

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefazolin Sandoz 0,5 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Cefazolin Sandoz 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Cefazolin Sandoz 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Cefazolin Sandoz 2 g – Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cefazolin Sandoz 0,5 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 0,524 g Cefazolin als Natriumsalz (entsprechend 0,5 g Cefazolin)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt jeder Durchstechflasche beträgt 1,1 mmol (25,3 mg).

Cefazolin Sandoz 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 1,048 g Cefazolin als Natriumsalz (entsprechend 1 g Cefazolin)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt jeder Durchstechflasche beträgt 2,2 mmol (50,6 mg).

Cefazolin Sandoz 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 2,096 g Cefazolin als Natriumsalz (entsprechend 2 g Cefazolin)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt jeder Durchstechflasche beträgt 4,4 mmol (101,2 mg).

Cefazolin Sandoz 2 g – Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 2,096 g Cefazolin als Natriumsalz (entsprechend 2 g Cefazolin)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt jeder Durchstechflasche beträgt 4,4 mmol (101,2 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw.
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefazolin ist zur Behandlung der folgenden, durch Cefazolin-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1) hervorgerufenen Infektionen bei Erwachsenen und Kindern im Alter über 1 Monat (siehe Abschnitt 4.2. und 4.4) angezeigt:

- Infektionen der unteren Atemwege: Akute, bakteriell-bedingte Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Pneumonie
- Infektionen der Harnwege: Akute Pyelonephritis
- Infektionen der Haut und der Weichteile
- Endokarditis
- Perioperative Prophylaxe: Die perioperative Verabreichung von Cefazolin kann das Risiko von postoperativen Infektionen bei infektionsgefährdeten Operationen reduzieren.
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, welche im Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen auftritt oder vermutlich damit in Zusammenhang steht.

Die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber der Behandlung sollte (wenn möglich) geprüft werden, jedoch kann die Therapie vor dem Vorliegen der Ergebnisse begonnen werden. Offiziellen Richtlinien (z.B. nationale Empfehlungen) zum adäquaten Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist von der Empfindlichkeit der Erreger und dem Schweregrad der Erkrankung abhängig.

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene gibt die folgende Tabelle wieder:

Art der Infektion	Dosis	Dosierungsintervall	Gesamt-Tagesdosis
Leichte Infektionen (verursacht durch gram-positive Erreger)	500 mg 1 g	alle 8 Stunden alle 12 Stunden	1,5 g 2 g
Unkomplizierte Harnwegsinfektionen	1 g	alle 12 Stunden	2 g
Mäßig schwere bis schwere Infektionen (verursacht durch gram-negative Erreger)	1 g	alle 6 – 8 Stunden	3 g – 4 g
Lebensbedrohende Infektionen	1 g – 1,5 g	alle 6 Stunden	4 g – 6 g

In einzelnen Fällen wurden Dosierungen von bis zu 12 g gegeben.

Bei erwachsenen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollte das nachfolgende Dosierungsschema beachtet werden:

Kreatininclearance (ml/min x 1,73 m ²)	Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Tagesdosis	Dosisintervall
≥ 55	≤ 1,5	normale Dosis	unverändert
35-54	1,6-3,0	normale Dosis	mindestens 8-stündiges Intervall
11-34	3,1-4,5	Hälfte der normalen Dosis	12-stündiges Intervall
≤ 10	≥ 4,6	Hälfte der normalen Dosis	18 bis 24-stündiges Intervall

Bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, hängt die Dosierung von den Bedingungen der Dialyse ab.

Bei perioperativer Anwendung zur Infektionsprophylaxe hängt die Dosis von Art und Dauer des operativen Eingriffs ab. Es werden die nachfolgenden Dosierungen empfohlen:
30 Minuten bis eine Stunde vor dem operativen Eingriff wird eine Anfangsdosis von 1 g bis 2 g i.v. oder i.m. verabreicht.

Bei längerer Operationsdauer (2 Stunden oder mehr) werden während der Operation nochmals 500 mg bis 1 g i.v. oder i.m. verabreicht. Dosishöhe und Anwendungszeitpunkt sind abhängig von Art und Dauer des operativen Eingriffs.

Postoperativ werden über 24 Stunden 500 mg bis 1 g i.v. oder i.m. in Abständen von 6 bis 8 Stunden gegeben.

Wenn mögliche Infektionen für den Patienten besonders gefährlich sein könnten (z.B. nach Herzchirurgie oder größeren orthopädischen Eingriffen wie Gelenkersatz), ist es ratsam, die postoperative Gabe von Cefazolin über 24 bis 48 Stunden nach der Operation fortzusetzen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche (älter als 1 Monat)

Eine Gesamttagesdosis von 25 - 50 mg/kg KG, auf 3 - 4 Einzelgaben verteilt, ist gegen die meisten leichten bis mäßig schweren Infektionen wirksam.

Bei schweren Infektionen kann die Gesamtdosis auf die empfohlene Maximaldosis von 100 mg/kg KG erhöht werden

Dosierungsanleitung für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (Anhaltswerte)

Körpergewicht	25 mg/kg täglich in 3 Gaben		25 mg/kg täglich in 4 Gaben	
	Dosierungsintervall ca. 8 Stunden	zu entnehmendes Volumen bei einer Konzentration von 125 mg/ml	Dosierungsintervall ca. 6 Stunden	zu entnehmendes Volumen bei einer Konzentration von 125 mg/ml
4,5 kg	40 mg	0,35 ml	30 mg	0,25 ml
9,0 kg	75 mg	0,6 ml	55 mg	0,45 ml
13,5 kg	115 mg	0,9 ml	85 mg	0,7 ml
18,0 kg	150 mg	1,2 ml	115 mg	0,9 ml
22,5 kg	190 mg	1,5 ml	140 mg	1,1 ml

Körpergewicht	50 mg/kg täglich in 3 Gaben		50 mg/kg täglich in 4 Gaben	
	Dosierungsintervall ca. 8 Stunden	zu entnehmendes Volumen bei einer Konzentration von 225 mg/ml	Dosierungsintervall ca. 6 Stunden	zu entnehmendes Volumen bei einer Konzentration von 225 mg/ml
4,5 kg	75 mg	0,35 ml	55 mg	0,25 ml
9,0 kg	150 mg	0,7 ml	110 mg	0,5 ml
13,5 kg	225 mg	1,0 ml	170 mg	0,75 ml
18,0 kg	300 mg	1,35 ml	225 mg	1,0 ml
22,5 kg	375 mg	1,7 ml	285 mg	1,25 ml

Frühgeborene: Die Sicherheit der Anwendung bei Frühgeborenen wurde nicht belegt (siehe Abschnitt 4.4). **Die Anwendung von Cefazolin bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 1 Monat wird nicht empfohlen.**

Kinder mit Nierenfunktionsstörungen

Kreatininclearance (ml/min x 1,73 m ²)	Cefazolin-Dosis (mg/kg)	Dosierungsintervall (h)
> 50	7 (bis 500 mg/Dosis)	6 - 8
25-50	7	12
10-25	7	24 - 36
< 10	7	48 - 72

Kinder unter Hämodialyse erhalten zu Beginn der Therapie 7 mg/kg KG. Da sich während der Dialyse der Cefazolin-Serumspiegel um 35 % bis 65 % vermindert, wird im anschließenden dialysefreien Intervall eine Dosis von 3 bis 4 mg Cefazolin/kg KG verabreicht (Dialyseintervall = 72 Stunden).

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Wie bei der Antibiotikatherapie üblich, soll Cefazolin mindestens noch weitere 2 - 3 Tage gegeben werden, nachdem der Patient fieberfrei geworden ist oder die Erreger nachweislich eliminiert worden sind.

Art der Anwendung

Die zubereitete Lösung wird tief intramuskulär oder intravenös verabreicht (siehe auch Abschnitt 6.6.).

Intramuskuläre Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung sollte das Arzneimittel in 0,5%-iger Lidocainlösung gelöst werden. Intramuskuläre Dosen (maximal 1 g) sollten in eine große Muskelmasse injiziert werden. Die i.m. Gabe sollte nur bei unkomplizierten Infektionen angewendet werden. Die Rekonstitution erfolgt mit 0,5%-iger Lidocainlösung gemäß nachfolgender Verdünnungstabelle.

Größe der Durchstechflasche	Volumen des Lösungsmittels
500 mg	2 ml
1 g	4 ml

Intravenöse Anwendung

Zur Herstellung von i.v. Injektions- oder Infusionslösungen wird das Pulver in Wasser für Injektionszwecke oder in 0,9%-iger Kochsalzlösung gelöst.

Cefazolin Sandoz 0,5 g / 1 g / 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Für jedes Gramm Pulver müssen mindestens 4 ml des Lösungsmittels eingesetzt werden.

Cefazolin Sandoz 2 g – Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

Zur Herstellung von Lösungen zur i.v. Infusion wird die Infusionsflasche mit 50 – 100 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung gefüllt, das Pulver aufgelöst und langsam infundiert.

Intermittierende intravenöse Infusion

Höhere tägliche Dosen (4 – 6 g in 2 – 3 Einzeldosen) werden durch i.v. Infusion (über 20 bis 30 Minuten) verabreicht.

Direkte intravenöse Injektion

Bis zu einer Dosis von 1 g kann Cefazolin durch langsame i.v. Injektion (über 3 – 5 Minuten) direkt in eine Vene oder durch die Kanüle verabreicht werden.

Lösungen von Cefazolin in Lidocain dürfen nicht intravenös verabreicht werden.

Sonstige Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, oder andere Cephalosporine.
Sofortige und/oder schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicillin oder ein anderes Betalactam-Antibiotikum in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- *Schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR)*
Nach der Markteinführung wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Cefazolin schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR) gemeldet, darunter Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN; auch bekannt als Lyell-Syndrom), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme (EM) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können.
Bei der Verschreibung sollen die Patienten über die Anzeichen und Symptome von Hautreaktionen informiert werden.
Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist Cefazolin sofort abzusetzen und eine alternative Behandlung in Betracht zu ziehen. Wenn der Patient bei der Anwendung von Cefazolin SJS, TEN, AGEP oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cefazolin nicht wieder aufgenommen werden und muss dauerhaft abgebrochen werden.
- Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit allergischer Diathese, mit Asthma bronchiale oder Heuschnupfen. Vor einer Anwendung von Cefazolin sollten frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Beta-Lactame (Penicilline oder Cephalosporine) überprüft werden.
- Bei Patienten, die allergische Reaktionen zeigen, ist das Präparat abzusetzen und eine entsprechende symptomatische Therapie einzuleiten. Eine Kreuzallergie mit anderen Cephalosporinen sowie manchmal auftretende Kreuzallergien mit Penicillinen sind zu beachten. Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin muss eine Kreuzallergie mit anderen Beta-Lactamen, z.B. Cephalosporinen, berücksichtigt werden.
- Bei Patienten unter Behandlung mit Beta-Lactam-Antibiotika wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen sind bei Personen mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika wahrscheinlicher.
- Im Falle von eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von unter 55 ml/min ist eine Kumulation von Cefazolin zu erwarten. Daher ist die Dosis entsprechend zu verringern oder die Zeitabstände zwischen den Anwendungen sind zu verlängern (siehe Abschnitt 4.2). Cefazolin verursacht zwar nur in seltenen Fällen eine Nierenfunktionsstörung, eine Überprüfung der Nierenfunktion wird aber dennoch empfohlen, insbesondere bei schwerkranken Patienten, bei denen die Maximaldosen verabreicht werden und bei Patienten, die gleichzeitig auch andere potenziell nephrotoxisch wirkende Arzneimittel, wie etwa Aminoglykoside oder starke Diuretika (z. B. Furosemid), verabreicht bekommen.
- Unter der Behandlung mit Cefazolin können selten Blutgerinnungsstörungen auftreten. Gefährdet sind Patienten mit Risikofaktoren, die zu einem Vitamin K - Mangel führen oder andere Mechanismen der Blutgerinnung beeinflussen (parenterale Ernährung, Mangelernährung, eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion, Thrombozytopenie). Die Blutgerinnung kann auch bei Begleiterkrankungen (z.B. Bluterkrankheit, Magen- und Darmgeschwüre) gestört sein, welche Blutungen verursachen oder verstärken können. Daher sollte in diesen Fällen der Quickwert überwacht werden. Bei verminderten Werten sollte Vitamin K (10 mg/ Woche) substituiert werden.

- **Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Kolitis**
Bei fast allen Antibiotika wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiierter Kolitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten zu beachten, bei denen während oder nach der Anwendung eines Antibiotikums Durchfall auftritt. Im Falle einer Antibiotika-assoziierten Kolitis sollte Cefazolin sofort abgesetzt, ein Arzt konsultiert und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Anti-Peristaltika sind in dieser Situation kontraindiziert.
Bei langfristiger Anwendung von Cefazolin können unempfindliche Krankheitserreger außer Kontrolle geraten. Eine genaue Überwachung des Patienten ist daher unerlässlich. Wenn während der Behandlung eine Superinfektion auftritt, müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden.
- **Langzeitbehandlung**
Eine regelmäßige Überprüfung der Organfunktionen, einschließlich der Nieren-, Leber- und Hämatopoetikfunktion, ist während einer Langzeit- oder Hochdosisbehandlung ratsam. Erhöhte Leberenzyme und Veränderungen der Blutzellen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
- Bei Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz muss der Natriumgehalt der Injektionslösung berücksichtigt werden. (48 mg pro 1 g Cefazolin).
- **Kinder und Jugendliche**
Cefazolin sollte nicht an frühgeborene und neugeborene Kinder unter einem Monat verabreicht werden, da keine Erfahrungen vorliegen und die Sicherheit der Anwendung nicht nachgewiesen wurde.
- **Intrathekale Anwendung**
Nicht zur intrathekalen Anwendung. Nach intrathekaler Anwendung von Cefazolin wurden schwere Vergiftungen des Zentralnervensystems (einschließlich Krämpfe) berichtet.
- Cefazolin Sandoz enthält Natrium.
0,5 g: Dieses Arzneimittel enthält 25,3 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
1 g: Dieses Arzneimittel enthält 50,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
2 g: Dieses Arzneimittel enthält 101,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 5,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Gabe kontraindiziert

Antibiotika

Cefazolin darf nicht zusammen mit Antibiotika mit bakteriostatischer Wirkung verabreicht werden (z.B. Tetracycline, Sulfonamide, Erythromycin, Chloramphenicol), da bei *in-vitro*-Tests antagonistische Wirkungen beobachtet wurden.

Gleichzeitige Gabe nicht empfohlen

Probenecid

Die renale Clearance von Cefazolin wird bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Probenecid vermindert.

Vorsichtsmaßnahmen

Vitamin K1

Einige Cephalosporine wie Cefamandol, Cefazolin und Cefotetan können die Metabolisierung von Vitamin K1 beeinträchtigen, insbesondere in Fällen eines Vitamin-K1-Mangels. Es könnte daher eine Substitution von Vitamin K1 erforderlich sein.

Antikoagulanzen

Cephalosporine können in sehr seltenen Fällen zu Blutgerinnungsstörungen führen (siehe Abschnitt 4.4.). Wenn zusätzlich orale Antikoagulanzen oder hohe Heparindosen verabreicht werden, müssen die Gerinnungswerte überwacht werden.

Nephrotoxische Substanzen

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nephrotoxische Wirkung von Antibiotika (z.B. Aminoglykosiden, Colistin, Polymyxin B) und Diuretika (z. B. Furosemid) verstärkt wird. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Cefazolin sollten die Nierenwerte sorgfältig überwacht werden.

Laboruntersuchungen

Bei Labortests kann es zu einer falsch positiven Reaktion auf Glucose im Harn kommen, wenn man Benedict'sche Lösung, Fehling'sche Lösung oder Clinitest®-Tabletten verwendet, nicht aber bei Verwendung enzymatischer Nachweismethoden.

Der indirekte und direkte Coombs-Test können ebenfalls falsch positiv ausfallen. Dies kann auch bei Neugeborenen, deren Mütter Cephalosporine erhielten, der Fall sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bis jetzt liegen beim Menschen nur unzureichende Erfahrungen für die Anwendung von Cefazolin während der Schwangerschaft vor. Cefazolin sollte daher während der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Dies gilt vor allem für das erste Trimenon. Cefazolin passiert die Plazenta.

Stillzeit

Cefazolin wird in geringer Konzentration in die Muttermilch ausgeschieden. Cefazolin kann bei gestillten Kindern zu Sensibilisierung und Veränderungen der Darmflora, sowie zu Candida-Infektionen führen. In diesen Fällen sollte während der Behandlung abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es können jedoch Nebenwirkungen auftreten (z. B. allergische Reaktionen, Schwindel), die die Fähigkeit zum Fahren und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Rhinitis		Langzeitbehandlung oder wiederholte Anwendung kann

					zu einer Superinfektion oder Kolonisation mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen (Mundsoor, Moniliasis vaginalis) führen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Eosinophilie, Agranulozytose, hämolytische Anämie, Granulozytose, Leukozytose, Monozytose, Lymphozytopenie, Basophilie	Blutgerinnungsstörungen, Blutungen *		
Erkrankungen des Immunsystems	allergische Hautreaktionen wie Erytheme, Urtikaria und Pruritus	schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wie angioneurotisches Ödem und Arzneimittelfieber		lebensbedrohlicher anaphylaktischer Schock **	
Metabolismus und Ernährungsstörungen			Hyperglykämie, Hypoglykämie		
Erkrankungen des Nervensystems			Schwindelgefühl		Krampfanfälle [§]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Pleuraerguss, Dyspnoe oder Atemnot, Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit				pseudomembranöse Kolitis +
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag	Erythema multiforme, Angioödem	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnsons Syndrom		
Leber- und Gallenerkrankungen		Leichte, vorübergehende Erhöhung von AST, ALT und der alkalischen Phosphatase	Vorübergehender Anstieg von Gamma-GT, Bilirubin und/oder LDH	reversible Hepatitis und cholestatische Gelbsucht	

Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Interstitielle Nephritis und andere Nierenerkrankungen [§]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Phlebitis, Thrombophlebitis	Übelkeit, Müdigkeit, Bauchschmerzen		

* Gefährdet sind Patienten mit Risikofaktoren, die zu einem Vitamin K-Mangel führen oder anderen Blutgerinnungsmechanismen beeinflussen sowie Patienten mit Erkrankungen, die Blutungen auslösen oder verstärken können.

** der entsprechende sofortige Notfallmaßnahmen erfordern kann.

§ Besonders im Fall einer Überdosierung oder nicht angepasster Dosierung bei Nierenschwäche.

+ Bei schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Behandlung mit Cefazolin muss ein Arzt konsultiert werden, da dies Anzeichen einer schweren Erkrankung (pseudomembranöse Kolitis) sein können, welche sofort behandelt werden muss (z. B. mit Vancomycin oral 4mal 250 mg pro Tag). Der Patient muss jegliche Selbstmedikation mit peristaltikhemmenden Arzneimitteln unterlassen.

§ meist bei schwerkranken Patienten, die mehrere Arzneimittel erhielten.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Behandlung mit Cefazolin muss ein Arzt konsultiert werden, da diese Durchfälle ein Anzeichen einer schweren Erkrankung (pseudomembranöse Kolitis) sein können, welche sofort behandelt werden muss. Die Patienten dürfen unter keinen Umständen peristaltikhemmende Arzneimittel als Selbstmedikation einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine längere Anwendung von Cephalosporinen kann ein übermäßiges Wachstum von Cefazolin-resistenten Bakterien, insbesondere Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas, Enterococcus und Candida zur Folge haben.

Untersuchungen

Vorübergehender Anstieg von SGOT, SGPT, Blut-Harnstoff und alkalischer Phosphatase ohne klinische Hinweise auf Nieren- oder Leberschäden.

Tierexperimentelle Daten haben gezeigt, dass Cefazolin potenziell nephrotoxisch wirkt. Obwohl dies nicht beim Menschen nachgewiesen wurde, ist jedoch diese Möglichkeit zu bedenken, insbesondere bei Patienten, die hohe Dosen über einen längeren Zeitraum erhalten. In seltenen Fällen wurde über interstitielle Nephritis und nicht näher definierte Nephropathien berichtet. Die betroffenen Patienten waren schwer krank und wurden mit mehreren Arzneimitteln behandelt. Die Rolle von Cefazolin bei der Entwicklung einer interstitiellen Nephritis oder anderer Nephropathien ist nicht erwiesen.

In seltenen Fällen wurde während der Behandlung Folgendes berichtet:

Abfall des Hämoglobin- und/oder Hämatokritwertes, Anämie, aplastische Anämie, Pantozytopenie und hämolytische Anämie.

Folgende Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit bestimmten Cephalosporinen gemeldet:

Alpträume, Schwindel, Hyperaktivität, Nervosität oder Angst, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwäche, Hitzewallungen, gestörte Farbwahrnehmung, Verwirrtheit und epileptische Aktivität.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Eine Überdosierung kann Schmerz, Entzündungsreaktionen und Phlebitis an der Injektionsstelle verursachen. Die Verabreichung sehr hoher parenteraler Dosen von Cephalosporinen kann Vertigo, Parästhesien und Kopfschmerzen zur Folge haben. Nach Überdosierung mit Cephalosporinen können besonders bei Patienten mit Nierenleiden Krämpfe auftreten.

Nach einer Überdosierung können folgende abnormale Laborwerte auftreten: Erhöhung des Kreatininwertes, des BUN, der Leberenzymwerte und des Bilirubins; positiver Coombs-Test; Thrombozytose und Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukopenie und Verlängerung der Prothrombinzeit.

Behandlung einer Überdosierung:

Treten Krampfanfälle auf, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Eine Behandlung mit Antiepileptika kann angezeigt sein. Die vitalen Körperfunktionen, sowie die entsprechenden Laborwerte müssen sehr sorgfältig überwacht werden. Bei starker Überdosierung, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, kann eine Kombination von Hämodialyse und Hämoperfusion sinnvoll sein, falls andere Therapien nicht ansprechen. Allerdings liegen dazu keine unterstützenden Daten vor. Peritonealdialyse ist nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Beta-Lactam-Antibiotika, Cephalosporine der 1. Generation

ATC-Code: J01DB04

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Cefazolin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cefazolin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalactamasen: Cefazolin besitzt eine weitgehende Stabilität gegenüber Penicillinasen gram-positiver Bakterien, allerdings nur eine geringe Stabilität gegenüber zahlreichen plasmidkodierten Betalactamasen, z.B. Betalactamasen mit erweitertem Spektrum (sogenannte extended spectrum betalactamases, ESBLs) oder chromosomal kodierten Betalactamasen vom AmpC-Typ.
 - Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefazolin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefazolin verantwortlich.
 - Unzureichende Penetration von Cefazolin durch die äußere Zellwand kann bei gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
 - Durch Effluxpumpen kann Cefazolin aktiv aus der Zelle transportiert werden.
- Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefazolin besteht mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.

Grenzwerte für Empfindlichkeitstests

MIC-Interpretationskriterien (minimale Hemmkonzentration) für Empfindlichkeitstests wurden vom Europäischen Ausschuss für antimikrobielle Empfindlichkeitstests (EUCAST) für Cefazolin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefazolin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Gram-positive Aerobier</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) °
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
<i>Gram-negative Aerobier</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Gram-positive Aerobier</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +

<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> (Penicillin-intermediär)
Gram-negative Aerobier
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> +%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Proteus mirabilis</i> %
Von Natur aus resistente Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> (Penicillin-resistent)
Gram-negative Aerobier
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobier
<i>Bacteroides fragilis</i>

Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ° In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate > 50 %.
- ∞ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate < 10 %.
- % ESBL produzierende Stränge sind immer resistent

Weitere Information

Penizillinresistenter *Streptococcus pneumoniae* ist kreuz-resistent gegenüber Cephalosporinen wie Cefazolin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cefazolin wird parenteral verabreicht. Maximale Plasmaspiegel werden nach i.m. Injektion innerhalb von 30 bis 75 Minuten erreicht.

Plasmakonzentrationen (µg/ml) nach intramuskulärer Gabe

Dosis	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
500 mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3
1 g	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

Plasmakonzentrationen (µg/ml) nach intravenöser Gabe von 1 g

5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Etwa 65 - 92 % von Cefazolin wird an Plasmaproteine gebunden. Cefazolin penetriert gut in Gewebe wie Skelettmuskulatur, Myokard, Knochen, Galle und Gallenblase, Endometrium und Vagina. Cefazolin durchdringt die Plazentaschranke und wird auch in die Muttermilch ausgeschieden. Die Diffusion in Liquor cerebrospinalis und Kammerwasser ist nicht ausreichend.

Cefazolin wird nicht metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt in mikrobiologisch aktiver Form vorwiegend über die Niere durch glomeruläre Filtration. Ein geringer Teil wird über die Galle ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt etwa zwei Stunden; bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Plasmahalbwertszeit verlängert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wiederholte Gabe von Cefazolin an Hunde und Ratten bei unterschiedlichen Injektionswegen über einen Zeitraum von ein bis sechs Monaten zeigte keine signifikanten Auswirkungen auf biochemische und hämatologische Werte. In einigen Studien zeigten sich Anzeichen einer Neurotoxizität.

Nach i.m. Injektion ist Cefazolin an der Injektionsstelle nur schlecht verträglich.

Bei Untersuchungen an Kaninchen schien die Niere das Zielorgan zu sein, jedoch nicht bei Ratten und Hunden.

Cefazolin zeigte keine teratogene Aktivität und beeinflusste die allgemeinen Fortpflanzungsfunktionen nicht. Zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen keine Studien vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Cefazolin ist inkompatibel mit Amikazindisulfat, Amobarbital Natrium, Ascorbinsäure, Bleomycinsulfat, Calciumglucoheptonat, Calciumgluconat, Cimetidinhydrochlorid, Colistinmethannatriumsulfonat, Erythromynglucoheptonat, Kanamycinsulfat, Oxytetracyclinhydrochlorid, Pentobarbital Natrium, Polymyxin B-sulfat, Tetracyclinhydrochlorid.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Zubereitung:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort angewendet werden. Erfolgt keine sofortige Anwendung, so liegen die Einhaltung der Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders. Die Zeit nach Rekonstitution sollte 24 Stunden bei 2 – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung:

Nicht über 25°C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zubereitete Lösung:

Im Kühlschrank (2°C – 8°C) lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cefazolin Sandoz 0,5 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Art

15 ml - Durchstechflaschen aus klarem Glas der hydrolytischen Klasse III (Ph. Eur.) mit halogeniertem Isobuten-Isopropen-Gummistopfen mit Flip-Off Bördelkappe.

Cefazolin Sandoz 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Art

15 ml - Durchstechflaschen aus klarem Glas der hydrolytischen Klasse III (Ph. Eur.) mit halogeniertem Isobuten-Isopropen-Gummistopfen mit Flip-Off Bördelkappe.

Cefazolin Sandoz 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Art

30 ml - Durchstechflaschen aus klarem Glas der hydrolytischen Klasse III (Ph. Eur.) mit halogeniertem Isobuten-Isopropen-Gummistopfen mit Flip-Off Bördelkappe.

Cefazolin Sandoz 2 g – Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Art

100 ml - Durchstechflaschen aus klarem Glas der hydrolytischen Klasse II (Ph. Eur.) mit halogeniertem Isobuten-Isopropen-Gummistopfen mit Flip-Off Bördelkappe.

Inhalt

Einzelpackungen mit 1 Durchstechflasche

Klinikpackungen mit 5, 10, 25, 50, 100 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Cefazolin Sandoz 0,5 g / 1 g / 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Zur Herstellung einer **i.v. Injektionslösung** wird das Pulver in Wasser für Injektionszwecke oder in 0,9%iger Kochsalzlösung aufgelöst. Dazu werden pro Gramm Pulver mindestens 4 ml Lösungsmittel verwendet.

Intramuskuläre Injektionen sollten in eine große Muskelmasse erfolgen. Bei i.m. Verabreichung sollte das Präparat in einer 0,5%igen Lidocainlösung gelöst werden.

500 mg Pulver werden in 2 ml Lösungsmittel aufgelöst und

1 g Pulver in 4 ml Lösungsmittel.

Cefazolin Sandoz 2 g – Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

Zur Herstellung von Lösungen zur **i.v. Infusion** wird die Infusionsflasche mit 50 – 100 ml 0,9%iger Kochsalzlösung gefüllt, das Pulver aufgelöst und langsam infundiert.

Nur frisch zubereitete, klare und farblose Lösungen verwenden.

Nur zur einmaligen Entnahme.

Jede unbenutzte Lösung sollte verworfen werden.

Die zubereitete Lösung ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung zu überprüfen. Die zubereitete Lösung ist klar.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cefazolin Sandoz 0,5 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: 1-20221

Cefazolin Sandoz 1 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: 1-20223

Cefazolin Sandoz 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: 1-20224

Cefazolin Sandoz 2 g – Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: 1-20225

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.10.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13.12.2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten