedsreacties

Bijzondere voorzichtigheid is geboden vóór het gebruik van cefazoline bij patiënten met een overgevoeligheid voor penicilline en andere bètalactamantibiotica, omdat er een gelijke allergie kan bestaan (voor contra-indicaties bij bekende overgevoelighedsreacties, zie rubriek 4.3).

Overgevoelighedsreacties kunnen in elke mate van ernst optreden, inclusief anafylactische shock; in het laatste geval moet de toediening van cefazoline onmiddellijk worden stopgezet en moeten passende noodmaatregelen worden genomen.

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 overgevoelighedsreactie, die gepaard gaat met verstopping van coronaire slagaders en mogelijk leidt tot een myocardinfarct.

Overgroei van niet-gevoelige micro-organismen

Als diarree ernstig en aanhoudend is, inclusief bloederig, moet pseudomembraneuze enterocolitis worden overwogen. Dit is een potentieel levensbedreigende complicatie die meestal wordt veroorzaakt door *Clostridium difficile*. In dit geval moet, afhankelijk van de indicatie, het staken van de behandeling met cefazoline worden overwogen en moeten passende behandelingsmaatregelen worden gestart (zie rubriek 4.8). Peristaltiek remmende middelen zijn absoluut gecontra-indiceerd.

Elk gebruik van antibiotica kan leiden tot de verspreiding van pathogenen die ongevoelig zijn voor het gebruikte medicijn. U moet letten op tekenen van een mogelijke daaropvolgende infectie met dergelijke ziekteverwekkers (inclusief schimmels), die vervolgens dienovereenkomstig moeten worden behandeld.

Verminderde nierfunctie

In het geval van een ernstig verminderde nierfunctie met een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 55 ml/min moet accumulatie van cefazoline worden verwacht. Daarom moet de dosis dienovereenkomstig worden verlaagd of het doseringsinterval worden verlengd (zie rubriek 4.2).

Het wordt aanbevolen de nierfunctie te controleren, met name bij ernstig zieke patiënten die de maximale dosering cefazoline krijgen en bij patiënten aan wie gelijktijdig andere mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen worden toegediend (zoals furosemide of etacrynezuur). Bij ernstig verminderde nierfunctie met een glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 55 ml/min moet rekening worden gehouden met accumulatie van cefazoline. Daarom moet de dosis dienovereenkomstig worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Bloedstollingsstoornissen

Cefazoline kan in zeldzame gevallen ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$) leiden tot plasmastollingsstoornissen. Daarom moet de Quick-waarde regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten met ziekten die tot bloedingen kunnen leiden (bijv. maag- en darmzweren) en bij patiënten met stollingsstoornissen (aangeboren: bijv. met hemofilie; verworven: bijv. door parenteraal dieet, ondervoeding, verminderde lever- en nierfunctie of trombocytopenie; geneesmiddel gerelateerd: bijv. door heparine of orale anticoagulantia). Indien van toepassing kan vitamine K (10 mg per week) worden aangevuld.

Intrathecale toediening

Intrathecale toediening van cefazoline wordt niet aanbevolen. Ernstige intoxicatie van het centrale zenuwstelsel, inclusief convulsies, is gemeld na intrathecale toediening van cefazoline.

Dit geneesmiddel bevat 101,1 mg (4,4 mmol) natrium per flacon, wat overeenkomt met 10,11% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 gram natrium voor een volwassene. Indien een natriumarm dieet gevolgd moet worden, dient hiermee rekening gehouden te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anticoagulantia

Cefazoline kan uiterst zelden leiden tot plasmabloedstollingsstoornissen. Tijdens gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de bloedstolling beïnvloeden (bijv. hoge doses heparine, orale anticoagulantia) moeten de stollingsparameters daarom regelmatig worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Probenecide

De renale klaring van cefazoline neemt af bij gelijktijdige toediening met probenecide, wat leidt tot hogere concentraties en een langere verblijftijd van cefazoline in het bloed.

Nefrotoxische middelen

Het kan niet worden uitgesloten dat het nefrotoxische effect van antibiotica (bijv. aminoglycosiden, colistine, polymyxine B), jodiumhoudende contrastmiddelen, organoplatina verbindingen, hoog gedoseerde methotrexaat, sommige antivirale middelen (bijv. aciclovir, foscarnet), pentamidine, ciclosporine, tacrolimus en diuretica (bijv. furosemide) toeneemt. Bij gelijktijdige toediening met cefazoline moeten de nierfunctiewaarden zorgvuldig worden gecontroleerd.

Antibiotica

Gelijktijdige toediening van bacteriostatische antibiotica kan de werkzaamheid van cefazoline tegenwerken.

Vitamine K1

Bepaalde cefalosporinen, zoals cefazoline, kunnen het intrahepatische metabolisme van vitamine K1 remmen en hypoprotrombinemie veroorzaken, vooral bij patiënten met een vitamine K1-tekort. Als gevolg van deze interactie kunnen hogere doses vitamine K1 nodig zijn.

Laboratorium testen

In zeldzame gevallen kunnen de niet-enzymatische urine glucose detectie en de Coombs-test vals-positief zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van cefazoline tijdens de zwangerschap bij mensen. Cefazoline bereikt het embryo/de foetus via de placenta. Talrijke gegevens over het gebruik van cefalosporines van de eerste generatie bij zwangere vrouwen wijzen echter niet op misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit. Uit gegevens bij dieren blijkt geen bewijs van een nadelig effect op de voortplanting (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg mag cefazoline tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's door de arts, vooral in het eerste trimester.

Borstvoeding

Cefazoline gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Baby's die borstvoeding krijgen, kunnen daarom veranderingen in de darmflora ervaren met diarree en schimmelkolonisatie, waardoor de borstvoeding mogelijk moet worden onderbroken. Cefazoline mag tijdens het geven van borstvoeding alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Vruchtbaarheid

Gegevens bij mensen over het effect van cefazoline op de vruchtbaarheid zijn niet beschikbaar. Uit dierstudies zijn geen aanwijzingen voor verminderde vruchtbaarheid gebleken.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de onderstaande bijwerkingen zijn weergegeven volgens de volgende MedDRA indeling: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<i>Systeem orgaanklassen</i>	<i>Vaak</i> $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	<i>Soms</i> $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	<i>Zelden</i> $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	<i>Zeer zelden</i> $< 1/10.000$	<i>Niet bekend</i>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		Reversibele toxische en allergische effecten op het bloedbeeld (trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, eosinofilie)	Stollingsstoornissen in het plasma en daaropvolgende bloedingen*		Agranulocytose en hemolytische anemie
<i>Hartaandoeningen</i>					Kounis-syndroom
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>	Allergische huidreacties zoals erytheem,	Ernstige overgevoelheidsreacties		Levensbedreigende anafylac-	

<i>Systeem orgaanklassen</i>	<i>Vaak</i> ≥1/100 tot <1/10	<i>Soms</i> ≥1/1.000 tot <1/100	<i>Zelden</i> ≥1/10.000 tot <1/1.000	<i>Zeer zelden</i> <1/10.000	<i>Niet bekend</i>
	urticaria en pruritus	zoals angio-neurotisch oedeem en medicijnkoorts		tische shock (zie rubriek 4.4)	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>					Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, excitatie van het centrale zenuwstelsel, myoclonus en convulsies kunnen voorkomen, vooral in het geval van een overdosis of een on gepaste dosering bij een verminderde nierfunctie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Gastro-intestinale aandoeningen: diarree, misselijkheid, braken, verlies van eetlust, winderigheid, buikpijn die doorgaans mild van aard zijn en vaak verdwijnen tijdens of na stopzetting van de behandeling				Bij ernstige en aanhoudende diarree moet pseudo-membraneuze enterocolitis worden overwogen, waarvoor stopzetting van de behandeling nodig is en die onmiddellijk moet worden behandeld (zie rubriek 4.4)
<i>Lever- en gal-aandoeningen</i>		Milde, tijdelijke stijging van transaminase (ASAT, ALAT en alkalische fosfatase)		Reversibele hepatitis en cholestatische geelzucht	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			Interstitiële nefritis en andere nierziekten, meestal bij ernstig zieke		

<i>Systeem orgaanklassen</i>	<i>Vaak</i> ≥1/100 tot <1/10	<i>Soms</i> ≥1/1.000 tot <1/100	<i>Zelden</i> ≥1/10.000 tot <1/1.000	<i>Zeer zelden</i> <1/10.000	<i>Niet bekend</i>
			patiënten die meerdere medicijnen kregen		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Na intramusculaire toediening: op de plaats van toediening, ondanks toevoeging van een lokaal anestheticum, lichte pijn	Na intraveneuze toediening: flebitis of tromboflebitis; verharding op de injectieplaats			

*Patiënten met risicofactoren die leiden tot vitamine K-tekort of die andere bloedstollingsmechanismen beïnvloeden, en patiënten met ziekten die bloedingen kunnen veroorzaken of versterken (zie rubriek 4.4) lopen risico.

Langdurig en herhaald gebruik kan leiden tot een superinfectie of kolonisatie met resistente bacteriën of schimmels (spruw, moniliasis vaginalis).

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 bijwerkingencentrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen van overdosering zijn onder meer hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, prikkeling van het centrale zenuwstelsel, myoclonie en convulsies.

Behandeling

In geval van vergiftiging zijn eliminatie versnellende maatregelen aangewezen. Er bestaat geen specifiek tegengif. Cefazoline kan worden verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere bèta-lactam-antibacteriële middelen, cefalosporines van de eerste generatie, ATC-code: J01DB04.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van cefazoline is gebaseerd op remming van de bacteriële celwandsynthese (in de groeifase) door het blokkeren van penicillinebindende eiwitten (PBP's), zoals bijvoorbeeld de transpeptidasen. Dit resulteert in een bacteriedodende werking.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De effectiviteit hangt in wezen af van de tijdsduur waarin het medicijnniveau boven de minimale remmende concentratie (MIC) van het pathogeen ligt.

Mechanismen van weerstand

Resistentie tegen cefazoline kan te wijten zijn aan de volgende mechanismen:

- Inactivatie door bèta-lactamasen: cefazoline is grotendeels stabiel tegen penicillinasen van grampositieve bacteriën, maar heeft slechts een lage stabiliteit tegen talrijke plasmide-gecodeerde bèta-lactamasen, bijvoorbeeld verlengde spectrum bèta-lactamasen (ESBL's) of chromosomaal gecodeerde bèta-lactamasen van het AmpC-type.
- Verminderde affiniteit van PBP's voor cefazoline: de verworven resistentie bij pneumokokken en andere streptokokken is te wijten aan wijzigingen van bestaande PBP's als gevolg van mutatie. Daarentegen is de vorming van een extra PBP met verminderde affiniteit voor cefazoline verantwoordelijk voor resistentie bij methicilline (oxacilline) resistente stafylokokken.
- Ontoereikende penetratie van cefazoline door de buitenste celwand bij gramnegatieve bacteriën kan resulteren in onvoldoende remming van PBP's.
- Cefazoline kan door effluxpompen actief de cel uit worden getransporteerd.

Er bestaat gedeeltelijke of volledige kruisresistentie van cefazoline met andere cefalosporines en penicillines.

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

De interpretatiecriteria voor MIC (minimale remmende concentratie) voor gevoeligheidstesten zijn vastgesteld door het Europees Comité voor Antimicrobiële Susceptibiliteitstesten (EUCAST) voor cefazoline en zijn hier te vinden: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie van individuele soorten kan lokaal en in de loop van de tijd variëren. Daarom is lokale informatie over de resistentiesituatie vereist, vooral voor de adequate behandeling van ernstige infecties. Als op basis van de lokale resistentiesituatie de werkzaamheid van cefazoline twijfelachtig is, dient deskundig therapieadvies te worden ingewonnen. Vooral in gevallen van ernstige infecties of falen van de behandeling moet een microbiologische diagnose worden gesteld met bewijs van de ziekteverwekker en zijn gevoeligheid voor cefazoline.

<u>Gevoelige species</u>
<u>Grampositieve aëroben</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (gevoelig voor methicilline)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^o
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^o
<u>Gramnegatieve aëroben</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

<u>Grampositieve aëroben</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Staphylococcus hominis</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicilline-tussenproduct) <u>Gramnegatieve aëroben</u> <i>Escherichia coli</i> % <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> +% <i>Klebsiella-pneumoniae</i> % <i>Proteus mirabilis</i> %
Resistente species
<u>Grampositieve aëroben</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline-resistent) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicilline-resistent) <u>Gramnegatieve aëroben</u> <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>Stenotrofomonas maltophilia</i> <u>Anaëroben</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp.
<p>° Literatuurgegevens, naslagwerken en therapierichtlijnen ondersteunen de gevoeligheid.</p> <p>+ In minimaal één regio is het resistentiepercentage > 50%.</p> <p>* In de gemeenschapsruimte is het resistentiepercentage < 10%.</p> <p>% ESBL-producerende stammen zijn altijd resistent.</p>

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cefazoline wordt parenteraal toegediend. Bij intramusculaire toediening worden de maximale serumspiegels na 30 tot 75 minuten bereikt. De plasma-eiwitbinding bedraagt 65 tot 92%. Cefazoline heeft een goede weefselmobiliteit, passeert de placentabarière en een klein percentage wordt uitgescheiden in de moedermelk. De diffusie in het hersenvocht (waaronder meningitis) en het kamerwater van het oog is onvoldoende.

Cefazoline wordt niet gemetaboliseerd. De eliminatie vindt in onveranderde vorm via de nieren plaats door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Een klein deel wordt via de gal uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur; bij patiënten met nierinsufficiëntie kan deze verlengd zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit duiden de preklinische gegevens niet op enig specifiek gevaar voor de mens. Cefazoline is niet beoordeeld op mutagene effecten. De groep cefalosporines is echter adequaat gekarakteriseerd met betrekking tot mutageniteit, zodat voor cefalosporine geen mutageen potentieel wordt vermoed.

Er zijn geen lange termijn studies bij dieren naar het tumorgene potentieel beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Cefazoline is onverenigbaar met amikacinedisulfaat, amobarbitalnatrium, bleomycinesulfaat, calciumgluceptaat, calciumgluconaat, cimetidinehydrochloride, colistinemethaatsnatrium, erytromycinegluceptaat, kanamycinesulfaat, oxytetracyclinehydrochloride, pentobarbitalnatrium, polymyxine B-sulfaat en tetracyclinehydrochloride.

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

Voor onverenigbaarheden zie ook rubriek 4.5.

6.3 Houdbaarheid

Onaangebroken flacon: 2 jaar

Na reconstitutie: De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C en 2 – 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de reconstitutie- en verdunningsmethode het risico op microbiële besmetting uitsluit.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities. Bewaar de flacons in het kartonnen doos ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type III (Ph.Eur.), heldere glazen flacons afgesloten met een grijze broombutyl rubberen stop en een aluminium dop met een vulcapaciteit van 20 ml (met of zonder een plastic flip-off sluiting).

Er zijn verpakkingsgrootten van 10 flacons beschikbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding en stabiliteit van oplossingen voor injectie of infusie

<u>Toedieningsmethode</u>	<u>Hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel</u>	<u>Geschatte concentratie cefazoline</u>	<u>Stabiliteit bij kamertemperatuur (25 °C)</u>	<u>Stabiliteit bij gekoelde condities (2 - 8 °C)</u>

Intramusculaire injectie	8 ml*	250 mg/ml	24 uur	24 uur
Intraveneuze injectie	20 ml**	100 mg/ml	24 uur	24 uur
Intraveneuze infusie	50 ml – 100 ml***	20 mg/ml – 40 mg/ml	24 uur	24 uur

*Voor intramusculaire injectie wordt het poeder opgelost in een 0,5% lidocaïnehydrochloride-oplossing.

**Voor intraveneuze injectie kan een van de volgende infuusoplossingen worden gebruikt: water voor injecties, isotone natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing.

***Voor intraveneuze infusie kan een van de volgende infuusoplossingen worden gebruikt: isotone natriumchlorideoplossing, 5 of 10% glucoseoplossing, Ringer-oplossing of Ringer-lactaat oplossing.

De geconstitueerde oplossing heeft een transparante kleurloze tot lichtgele kleur.

Intraveneuze injectie:

De oplossing wordt langzaam geïnjecteerd, gedurende 3-5 minuten, rechtstreeks in een ader of in de slang van een lopend intraveneus infuus van een van de bovenstaande oplossingen. Dagelijkse doses van 2 g tot 3 g cefazoline kunnen langzaam intraveneus worden geïnjecteerd in 2 of 3 verdeelde doses van elk 1 g.

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

Gebruik bij pediatrische patiënten

Voor pediatrische patiënten bedraagt de concentratie van cefazoline 2 g na reconstitutie doorgaans 100 mg/ml. Dit wordt bereikt door 2 g cefazolinepoeder op te lossen in 20 ml steriel water voor injectie.

Voor intraveneuze infusie kan de gereconstitueerde oplossing verder worden verdund met compatibele intraveneuze vloeistoffen.

Voor meer gedetailleerde doserings- en toedieningsrichtlijnen verwijzen wij u naar rubriek 4.2 van de voorschrijfinformatie.

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

Prolepha Research B.V.
Molenzicht 7
4881 BW Zundert
Nederland

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

RVG 133216

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 31 maart 2026