

# Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefazolin-MIP 2 g – Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cefazolin-MIP 2 g enthält als Wirkstoff Cefazolin-Natrium.

1 Durchstechflasche enthält 2,096 g Cefazolin-Natrium (entsprechend 2 g Cefazolin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 96 mg Natrium pro Durchstechflasche  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis fast weißes Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.  
pH-Wert der in Wasser rekonstituierten Lösung: 4,0 – 6,0

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen, die durch Cefazolin-empfindliche Keime (siehe Abschnitt 5.1) verursacht sind, wie

- Infektionen der unteren Atemwege: Akute, bakteriell-bedingte Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Pneumonie
- Infektionen des Urogenitaltraktes
- Infektionen der Gallenwege
- Infektionen der Haut und Weichteile
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Endokarditis
- Septikämie
- sowie als perioperative Prophylaxe, wenn ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Cefazolin zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosis, Art der Verabreichung und Dosierungsintervall von Cefazolin-MIP 2 g richten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers, dem Alter, dem Gewicht und der Nierenfunktion des Patienten.

#### Dosierung

##### **Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre mit normaler Nierenfunktion:**

Durch hochempfindliche Erreger verursachte Infektionen:

Die übliche Dosierung bei Erwachsenen ist 1 g bis 2 g pro Tag in zwei oder drei gleichen Dosen (eine Dosis alle 8 oder 12 Stunden).

Durch weniger empfindliche Erreger verursachte Infektionen:

Die übliche Dosis ist 3 g bis 4 g pro Tag in drei oder vier gleichen Dosen (eine Dosis alle 6 oder 8 Stunden).

Bei schweren und lebensbedrohlichen Infektionen können Dosierungen von 6 g bis zu 12 g pro Tag in drei oder vier gleichen Dosen gegeben werden (eine Dosis alle 6 bis 8 Stunden).

Perioperative Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen:

- a) 1 g 30 Minuten bis 1 Stunde vor dem Beginn der Operation
- b) für längere operative Eingriffe (z. B. 2 Stunden oder länger) 0,5 g bis 1 g während der Operation (Verabreichung wird gemäß Operationsdauer abgeändert)
- c) 0,5 g bis 1 g alle 6 bis 8 Stunden über 24 Stunden postoperativ bzw. bei Operationen, bei denen eine Infektion ein besonderes Risiko bedeuten würde, über einen Zeitraum von bis zu 3 bis 5 Tagen.

Es ist wichtig, dass die präoperative Dosis rechtzeitig (30 Minuten bis 1 Stunde) vor Beginn des operativen Eingriffs verabreicht wird, damit dann die entsprechenden Antibiotikaspiegel im Serum und Gewebe vorliegen; außerdem sollte, falls Infektionsgefahr besteht, Cefazolin-MIP in entsprechenden Abständen während der Operation verabreicht werden, damit ausreichende Antibiotikaspiegel vorhanden sind.

**Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion benötigen unter Umständen eine niedrigere Dosis, um eine Kumulation zu vermeiden. Eine solche Dosisreduktion kann sich nach einer Bestimmung der Blutspiegel richten. Falls dies nicht möglich ist, kann die Dosierung anhand der Kreatininclearance bestimmt werden.

Bei Nierenfunktionseinschränkung ist eine geeignete Initialdosis zu geben. Die darauf folgende Dosierung richtet sich nach dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung, der Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit des Krankheitserregers.

Bei Hämodialysepatienten hängt das Behandlungsschema von den Bedingungen der Dialyse ab.

Kreatininclearance (ml/min)	Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Tagesdosis	Dosisintervall
<sup>3</sup> ≥ 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	<sup>3</sup> ≥ 4,6	Hälfte der normalen Dosis	18 bis 24-stündiges Intervall

**Säuglinge (über 1 Monat) und Kinder**

Eine Gesamttagesdosis von 25-50 mg/kg KG, auf 3 bis 4 Einzelgaben gleichmäßig verteilt, ist gegen mäßig schwere Infektionen wirksam.

Bei schweren Infektionen kann die Gesamttagesdosis auf 100 mg/kg KG erhöht werden.

**Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion benötigen (wie Erwachsene) eine niedrigere Dosis, um eine Kumulation zu vermeiden. Eine solche Dosisreduktion kann sich nach einer Bestimmung der Blutspiegel richten. Falls dies nicht möglich ist, kann die Dosis anhand der Kreatininclearance nach folgenden Richtlinien bestimmt werden. Bei Nierenfunktionseinschränkung ist eine geeignete Initialdosis zu geben. Die darauf folgende Dosierung richtet sich nach dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung, der Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit des Krankheitserregers.

Kreatininclearance (ml/min)	Prozent der üblichen Tagesdosis
70 - 40	60 % in 2 Teilgaben
40 - 20	25 % in 2 Teilgaben
20 - 5	10 % in 2 Teilgaben

### **Frühgeborene und Säuglinge unter 1 Monat**

Da die Sicherheit der Anwendung bei Frühgeborenen und Säuglingen in einem Alter unter 1 Monat nicht belegt ist, wird eine Anwendung von Cefazolin bei diesen Patienten nicht empfohlen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

### **Ältere Patienten**

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

### **Art der Anwendung**

Zur intravenösen Anwendung.

#### *Intravenöse Injektion:*

Tagesdosen von Cefazolin bis zu 3 g können durch Einzeldosen von maximal 1 g durch langsame i.v. Injektion (über 3 - 5 Minuten) direkt in eine Vene oder durch die Kanüle verabreicht werden. Dazu wird das Pulver in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke, isotonischer Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung gelöst.

#### *Intravenöse Infusion:*

Bei Tagesdosen von 4 bis 6 g ist Cefazolin wegen der gleichmäßigeren und länger anhaltenden Wirkspiegel intravenös, verteilt auf 2-3 Einzeldosen, zu infundieren. Die Dauer der Infusion hat jeweils 30 bis 120 Minuten zu betragen. Zur Infusion kann das Pulver direkt in der Infusionsflasche in bis zu 100 ml Lösungsmittel aufgenommen werden.

### **Dauer der Anwendung**

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Ansprechen der Erreger und dem klinischen Bild. Grundsätzlich ist die Behandlung nach der Entfieberung und dem Abklingen der Krankheitsercheinungen noch einige Tage fortzusetzen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Cephalosporin-Antibiotika.

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei früherer sofortiger und/oder schwerer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicillin oder ein anderes Betalactam-Antibiotikum.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen oder anderen Betalactam-Antibiotika ist auf mögliche Kreuzallergien zu achten.

Cefazolin-MIP 2 g darf nur mit besonderer Vorsicht gegeben werden bei allergischer Reaktionsbereitschaft (z. B. bei Heuschnupfen oder Asthma bronchiale), da hierbei das Risiko für schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht ist.

Bei Patienten, die allergische Reaktionen zeigen, ist das Präparat abzusetzen und eine entsprechende symptomatische Therapie einzuleiten.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate unter 55 ml/min) ist mit einer Kumulation von Cefazolin zu rechnen. Die Dosierung muss deshalb angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Überwucherung mit nicht empfindlichen Mikroorganismen*

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Anwendung von Cefazolin-MIP 2 g ist an eine pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.8) zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Cefazolin-MIP 2 g sofort abzusetzen und eine geeignete

Therapie einzuleiten (z. B. Vancomycin oral). Peristaltikhemmende Mittel sind kontraindiziert.

Bei länger dauernder Anwendung kann es zu vermehrtem Wachstum von nicht-empfindlichen Keimen kommen. Die genaue Beobachtung des Patienten ist daher wesentlich. Tritt während der Behandlung eine Superinfektion auf, sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

#### *Blutgerinnungsstörungen*

Unter der Behandlung mit Cefazolin können selten plasmatische Blutgerinnungsstörungen und in deren Folge Blutungen auftreten. Gefährdet sind Patienten mit Risikofaktoren, die zu einem Vitamin-K-Mangel führen oder andere Blutgerinnungsmechanismen beeinflussen (parenterale Ernährung, Mangelernährung, gestörte Leber- und Nierenfunktion, Thrombozytopenie, gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien), sowie Patienten mit Erkrankungen, die Blutungen auslösen oder verstärken können (z. B. Bluterkrankheit, Magen- und Darmgeschwüre). In diesen Fällen sollte der Quickwert regelmäßig kontrolliert werden. Ggf. kann Vitamin K (10 mg pro Woche) substituiert werden.

#### *Längerfristige bzw. hochdosierte Therapie*

Eine regelmäßige Überprüfung der Organsystemfunktionen, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, ist während einer längerfristigen oder hochdosierten Behandlung ratsam. Von erhöhten Leberenzymen und Veränderungen der Blutzellen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Frühgeborene und Säuglinge*

Cefazolin-MIP 2 g sollte Frühgeborenen und Säuglingen im ersten Lebensmonat nicht gegeben werden, da hierfür bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.2).

#### *Nicht zur intrathekalen Anwendung*

Nach intrathekaler Anwendung von Cefazolin wurde eine schwere Intoxikation des zentralen Nervensystems (einschließlich Konvulsionen) berichtet.

#### *Nicht zur Meningitis-Behandlung*

Cefazolin ist auf Grund der schlechten Liquorgängigkeit nicht zu Behandlung einer Meningitis geeignet.

#### *Auswirkungen auf labordiagnostische Untersuchungen*

Unter der Behandlung mit Cefazolin-MIP 2 g kann in seltenen Fällen der Coombs-Test falsch positiv ausfallen.

Ebenso können nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung ein falsch positives Resultat ergeben. Daher ist der Harnzucker unter der Therapie mit Cefazolin enzymatisch zu bestimmen.

#### *Natriumgehalt*

Der Inhalt einer Durchstechflasche enthält 4,2 mmol (96 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz bzw. unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Kontraindizierte Kombinationen

#### *Bakteriostatische 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.

### Nicht empfohlene Kombinationen

#### *Probenecid*

Die renale Clearance von Cefazolin wird bei gleichzeitiger Verabreichung von Probenecid vermindert.

### Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

#### *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.

#### *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.

#### *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.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

### Stillzeit:

Cefazolin wird in geringer Konzentration in die Muttermilch ausgeschieden. Dies kann beim Säugling zu Durchfällen und Sprosspilzbesiedlung führen. Daher ist während der Behandlung mit Cefazolin-MIP 2 g abzustillen.

### Fertilität:

Konventionelle Studien zur Reproduktionstoxizität gaben keine Hinweise auf Auswirkungen beim Menschen.

## **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. Allerdings kann es zu Nebenwirkungen (z. B. allergischen Reaktionen, Schwindel) kommen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

Systemorgan- klasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Langzeitbehand- lung oder wieder- holte 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	Blutgerinnungs- störungen, Blutungen*		
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Hautreak- tionen wie Erytheme, Urtikaria und Pruritus	Schwerwiegende Überempfindlich- keitsreaktionen wie angioneurotisches Ödem und Arzneimittelfieber		Lebensbedrohli- cher anaphylakti- scher Schock**	
Erkrankungen des Nervensystems					Kopfschmerzen, Vertigo, Parästhesien, zentralnervöse Erregungszu- stände, Myoklonien, Krämpfe §
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosig- keit, Blähungen, Bauch- schmerzen#				Pseudomembra- nöse Kolitis +
Leber- und Gallenerkrankungen		Leichte, vorübergehende Erhöhung von AST, ALT und der alkalischen Phosphatase		Reversible Hepatitis und cholestatiche Gelbsucht	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Interstitielle Nephritis und andere Nierenerkran- kungen§		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Phlebitis, Thrombophlebitis			

\* Gefährdet sind Patienten mit Risikofaktoren, die zu einem Vitamin K-Mangel führen oder andere 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 Niereninsuffizienz.

- # In den meisten Fällen sind die Symptome leichter Natur und klingen häufig während, sonst nach Absetzen der Behandlung ab.
- + 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. Der Patient muss jegliche Selbstmedikation mit peristaltikhemmenden Arzneimitteln unterlassen.
- \$ meist bei schwerkranken Patienten, die mehrere Arzneimittel erhielten

### **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:

Eine Überdosierung kann Schmerz, Entzündungsreaktionen und Phlebitis an der Injektionsstelle verursachen. Die Verabreichung sehr hoher parenteraler Dosen von Cephalosporinen kann Schwindel, Parästhesien, zentralnervöse Erregungszustände, Myoklonien 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:

Treten Krämpfe auf, muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Eine Behandlung mit Antikonvulsiva kann angezeigt sein. Die vitalen Körperfunktionen, sowie die entsprechenden Laborwerte müssen sehr sorgfältig überwacht werden. Bei starker Überdosierung, besonders bei Patienten mit Nierenschäden, 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-Laktam-Antibiotika, Cephalosporine der 1. Generation.

Cefazolin ist ein parenterales Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine.

ATC-Code: J01DB04

### Wirkmechanismus:

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:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefazolin besitzt eine weitgehende Stabilität gegenüber Penicillinasen Gram-positiver Bakterien, allerdings nur eine geringe Stabilität gegenüber zahlreichen plasmidkodierten Betalaktamasen, z. B. Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs) oder chromosomal kodierten Betalaktamasen 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:

Die Testung von Cefazolin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte:

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte* (Ausnahme: <i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup> )	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

<sup>1)</sup> Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gegen Cephalosporine bewertet.

### Prävalenz der erworbenen Resistenz

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. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefazolin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) <sup>°</sup>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>°</sup>
<i>Streptococcus agalactiae</i> <sup>°</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>°</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>³</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-intermediär)
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>§</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-resistent)
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<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>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

<sup>°</sup> Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>§</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

<sup>³</sup> Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Cefazolin wird schlecht über den Gastrointestinaltrakt resorbiert und wird daher parenteral appliziert. Maximale Serumspiegel werden bei intramuskulärer Gabe nach ca. 1 Stunde erreicht. Nach intravenöser Verabreichung von 1 g Cefazolin wurde eine Serumspitzenkonzentration von 188 µg/ml nach 5 Minuten gemessen. Nach 4 Stunden betrug die Konzentration noch 16,5 µg/ml. Nach intravenöser Infusion von 2 g Cefazolin über 30 Minuten wurde eine durchschnittliche Plasmakonzentration von 256 µg/ml am Ende der Infusion gemessen. Bei einer kontinuierlichen Infusion von 6 g Cefazolin über 6 Stunden traten stabile Plasmaspiegel von 52,6 µg/ml auf.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 65 bis 92 %, das Verteilungsvolumen etwa 11 l/1,73 m<sup>2</sup>.

Bei Verabreichung von Cefazolin an Patienten ohne Gallengangverschluss kommt es im Gallenblasengewebe und in der Gallenflüssigkeit zu Konzentrationen, die deutlich über den Serumspiegel hinausgehen. Liegt jedoch eine Gallenwegsobstruktion vor, dann ist die Konzentration des Antibiotikums in der Gallenflüssigkeit erheblich niedriger als im Serum.

Die Diffusion in den Liquor (auch bei Meningitis) und in das Kammerwasser des Auges ist unzureichend.

Cefazolin passiert die entzündete Synovialmembran und die im Gelenkraum erzielte Konzentration des Antibiotikums ist mit dem Serumspiegel vergleichbar.

Cefazolin überschreitet die Plazentaschranke und tritt in Nabelschnurblut und Fruchtwasser über. Es wird in sehr geringen Konzentrationen in der Muttermilch gefunden.

### Biotransformation / Elimination

Cefazolin wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden, und zwar hauptsächlich durch glomeruläre Filtration und zu einem geringeren Anteil durch tubuläre Sekretion. Nach intramuskulärer Injektion von 500 mg wurden 56% bis 89% der verabreichten Dosis innerhalb von sechs Stunden und 80 bis fast 100% innerhalb von 24 Stunden renal eliminiert. Nach intramuskulärer Gabe von 500 mg und 1 g Cefazolin werden Harnspitzenkonzentrationen von mehr als 1000 bzw. mehr als 4000 µg/ml erzielt.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden, sie ist bei niereninsuffizienten Patienten verlängert.

Cefazolin ist hämodialysierbar.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Mutagenitätsuntersuchungen oder Langzeitstudien bei Tieren zur Feststellung eines karzinogenen Potentials durchgeführt. Reproduktionsuntersuchungen bei Ratten mit Dosen von 500 mg oder 1 g Cefazolin/kg KG zeigten keinen Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Entwicklung des Fötus.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Cefazolin ist inkompatibel mit Amikacindisulfat, Amobarbital-Natrium, Ascorbinsäure, Bleomycinsulfat, Calciumgluceptat, Calciumgluconat, Cimetidinhydrochlorid, Colistinmethat-Natrium, Erythromyngluceptat, Kanamycinsulfat, Oxytetracyclinhydrochlorid, Pentobarbital-Natrium, Polymyxin-B-sulfat und Tetracyclinhydrochlorid.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

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**

Nicht über 25 °C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Glastyp III) mit Halogenbutyl-Gummistopfen vom Typ I, verbördelt mit einer Aluminiumkappe.

Packungsgrößen:

1, 5, 10, 25, 50, 100 Durchstechflasche(n)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Es sollten möglichst frisch zubereitete Lösungen verwendet werden. Als Lösungsmittel können Wasser für Injektionszwecke, isotonische Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung verwendet werden. Nachdem das Pulver vollständig gelöst ist, erfolgt die Injektion oder Infusion (s. auch Punkt 4.2 "Art der Anwendung"). Injektions- und Infusionslösungen von Cefazolin-MIP 2 g haben eine leicht gelbliche Farbe. Unterschiedliche Farbintensitäten sind ohne Bedeutung für die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit dieses Antibiotikums.

Lösungen mit Trübungen oder Ausfällungen sind nicht anzuwenden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

MIP Pharma Austria GmbH  
Maria-Theresien-Str. 7/II  
A-6020 Innsbruck

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-31409

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung. 20.07.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

September 2017

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten