

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefazoline Noridem 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Cefazoline Noridem 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cefazoline Noridem 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat 1 g cefazoline (als natriumcefazoline).f

Cefazoline Noridem 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat 2 g cefazoline (als natriumcefazoline).

Hulpstof met bekend effect:

Cefazoline Noridem 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Dit geneesmiddel bevat 2,2 mmol (of 50,6 mg) natrium per injectieflacon.

Cefazoline Noridem 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Dit geneesmiddel bevat 4,4 mmol (of 101,2 mg) natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit of bijna wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefazoline Noridem is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties die zijn veroorzaakt door cefazoline-gevoelige micro-organismen:

- infecties van de huid en de zachte weefsels,
- infecties van beenderen en gewrichten.

Perioperatieve profylaxe. Voor chirurgische ingrepen met een verhoogd risico op infecties met anaerobe pathogenen, bijvoorbeeld colorectale chirurgie, wordt aanbevolen om cefazoline te combineren met een geschikt geneesmiddel dat actief is tegen anaerobe organismen.

Het gebruik van cefazoline dient beperkt te blijven tot gevallen waarbij parenterale behandeling nodig is.

Indien mogelijk moet worden getest of de verwekker gevoelig is voor de behandeling. De therapie mag echter worden ingesteld voordat de resultaten beschikbaar zijn.

Er moet aandacht worden geschonken aan de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zowel de dosering als de wijze van toediening is afhankelijk van de plaats en ernst van de infectie en van de klinische en bacteriologische vooruitgang. Er moet rekening worden gehouden met de lokale therapeutische richtlijnen.

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

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

Bij ernstige infecties kan tot 6 g per dag worden toegediend in drie of vier gelijke doses (één dosis om de 6 of 8 uur).

Specifieke doseringsaanbevelingen

Perioperatieve profylaxe

- Om een postoperatieve infectie te voorkomen bij (mogelijk) besmettelijke operaties, zijn de aanbevolen doses: 1 g cefazoline 30 – 60 minuten vóór de operatie.
- Bij langdurige operaties (2 uur of langer) aanvullend 0,5 g – 1 g cefazoline tijdens de interventie.
- Langdurige voortzetting van toediening na de operatie moet worden ondersteund door nationale officiële richtlijnen.

Het is belangrijk dat (1) de preoperatieve dosis wordt gegeven kort voor de start van de operatie (30 minuten tot een uur), zodat een adequate antibioticumspiegel wordt 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 voldoende hoge antibioticumspiegels te bieden op die momenten waar de hoogste blootstelling aan infectieuze organismen wordt verwacht.

Volwassen patiënten met nierinsufficiëntie

Bij volwassenen met nierinsufficiëntie kan een lagere dosis nodig zijn om cumulatie te voorkomen. Deze lagere dosis kan op geleide van de bloedspiegels worden bepaald. Indien dit niet mogelijk is, kan de dosering op geleide van de creatinineklaring worden vastgesteld.

Onderhoudstherapie met cefazoline bij patiënten met nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (ml/min)	Serumcreatinine (mg/dl)	Dosering
≥ 55	$\leq 1,5$	Normale dosis en normaal doseringsinterval
35 – 54	1,6 – 3,0	Normale dosis, om de 8 uur
11 – 34	3,1 – 4,5	Helft van de normale dosis om de 12 uur
≤ 10	$\geq 4,6$	Helft van de normale dosis om de 18 – 24 uur

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

Richtlijnen voor dosering bij volwassenen

Reconstitutietabel voor intramusculaire injectie

Inhoud per injectieflacon	Hoeveelheid bij te voegen verdunningsmiddel	Concentratie (bij benadering)
---------------------------	---	-------------------------------

1 g	2,5 ml	330 mg/ml
-----	--------	-----------

Reconstitutietabel voor intraveneuze injectie

Inhoud per injectieflacon	Minimale hoeveelheid bij te voegen verdunningsmiddel	Concentratie (bij benadering)
1 g	4 ml	220 mg/ml

Pediatriische patiënten

Infecties veroorzaakt door gevoelige micro-organismen

Er wordt een dosering van 25 – 50 mg/kg lichaamsgewicht aanbevolen, verdeeld in twee tot vier gelijke doses per dag (één dosis om de 6, 8 of 12 uur).

Infecties veroorzaakt door matig gevoelige micro-organismen

Er wordt een dosering van maximaal 100 mg/kg lichaamsgewicht aanbevolen, verdeeld in drie of vier gelijke doses (één dosis om de 6 of 8 uur).

Prematuren en zuigelingen jonger dan één maand

Aangezien de veiligheid van gebruik bij prematuren en zuigelingen jonger dan een maand niet is vastgesteld, wordt het gebruik van Cefazoline Noridem bij deze patiënten niet aanbevolen. Zie ook rubriek 4.4.

Richtlijnen voor pediatriische dosering

Intraveneuze injectie

Injectieflacon met 1 g: De inhoud van 1 injectieflacon (1.000 mg cefazoline) wordt opgelost in 4 ml van een verenigbaar oplosmiddel (d.w.z. tot een concentratie van ongeveer 220 mg/ml). Het te gebruiken volume van deze oplossing is samen met de dosis in mg aangegeven in tabel 1.

Injectieflacon met 2 g: De inhoud van 1 injectieflacon (2.000 mg cefazoline) wordt opgelost in 10 ml van een verenigbaar oplosmiddel (d.w.z. tot een concentratie van ongeveer 180 mg/ml). Het te gebruiken volume van deze oplossing is samen met de dosis in mg aangegeven in tabel 2.

Intraveneuze toediening van lidocaïneoplossingen moet strikt worden vermeden.

Tabel 1: Geschikte volumes voor intraveneuze en intramusculaire injectie bij pediatriische patiënten voor Cefazoline Noridem 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Lichaamsgewicht	Sterkte	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Verdeelde dosis om de 12 uur bij 25 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 1 g	63 mg;	125 mg;	188 mg;	250 mg;	313 mg;
		0,29 ml	0,57 ml	0,85 ml	1,14 ml	1,42 ml
Verdeelde dosis om de 8 uur bij 25 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 1 g	42 mg;	85 mg;	125 mg;	167 mg;	208 mg;
		0,19 ml	0,439 ml	0,57 ml	0,76 ml	0,94 ml
Verdeelde dosis om de 6 uur bij 25 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 1 g	31 mg;	62 mg;	94 mg;	125 mg;	156 mg;
		0,14 ml	0,28 ml	0,43 ml	0,57 ml	0,71 ml
Verdeelde dosis om de 12 uur bij 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 1 g	125 mg	250 mg;	375 mg;	500 mg;	625 mg;
		0,57 ml	1,14 ml	1,7 ml	2,27 ml*	2,84 ml*
Verdeelde dosis om	injectieflacon	83 mg;	166 mg;	250 mg;	333 mg;	417 mg;

de 8 uur bij 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag	met 1 g					
		0,438 ml	0,75 ml	1,14 ml	1,51 ml	1,89 ml
Verdeelde dosis om de 6 uur bij 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 1 g	63 mg;	125 mg;	188 mg;	250 mg;	313 mg;
		0,29 ml	0,57 ml	0,85 ml	1,14 ml	1,42 ml
Verdeelde dosis om de 8 uur bij 100 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 1 g	167 mg;	333 mg;	500 mg;	667 mg;	833 mg;
		0,76 ml	1,51 ml	2,27 ml*	3,03 ml*	3,79 ml*
Verdeelde dosis om de 6 uur bij 100 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 1 g	125 mg;	250 mg;	375 mg;	500 mg;	625 mg;
		0,57 ml	1,14 ml	1,7 ml	2,27 ml*	2,84 ml*

* Voor intramusculaire toediening: wanneer het berekende volume van elke individuele toediening meer dan 2 ml bedraagt, verdient het de voorkeur om een doseringsschema te kiezen met meer verdeelde doses per dag (3 of 4) of om het toegediende volume in gelijke delen te verdelen over twee verschillende injectieplaatsen.

Tabel 2: Geschikte volumes voor intraveneuze injectie bij pediatrische patiënten voor Cefazoline Noridem 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Lichaamsgewicht	Sterkte	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Verdeelde dosis om de 12 uur bij 25 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 2 g	63 mg;	125 mg;	188 mg;	250 mg;	313 mg;
		0,35 ml	0,69 ml	1,04 ml	1,39 ml	1,74 ml
Verdeelde dosis om de 8 uur bij 25 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 2 g	42 mg;	85 mg;	125 mg;	167 mg;	208 mg;
		0,23 ml	0,47 ml	0,69 ml	0,93 ml	1,15 ml
Verdeelde dosis om de 6 uur bij 25 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 2 g	31 mg;	62 mg;	94 mg;	125 mg;	156 mg;
		0,17 ml	0,34 ml	0,52 ml	0,69 ml	0,87 ml
Verdeelde dosis om de 12 uur bij 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 2 g	125 mg	250 mg;	375 mg;	500 mg;	625 mg;
		0,69 ml	1,39 ml	2,08 ml	2,78 ml	3,47 ml
Verdeelde dosis om de 8 uur bij 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 2 g	83 mg;	166 mg;	250 mg;	333 mg;	417 mg;
		0,46 ml	0,92 ml	1,39 ml	1,85 ml	2,32 ml
Verdeelde dosis om de 6 uur bij 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 2 g	63 mg;	125 mg;	188 mg;	250 mg;	313 mg;
		0,35 ml	0,69 ml	1,04 ml	1,39 ml	1,74 ml
Verdeelde dosis om de 8 uur bij 100 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 2 g	167 mg;	333 mg;	500 mg;	667 mg;	833 mg;
		0,93 ml	1,85 ml	2,78 ml	3,7 ml	4,63 ml

Verdeelde dosis om de 6 uur bij 100 mg/kg lichaamsgewicht/dag	injectieflacon met 2 g	125 mg;	250 mg;	375 mg;	500 mg;	625 mg;
		0,69 ml	1,39 ml	2,08 ml	2,78 ml	3,47 ml

Gebruik voor volumes van minder dan 1 ml een spuit van 0,5 ml voor een betere nauwkeurigheid van de dosering.

Intramusculaire injectie

De inhoud van 1 injectieflacon (1.000 mg cefazoline) wordt opgelost in 4 ml van een verenigbaar oplosmiddel (d.w.z. tot een concentratie van ongeveer 220 mg/ml). Vervolgens wordt het geschikte volume (zoals aangegeven in tabel 1) uit de gereconstitueerde oplossing opgetrokken en via intramusculaire injectie toegediend.

Voor toediening aan kinderen jonger dan 30 maanden dient cefazoline niet te worden opgelost in een lidocaïne-oplossing (zie rubriek 4.4).

Intraveneuze infusie

De dosering kan worden gegeven door intraveneuze infusie van de gereconstitueerde en verder verdunde oplossing (10 mg/ml) beschreven in rubriek 6.6.

Pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie

Bij kinderen met nierinsufficiëntie kan (zoals bij volwassenen) een lagere dosis nodig zijn om cumulatie te voorkomen. Deze lagere dosis kan op geleide van de bloedspiegels worden bepaald. Indien dit niet mogelijk is, kan de dosering op geleide van de creatinineklaring worden vastgesteld volgens de volgende richtlijnen.

Bij kinderen met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40 – 20 ml/min) zal 25 % van de normale dagdosis, verdeeld in doses om de 12 uur, voldoende zijn.

Bij kinderen met ernstige nierinsufficiëntie (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 eerste startdosis. Zie ook rubriek 4.4.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Cefazoline Noridem 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie mag worden toegediend als een diepe intramusculaire injectie of via trage intraveneuze injectie of intraveneuze infusie na verdunning. Cefazoline Noridem 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie mag worden toegediend via trage intraveneuze injectie of intraveneuze infusie na verdunning. Enkelvoudige doses van meer dan 1 g moeten als intraveneuze infusie worden toegediend.

Het volume en het soort verdunningsmiddel dat voor de reconstitutie wordt gebruikt, is afhankelijk van de wijze van toediening.

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

Als lidocaïne als oplosmiddel wordt gebruikt, mag de resulterende oplossing nooit intraveneus worden toegediend (zie rubriek 4.3). De informatie in de samenvatting van de productkenmerken van lidocaïne moet in acht genomen worden.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling hangt af van de ernst van de infectie en van de klinische en bacteriologische vooruitgang.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natriumcefazoline.
- Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie) voor andere bèta-lactam antibiotica (penicillinen, monobactams en carbapenems).

Contra-indicaties voor lidocaïne moeten worden uitgesloten vóór intramusculaire injectie van cefazoline wanneer lidocaïne-oplossing als oplosmiddel wordt gebruikt (zie rubriek 4.4). Zie informatie in de samenvatting van de productkenmerken van lidocaïne, vooral voor contra-indicaties. Oplossingen van cefazoline in lidocaïne mogen niet intraveneus worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Voordat de behandeling wordt gestart, moet worden nagegaan of de patiënt geen eerdere overgevoeligheid heeft vertoond na toediening van cefalosporinen, penicillinen of andere geneesmiddelen. Cefazoline dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met een neiging tot allergie. Kruisallergieën tussen penicillinen en cefalosporinen zijn gedocumenteerd.

Zoals met alle bètalactam-antibiotica zijn zelden ernstige overgevoeligheidsreacties inclusief met fatale afloop gemeld. In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met cefazoline onmiddellijk worden gestaakt en moeten adequate noodmaatregelen worden genomen. Vóór toediening moet worden vastgesteld of de patiënt in het verleden overgevoeligheidsreacties heeft gehad voor cefazoline, andere cefalosporinen of andere bèta-lactammiddelen. Cefazoline dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties op andere beta-lactams die als niet-ernstig zijn gecategoriseerd.

Pseudomembraneuze colitis door antibiotica

In gevallen van ernstige en aanhoudende diarree moet aandacht worden besteed aan de mogelijkheid van antibiotica-geassocieerde pseudomembraneuze colitis. Deze aandoening kan levensbedreigend zijn en daarom moet de behandeling met cefazoline onmiddellijk worden gestopt en moet een geschikte therapie worden toegediend; antiperistaltica zijn gecontra-indiceerd. Zie ook rubriek 4.8 Bijwerkingen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis en/of de doseringsfrequentie worden aangepast aan de mate van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Hoewel cefazoline zelden nierinsufficiëntie veroorzaakt, wordt aanbevolen de nierfunctie te monitoren, vooral bij ernstig zieke patiënten die maximale doses krijgen en bij patiënten die tegelijkertijd potentieel nefrotxische middelen krijgen, zoals aminoglycosiden of krachtige diuretica (bijv. furosemide).

Intrathecaal gebruik

Niet voor intrathecale toediening. Ernstige intoxicatie van het centrale zenuwstelsel (inclusief convulsies) is gemeld na intrathecale toediening van cefazoline.

Bacteriële resistentie en superinfecties

Langdurige behandeling met cefazoline kan leiden tot cefazoline-resistente bacteriën. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op mogelijke superinfecties. Als deze optreden, moeten passende maatregelen worden genomen.

Stollingsstoornissen

Behandeling met cefazoline kan in uitzonderlijke gevallen leiden tot stollingsstoornissen. Risicofactoren zijn vitamine K-deficiëntie bij patiënten of het effect van andere stollingsmechanismen (parenterale voeding, ondervoeding, verminderde lever- en nierfunctie, trombocytopenie). De bloedstolling kan ook gestoord zijn bij geassocieerde aandoeningen (hemofilie, maag- en duodenale zweren) die bloedingen kunnen veroorzaken of verergeren. Daarom moeten patiënten met deze aandoeningen gemonitord worden op hun protrombinetijd. Als er een significante afname is, moet een vitamine K-supplement (10 mg/week) worden toegediend.

Hypertensie of hartfalen

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

Gebruik van lidocaïne

Als een lidocaïneoplossing als oplosmiddel wordt gebruikt, mogen oplossingen van cefazoline alleen worden gebruikt voor intramusculaire injectie. Contra-indicaties met lidocaïne, waarschuwingen en andere relevante informatie zoals beschreven in de samenvatting van de productkenmerken van lidocaïne moeten vóór gebruik worden overwogen (zie rubriek 4.3).

De lidocaïneoplossing mag nooit intraveneus worden toegediend.

Pediatische patiënten

Vroeggeboren baby's en zuigelingen jonger dan één maand

Cefazoline mag niet worden toegediend aan vroeggeboren baby's en zuigelingen jonger dan één maand, omdat er tot op heden onvoldoende relevante ervaring mee is opgedaan.

Dit geneesmiddel bevat 50,6 mg natrium per injectieflacon (1.000 mg), overeenkomend met 2,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 101,2 mg natrium per injectieflacon (2.000 mg), overeenkomend met 5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Te overwegen bij patiënten die een gecontroleerd natriumdiet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antibiotica

De mogelijkheid van antagonistische effecten die *in vitro* zijn waargenomen bij antibiotica met een bacteriostatische werking (bijv. tetracyclinen, sulfonamiden, erytromycine, chlooramfenicol) moet in overweging worden genomen wanneer deze antibiotica gelijktijdig met cefazoline worden toegediend.

Probenecide

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

Vitamine K1

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

Anticoagulantia

Cefalosporinen kunnen zeer zelden leiden tot bloedstollingsstoornissen (zie rubriek 4.4). Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia (bijv. warfarine of heparine) in hoge doses moeten de stollingsparameters worden gemonitord. In een groot aantal gevallen is een toename van de orale antistollingsactiviteit gemeld bij patiënten die antibiotica krijgen. Infectie en ontsteking, leeftijd en algemene toestand van de patiënt zijn waarschijnlijk risicofactoren.

Onder deze omstandigheden is het moeilijk vast te stellen welke rol de infectieziekte en de behandeling ervan spelen wanneer een INR disbalans optreedt. Sommige antibioticaklassen zijn echter meer betrokken, vooral fluoroquinolonen, macroliden, cyclinen, cotrimoxazol en sommige cefalosporinen.

Nefrotoxische stoffen

Het is niet uit te sluiten dat het nefrotoxische effect van antibiotica (bijv. aminoglycosiden, colistine, polymyxine B), jodiumhoudende contrastmiddelen, organoplatinaverbindingen, methotrexaat in hoge concentraties, sommige antivirale geneesmiddelen (bijv. aciclovir, foscarnet), pentamidine, ciclosporine, tacrolimus en diuretica (bijv. furosemide) toeneemt. Bij gelijktijdige toediening met cefazoline moet de nierfunctie zorgvuldig worden gemonitord.

Laboratoriumtests

Bij laboratoriumtests kan er een vals-positieve reactie voor urine-glucose optreden bij gebruik van Benedict's oplossing of Fehling's oplossing bij patiënten die behandeld worden met cefazoline. Cefazoline heeft geen

effect op enzymatische metingen van glucose in de urine.

De indirecte en directe Coombs test kunnen ook vals-positieve resultaten geven. Dit kan ook gelden voor pasgeboren baby's waarvan de moeder cefalosporinen heeft gekregen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit.

Cefazoline mag alleen tijdens de zwangerschap worden toegediend, met name in het eerste trimester, na zorgvuldige evaluatie van de baten/risicoverhouding, aangezien er onvoldoende ervaring mee is en cefazoline de placenta passeert.

Het verdient de voorkeur om het gebruik van cefazoline tijdens de zwangerschap te vermijden, tenzij het absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding

Cefazoline wordt in zeer lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk en mag daarom alleen worden gebruikt na zorgvuldige beoordeling van de baten/risicoverhouding. Als er tijdens de borstvoeding diarree of candidiasis bij de zuigeling optreedt, mag de moeder geen borstvoeding geven of moet de behandeling met cefazoline worden beëindigd.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek zijn geen effecten op de vruchtbaarheid geconstateerd.

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

Cefazoline heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (zie rubriek 4.8) die de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in aflopende volgorde van ernst. De frequenties van bijwerkingen worden als volgt geclassificeerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$),

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$),

soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$),

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$),

zeer zelden ($< 1/10.000$).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Frequenties	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Orale candidiasis
	Zelden	Genitale candidiasis (monoliasis), vaginitis. Zoals bij elk antibioticum kan langdurig gebruik leiden tot overgroei van niet-vatbare bacteriën. Rhinitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, granulocytopenie, neutropenie, trombocytopenie, leukocytose, granulocytose, monocytose, lymfocytopenie, basofilie en eosinofilie zijn waargenomen in het bloedbeeld. Deze effecten zijn zeldzaam en reversibel.
	Zeer zelden	Stollingsstoornissen met daaropvolgende bloedingen (zie rubriek 4.4).
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Pyrexie
	Zeer zelden	Anafylactische shock (zwellen van het strottenhoofd met vernauwing van de luchtwegen, verhoogde

		hartslag, kortademigheid, daling van de bloeddruk, zwelling van de tong, anale pruritus, genitale pruritus, gezichtsoedeem).
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hyperglykemie, hypoglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Epilepsieaanvallen (bij patiënten met nierfunctiestoornis die behandeld worden met te hoge doses).
	Zelden	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	Soms	Tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Pleurale effusie, dyspneu of ademnood, hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, diarree
	Zelden	Anorexia
	Zeer zelden	Pseudomembraneuze colitis (deze complicatie moet onmiddellijk worden behandeld als de diarree gepaard gaat met een antibioticatherapie).
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Voorbijgaande verhoging van aspartaat aminotransferase, alanine aminotransferase of alkalische fosfatase, gamma-glutamyltransferase, bilirubine en/of lactaatdehydrogenase, voorbijgaande hepatitis en voorbijgaande cholestatische icterus.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Soms	Erytheem, erythema multiforme, urticaria, angio-oedeem.
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Nefrotoxiciteit, interstitiële nefritis, ongedefinieerde nefropathie, proteïnurie, voorbijgaande verhoging van bloedureumstikstof (BUN), meestal bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere mogelijk nefrotoxische middelen.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Vulvovaginale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Pijn op de intramusculaire injectieplaats, soms gepaard met induratie
	Zelden	Malaise, vermoeidheid, borstpijn

Een arts moet worden geraadpleegd in geval van ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na behandeling met cefazoline, aangezien dergelijke diarree een symptoom kan zijn van een ernstige ziekte (pseudomembraneuze colitis) die onmiddellijk moet worden behandeld. Patiënten mogen onder geen beding antiperistaltica innemen als zelfmedicatie (zie rubriek 4.4).

Langdurig gebruik van cefalosporinen kan leiden tot overgroei van cefazoline-resistente bacteriën, met name *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* en *Candida*. Dit kan leiden tot superinfecties of mogelijke kolonisatie met resistente organismen of gisten (zie rubriek 4.4).

Studies

Voorbijgaande verhoging van AST, ALT, bloed ureum en alkalische fosfatase zonder klinische bewijs van nier- of leverfunctiestoornis.

Uit diergegevens is gebleken dat cefazoline een potentieel nefrotoxisch effect heeft. Hoewel dit niet is aangetoond bij mensen, moet met deze mogelijkheid rekening worden gehouden, vooral bij patiënten die gedurende een langere periode hoge doses krijgen. Zeldzame gevallen van interstitiële nefritis en niet nader gespecificeerde nefropathie zijn gemeld. De betrokken patiënten waren ernstig ziek en kregen verschillende geneesmiddelen. De rol van cefazoline bij het ontstaan van interstitiële nefritis of andere nefropathieën is niet vastgesteld.

In zeldzame gevallen zijn tijdens de behandeling de volgende effecten gemeld:

- Verlaagde hemoglobine- en/of hematocrietwaarden, anemie, agranulocytose, aplastische anemie, pancytopenie en hemolytische anemie.

De volgende gevallen zijn gemeld tijdens behandeling met bepaalde cefalosporinen:

- Nachtmerries, duizeligheid, hyperactiviteit, nervositeit of angst, slapeloosheid, slaperigheid, zwakte, blozen, veranderd kleurenzicht, verwardheid en epileptische 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

Symptomen van overdosering

Overdosering kan pijn, ontstekingsreacties en flebitis op de injectieplaats veroorzaken. Parenterale toediening van hoge doses cefalosporinen kan duizeligheid, paresthesie en hoofdpijn veroorzaken. Na overdosering met cefalosporinen kunnen convulsies optreden, vooral bij patiënten met nieraandoeningen.

Na overdosering kunnen de volgende abnormale laboratoriumwaarden optreden: stijging van de creatininespiegel, BUN, leverenzymen en bilirubine, een positieve Coombs-test, trombocytemie en trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie en verlenging van de protrombinetijd.

Behandeling van overdosering

Als convulsies optreden, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt. Behandeling met anti-epileptica kan aangewezen zijn. De vitale functies en parameters van het lichaam moeten nauwlettend worden gemonitord. In geval van een ernstige overdosering waarbij de patiënt niet meer reageert op andere behandelingen, kan hemodialyse met hemoperfusie effectief zijn, hoewel dit niet bewezen is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere bètalactam-antibiotica, cefalosporinen van de eerste generatie.

ATC-code: J01DB04

Werkingsmechanisme

Alle cefalosporinen (beta-lactam antibiotica) remmen de celwandsynthese en zijn selectieve remmers van de peptidoglycaansynthese. De eerste stap is de binding van het geneesmiddel aan celreceptoren (penicillinebindende eiwitten).

Na deze binding wordt de transpeptidase reactie geblokkeerd en wordt de peptidoglycaansynthese geremd. Dit proces leidt tot bacteriële lyse.

Relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

Er is aangetoond dat de belangrijkste farmacokinetisch-farmacodynamische index die correleert met werkzaamheid *in vivo* voor cefalosporinen, het percentage is van het doseringsinterval waarin de concentratie van de vrije werkzame stof boven de minimale inhiberende concentratie van de betreffende pathogeen blijft (d.w.z. %T>MIC).

Resistentiemechanismen

Bèta-lactamantibiotica bevatten een bèta-lactamring die essentieel is voor het antimicrobiële effect. Als deze ring wordt gesplitst, verliest deze het antibiotische effect. Sommige bacteriën hebben enzymen (beta-lactamases) die deze ring kunnen splitsen, waardoor ze resistent worden tegen dit type antibioticum.

Zoals bij alle cefalosporinen en andere bèta-lactamantibiotica kunnen groepen bacteriën verschillende resistentiemechanismen verwerven: veranderingen van het doelwit (penicillinebindende eiwitten, PBP's), enzymatische afbraak van de centrale structuur door bèta-lactamases en gewijzigde toegang tot het doelwit. Er bestaat kruisresistentie tussen cefalosporinen en penicillinen. Gram-negatieve micro-organismen die induceerbare chromosoomgebonden bètalactamases bevatten, zoals *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. en *Providencia* spp., moeten ondanks *in vitro* gevoeligheid als resistent tegen cefazoline worden beschouwd.

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

MIC (minimum inhiberende concentratie) interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests zijn vastgesteld door het Europees Comité voor antimicrobiële gevoeligheidstests (EUCAST) voor Cefazoline en staan hier vermeld: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie voor bepaalde stammen kan variëren afhankelijk van de geografische locatie en het tijdstip van testen. Daarom is informatie over de lokale resistentiesituatie wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Als vanwege de lokale resistentiesituatie de werkzaamheid twijfelachtig is, moet deskundig advies worden ingewonnen.

Vaak gevoelige soorten
<u>Aerobe grampositieve</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig)
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (meticilline-gevoelig) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Inherent resistente organismen
<i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. (<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> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> , meticilline-resistent <i>Indole-positieve Proteus</i> spp <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

- IM toediening:

In humane farmacologie worden de serumspiegels van cefazoline en de werkingsduur na intramusculaire toediening weergegeven in de volgende tabel.

Dosering (g)	Serumconcentratie (µg/ml)					
	30 min	1 u	2 u	4 u	6 u	8 u
0,25	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	

0,50	36,2	36,8	37,9	15,5	6,5	3,0
1,0*	60,0	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

*- Gemiddelde van twee studies

• IV toediening:

Na continue IV-infusie (bij gezonde proefpersonen) van cefazoline met een dosis van 3,5 mg/kg gedurende één uur, gevolgd door een dosis van 1,5 mg/kg gedurende de volgende 2 uur, werden serumspiegels van ongeveer 28 mg/ml gezien in het derde uur.

De gemiddelde serumconcentraties na intraveneuze toediening van één dosis van 1 g worden in de volgende tabel weergegeven.

Serumconcentratie (µg/ml) na intraveneuze toediening van 1 g					
5 min	15 min	30 min	1 uur	2 uur	4 uur
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Cefazoline heeft een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 1,8 uur, die kan oplopen tot 15-30 uur bij ernstige nierfunctiestoornis en kan hoger zijn bij anurie.

De piekplasmaconcentraties zijn 63,6 mg/l en 188,4 mg/l, die werden bereikt na 1-2 uur continue IV-infusie bij een dosis van 1 g. De halfwaardetijd is 100 minuten.

Wanneer cefazoline wordt toegediend aan patiënten zonder galwegobstructie, treden in het galblaasweefsel en de gal concentraties op die de serumspiegel ver overschrijden.

Cefazoline passeert gemakkelijk de placentabarrière. De hoeveelheden cefazoline in moedermelk zijn laag. De mate van eiwitbinding is 85-90% voor humaan serum onder fysiologische omstandigheden. De diffusie van cefazoline in de cerebrospinale vloeistof is laag.

Biotransformatie

Cefazoline wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Cefazoline wordt voornamelijk uitgescheiden via de urine, met een klein percentage via de gal. Na intramusculaire injectie van 500 mg wordt 56% tot 89% van de toegediende dosis binnen zes uur renaal geëlimineerd en 80% tot bijna 100% binnen 24 uur. Na intramusculaire toediening van 500 mg en 1 g cefazoline worden piekconcentraties in de urine bereikt van respectievelijk meer dan 1.000 en meer dan 4.000 µg/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cefazoline heeft een lage acute toxiciteit.

Herhaalde toediening van cefazoline aan honden en ratten via verschillende toedieningswegen gedurende 1 tot 6 maanden had geen significante effecten op biochemische en hematologische parameters. Renale toxiciteit werd waargenomen na herhaalde toediening bij konijnen, maar niet bij honden of ratten. Cefazoline vertoonde geen teratogene of embryotoxische activiteit.

Er zijn geen studies beschikbaar over de mutageniciteit en de carcinogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Cefazoline is onverenigbaar met amikacinedisulfaat, natriumamobarbital, ascorbinezuur, bleomycinesulfaat, calciumgluceptaat, calciumgluconaat, cimetidinehydrochloride, colistimethaatnatrium,

erythromycinegluceptaat, kanamycinesulfaat, oxytetracyclinehydrochloride, natriumpentobarbital, polymyxine B-sulfaat en tetracyclinehydrochloride.

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na reconstitutie/verdunding

De chemische en fysische stabiliteit is bewezen gedurende 12 uur bij 25°C en tot 24 uur bij 2 – 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van opening/reconstitutie/verdunding elk risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zijn die normaliter niet langer dan de hierboven vermelde tijden van chemische en fysische stabiliteit.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 15 ml in kleurloos type III-glas met broombutylrubber type I-sluitingen en verzegeld met aluminium kapjes en met een plastic beugeldop.

Injectieflacon van 20 ml in kleurloos type III-glas met broombutylrubber type I-sluitingen en verzegeld met aluminium kapjes en met een plastic beugeldop.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingsgrootten van 1, 10 of 15 injectieflacons.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing

Zie voor elke toedieningsweg de tabel voor het toe te voegen volume en de concentratie van de oplossing. Die kunnen nuttig zijn wanneer partiële doses nodig zijn.

Intramusculaire injectie

Cefazoline Noridem 1 g:

Reconstitueer Cefazoline Noridem 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie met een van de volgende verenigbare verdunningsmiddelen zoals aangegeven in de volgende verdunningstabel:

- water voor injecties,
- 10% glucoseoplossing,
- 0,9% natriumchlorideoplossing,
- 0,5% lidocaïne-HCl-oplossing.

Goed schudden totdat de inhoud van de injectieflacon volledig is opgelost en vervolgens toedienen als een diepe intramusculaire injectie.

Reconstitutietabel voor intramusculaire injectie

Inhoud per injectieflacon	Hoeveelheid toe te voegen verdunningsmiddel	Concentratie (bij benadering)
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Voor de hoeveelheid toe te voegen verdunningsmiddel voor pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2 – Richtlijnen voor pediatrische dosering.

Gebruik van lidocaïne:

Als een lidocaïneoplossing als oplosmiddel wordt gebruikt, mogen oplossingen van cefazoline alleen worden gebruikt voor intramusculaire injectie. Contra-indicaties met lidocaïne, waarschuwingen en andere relevante informatie zoals beschreven in de samenvatting van de productkenmerken van lidocaïne moeten vóór gebruik worden overwogen.

De lidocaïneoplossing mag nooit intraveneus worden toegediend.

Intramusculaire injectie met lidocaïne als oplosmiddel is aangewezen voor kinderen ouder dan 30 maanden.

Cefazoline Noridem 2 g: Mag niet worden gebruikt voor intramusculaire toediening.

Intraveneuze injectie

Reconstitueer Cefazoline Noridem, met een van de volgende verenigbare verdunningsmiddelen zoals aangegeven in de volgende verdunningstabel:

- water voor injecties,
- 0,9% natriumchlorideoplossing,
- 5% glucoseoplossing,
- 10% glucoseoplossing.

Reconstitutietabel voor intraveneuze injectie

Inhoud per injectieflacon	Minimale hoeveelheid toe te voegen verdunningsmiddel	Concentratie (bij benadering)
1 g	4 ml	220 mg/ml

Cefazoline moet langzaam worden geïnjecteerd over een periode van drie tot vijf minuten. In geen geval mag de oplossing in minder dan 3 minuten worden geïnjecteerd. Dit moet gebeuren rechtstreeks in de ader of in de slang waarmee de patiënt intraveneuze oplossing ontvangt.

Eenmalige doses van meer dan 1 g moeten als intraveneuze infusie over een periode van 30 tot 60 minuten worden toegediend.

Richtlijnen voor pediatrisch gebruik:

Injectieflacon met 1 g: De inhoud van 1 injectieflacon (1.000 mg cefazoline) wordt opgelost in 4 ml van een verenigbaar oplosmiddel (d.w.z. tot een concentratie van ongeveer 220 mg/ml). Het te gebruiken volume van deze oplossing is samen met de dosis in mg aangegeven in tabel 1.

Injectieflacon met 2 g: De inhoud van 1 injectieflacon (2.000 mg cefazoline) wordt opgelost in 10 ml van een verenigbaar oplosmiddel (d.w.z. tot een concentratie van ongeveer 180 mg/ml). Het te gebruiken volume van deze oplossing is samen met de dosis in mg aangegeven in tabel 2.

Voor de hoeveelheid toe te voegen verdunningsmiddel voor pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2 – Richtlijnen voor pediatrische dosering. Gebruik voor volumes van minder dan 1 ml een spuit van 0,5 ml voor een betere nauwkeurigheid van de dosering.

Intraveneuze infusie

Cefazoline Noridem moet eerst worden gereconstitueerd met een van de verdunningsmiddelen die als verenigbaar voor intraveneuze injectie worden beschreven.

Verdere verdunning dient te gebeuren met een van de volgende verenigbare verdunningsmiddelen zoals aangegeven in de volgende verdunningstabel:

- 0,9% natriumchlorideoplossing,
- glucose 5%,
- Ringer-oplossing,
- Ringer-lactaatoplossing,
- water voor injecties.

Verdunningstabel voor intraveneuze infusie

Inhoud per injectieflacon	Reconstitutie	Verdunning	Concentratie (bij benadering)
	Minimale hoeveelheid toe te voegen verdunningsmiddel	Hoeveelheid toe te voegen verdunningsmiddel	
1 g	4 ml	50 ml – 100 ml	20 mg/ml – 10 mg/ml
2 g	8 ml	50 ml – 100 ml	40 mg/ml – 20 mg/ml

Voor Cefazoline 2 g: indien kleinere doses nodig zijn, wordt aanbevolen om de helft van de gereconstitueerde oplossing te gebruiken (ongeveer 4 ml met 1 g cefazoline, d.w.z. de helft van de flaconinhoud) en een verenigbaar verdunningsmiddel toe te voegen tot een eindvolume van 100 ml (resulterend in een concentratie van ongeveer 10 mg/ml). De benodigde hoeveelheid van deze verdunde oplossing kan dan over de voorgeschreven periode aan de patiënt worden toegediend.

Oplossingen van Cefazoline Noridem die lidocaïne bevatten, mogen nooit intraveneus worden toegediend.

Zoals voor alle parenterale geneesmiddelen geldt, moet de gereconstitueerde oplossing vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. De oplossing mag alleen worden gebruikt als die helder is en praktisch vrij van deeltjes.

Het gereconstitueerde product is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Noridem Enterprises Ltd
Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia
Cyprus

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

RVG 134826 Cefazoline Noridem 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie
RVG 134827 Cefazoline Noridem 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST