

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefazolin Hospira 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung
Cefazolin Hospira 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 g Cefazolin, entsprechend 1,048 g Cefazolin-Natrium.
Jede Durchstechflasche enthält 2 g Cefazolin, entsprechend 2,096 g Cefazolin-Natrium.

Jede 1 g Durchstechflasche enthält ungefähr 2,2 mmol (50,6 mg) Natrium.
Jede 2 g Durchstechflasche enthält ungefähr 4,4 mmol (101,2 mg) Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

Weißes, oder fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefazolin ist ein antibakterielles Arzneimittel, angezeigt für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern älter als 1 Monat (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4), die durch Cefazolin-empfindliche Keime hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 5.1).

- Infektionen der Haut und Weichteile
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Prophylaxe von perioperativen Infektionen

Die Anwendung von Cefazolin sollte auf Fälle beschränkt werden, bei welchen eine parenterale Behandlung notwendig ist.

Offizielle Richtlinien zum adäquaten Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung ist von der Empfindlichkeit der Erreger (siehe Abschnitt 5.1) und dem Schweregrad der Erkrankung abhängig.

Dosierung

Erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion:

Infektionen hervorgerufen durch sehr anfällige Mikroorganismen

Die normale Dosis für Erwachsene beträgt 1 g bis 2 g pro Tag, verabreicht in zwei oder drei gleichen Einzeldosen, verabreicht alle 8 oder 12 Stunden.

Infektionen hervorgerufen durch weniger anfällige Mikroorganismen

Die normale Dosis beträgt 3 g bis 4 g pro Tag, verabreicht in drei oder vier Einzeldosen, verabreicht alle 6 oder 8 Stunden.

Bei schweren Infektionen können Dosen bis zu 6 g pro Tag aufgeteilt auf 3 oder 4 Einzeldosen (eine Dosis alle 6 oder 8 Stunden) verabreicht werden.

Prophylaxe von perioperativen Infektionen

Um perioperativen Infektionen bei kontaminierten oder potenziell kontaminierten Operationen vorzubeugen, werden folgende Dosen empfohlen:

- a. 1 g bis 2 g intravenös verabreicht, 30 Minuten bis 1 Stunde vor dem Beginn der Operation.
- b. Bei längeren operativen Eingriffen, 500 mg bis 1 g, intravenös verabreicht während der Operation (Verabreichung angepasst an die Dauer der Operation).
- c. 500 mg bis 1 g alle 6 bis 8 Stunden intravenös verabreicht für einen postoperativen Zeitraum von 24 Stunden.

Es ist wichtig (1) dass die präoperative Dosis (30 Minuten bis 1 Stunde) vor Beginn der Operation verabreicht wird, so dass bereits ein ausreichender Antibiotika-Spiegel im Blutserum und Gewebe zum Zeitpunkt des ersten chirurgischen Schnittes vorhanden ist. Cefazolin (2) sollte wenn nötig, in angemessenen Abständen verabreicht werden um im erwarteten Momente der größten Belastung durch infektiöse Organismen einen ausreichenden Antibiotika-Spiegel bereitstellen zu können. Das empfohlene Nachdosierungsintervall beträgt 4 Stunden vom Beginn der präoperativen Dosis. Die prophylaktische Gabe von Cefazolin sollte in der Regel innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden nach dem operativen Eingriff eingestellt werden. Bei Herzoperationen kann die prophylaktische Verabreichung von Cefazolin für 48 Stunden nach Abschluss der Operation fortgesetzt werden, abhängig von der klinischen Situation.

Erwachsene Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Eine angemessene Anfangsdosis sollte gegeben werden. Anschließende Dosen sollten an den Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion, der Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit der Krankheitserreger angepasst werden.

Cefazolin Erhaltungstherapie bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Kreatininclearance (ml/min.)	Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Tagesdosis	Dosisintervall
≥ 55	≤ 1,5	Normale Dosis*	Unverändert
35 – 54	1,6 – 3,0	Normale Dosis*	Mindestens 8 Stunden
11 – 34	3,1 – 4,5	Die Hälfte der normalen Dosis	12 Stunden
≤ 10	≥ 4,6	Ein Viertel der normalen Dosis	18-24 Stunden

*Tägl. Dosis bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion

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

Siehe auch Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche:

Infektionen hervorgerufen durch sehr anfällige Mikroorganismen

Eine Dosierung von 25-50 mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf zwei bis vier gleiche Einzeldosen wird empfohlen (eine Dosis alle 6, 8 oder 12 Stunden).

Infektionen hervorgerufen durch weniger anfällige Mikroorganismen

Eine Dosierung von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf drei bis vier Einzeldosen wird empfohlen (eine Dosis alle 6 oder 8 Stunden).

Frühgeburten und Säuglinge unter 1 Monat

Da die Sicherheit bei der Verwendung bei Frühgeburten und Säuglingen unter 1 Monat nicht ermittelt wurde, wird die Verwendung von Cefazolin in diesen Patientengruppe nicht empfohlen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Richtlinien für die pädiatrische Dosierung

Körpergewicht	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Aufgeteilte Dosis alle 12 Stunden bei 25 mg / kg Körpergewicht pro Tag	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Aufgeteilte Dosis alle 8 Stunden bei 25 mg / kg Körpergewicht pro Tag	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
Aufgeteilte Dosis alle 6 Stunden bei 25 mg / kg Körpergewicht pro Tag	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
Aufgeteilte Dosis alle 12 Stunden bei 50 mg / kg Körpergewicht pro Tag	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
Aufgeteilte Dosis alle 8 Stunden bei 50 mg / kg Körpergewicht pro Tag	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
Aufgeteilte Dosis alle 6 Stunden bei 50 mg / kg Körpergewicht pro Tag	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
Aufgeteilte Dosis alle 8 Stunden bei 100 mg / kg Körpergewicht pro Tag	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
Aufgeteilte Dosis alle 6 Stunden bei 100 mg / kg Körpergewicht pro Tag	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

Kinder und Jugendliche mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Eine angemessene Anfangsdosis sollte gegeben werden. Anschließende Dosen sollten an den Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion, der Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit der Krankheitserreger angepasst werden.

Bei Kindern mit einer leichten Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance 70-40 ml/min), sind 60% der normalen täglichen Dosis, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen alle 12 Stunden ausreichend.

Bei Kindern mit einer mäßigen Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance 40-20 ml/min), sind 25% der normalen täglichen Dosis, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen alle 12 Stunden ausreichend.

Bei Kindern mit einer schweren Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance 20-5 ml/min), sind 10% der normalen täglichen Dosis, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen alle 24 Stunden ausreichend.

Alle diese Richtlinien gelten nach der Gabe einer initialen Startdosis. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung notwendig.

Dauer der Behandlung:

Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Verlauf der Krankheit.

Art der Anwendung

Cefazolin Hospira 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung wird tief intramuskulär (i.m.), als langsame intravenöse Injektion (i.v.) oder langsame intravenöse Infusion verabreicht. Cefazolin Hospira 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung wird als langsame intravenöse Injektion (i.v.) oder langsame intravenöse Infusion verabreicht.

Für Anweisungen zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Cefazolin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika (Penicilline, Monobactame und Carbapeneme) in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Bevor eine Therapie eingeleitet wird, muss bewiesen sein, dass der Patient bisher noch keine Überempfindlichkeit nach der Verabreichung von Cephalosporinen, Penicillinen oder anderen Arzneistoffen gezeigt hat.

Bei Patienten mit der Tendenz zu Allergien, sollte Cefazolin mit Vorsicht verabreicht werden. Kreuzallergien zwischen Penicillinen und Cephalosporinen wurden dokumentiert.

Wie bei allen Beta-Lactam-Antibiotika, ist von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gelegentlich auch mit tödlichem Ausgang berichtet worden. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Cefazolin sofort abgebrochen und eine angemessene Notfallmaßnahme eingeleitet werden. Vor einer Anwendung sollte festgestellt werden, ob der Patient bereits in der Vergangenheit schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cefazolin, andere Cephalosporine oder jede andere Art von Beta-Lactam-Antibiotika hatte. Cefazolin sollte bei Patienten, die in der Vergangenheit mit einer nicht als schwer einzuordnenden Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Beta-Lactame reagierten, mit Vorsicht angewendet werden.

Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Colitis

In Fällen von schweren und anhaltenden Durchfällen ist an die Möglichkeit einer Antibiotika-bedingten pseudomembranösen Colitis zu denken. Dieser Zustand kann lebensbedrohlich sein, deshalb sollte die Behandlung mit Cefazolin umgehend abgebrochen und eine geeignete Behandlung sollte eingeleitet werden, Arzneimittel welche die Peristaltik hemmen sind kontraindiziert. Siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosierung und/oder die Dosierungshäufigkeit dem Grad der Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Cefazolin verursacht selten Nierenfunktionsstörungen, es wird empfohlen die Nierenfunktion zu überprüfen, speziell bei schwerkranken Patienten welche Höchstmengen verabreicht bekommen und Patienten die potenziell nephrotoxische Arzneimittel, wie Aminoglykoside oder starke Diuretika (z.B. Furosemid) zur selben Zeit verabreicht bekommen.

Intrathekale Anwendung

Nicht zur intrathekalen Anwendung. Schwere Vergiftungen des zentralen Nervensystems (einschließlich Konvulsion) wurden nach einer intrathekalen Anwendung von Cefazolin berichtet.

Bakterielle Resistenzen und Superinfektionen

Lang andauernder Gebrauch von Cefazolin kann zu Cefazolin-resistenten Bakterien führen. Patienten sollten eng überwacht werden für mögliche Superinfektionen. Sollten diese Auftreten, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Gerinnungsstörungen

Die Behandlung mit Cefazolin kann in Ausnahmefällen zu Gerinnungsstörungen führen. Risikofaktoren sind Vitamin K-Mangel bei Patienten oder die Beeinflussung anderer Mechanismen der Blutgerinnung (parenterale Ernährung, Mangelernährung, eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion, Thrombozytopenie). Die Blutgerinnung kann auch im Falle von assoziierten Krankheiten gestört werden (Hämophilie, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre), welche Blutungen verursachen oder verschlimmern können. Daher sollte bei diesen Patienten der Quickwert überwacht werden. Bei verminderten Werten sollte Vitamin K (10 mg / Woche) substituiert werden.

Kinder und Jugendliche

Frühgeborene und Säuglinge unter einem Monat

Cefazolin darf Frühgeborenen und Neugeborenen unter einem Monat nicht gegeben werden, da hierfür bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Jede 1g Durchstechflasche enthält in etwa 2,2 mmol (50,6 mg) Natrium.

Jede 2g Durchstechflasche enthält in etwa 4,4 mmol (101,2 mg) Natrium.

Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät.

Lösungen in 0,5% Lidocain HCl dürfen nicht intravenös verabreicht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antibiotika

Das Potential für antagonistische Effekte die in vitro bei Antibiotika mit bakteriostatischer Wirkung beobachtet wurden (z. B. Tetracycline, Sulfonamide, Erythromycin, Chloramphenicol) sollten berücksichtigt werden, wenn diese Antibiotika zusammen mit Cefazolin verabreicht werden.

Probenecid

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

Vitamin K1

Einige Cephalosporine wie Cefamandol, Cefazolin und Cefotetan können Störungen im Vitamin K1-Stoffwechsel hervorrufen, insbesondere bei Fällen von Vitamin K1 Mangel. Dies kann eine Vitamin K1-Substituierung erfordern.

Antikoagulanzen

Cephalosporine können in sehr seltenen Fällen zu Blutgerinnungsstörungen führen (Abschnitt 4.4). Wenn zusätzlich Antikoagulanzen (z.B. Warfarin oder Heparin) in hohen Dosen verabreicht werden, müssen die Gerinnungswerte überwacht werden. Eine große Anzahl von Fällen berichtete über eine Zunahme der oralen Antikoagulans-Aktivität bei Patienten die Antibiotika erhielten. Der Infektions- und Entzündungskontext, Alter und der Allgemeinzustand des Patienten scheinen Risikofaktoren zu sein. Unter diesen Umständen ist es schwierig zu erkennen, welchen Anteil die infektiöse Erkrankung und deren Behandlung beim Auftreten einer INR-Störung haben. Allerdings sind einige Klassen von Antibiotika mehr betroffen, insbesondere Fluroquinole, Macrolide, Cycline, Cotrimoxazol und einige Cephalosporine.

Nephrotoxische Substanzen

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nephrotoxische Wirkung von Antibiotika (z.B. Aminoglykosiden, Colistin, Polymyxin B), jodhaltige Kontrastmittel, Organoplatinverbindungen, Methotrexat in hoher Dosierung, einige Virustatika (z.B. Ciclovir, Foscarnet), Pentamidin, Ciclosporin, Tacrolimus und Diuretika (z. B. Furosemid) erhöht ist.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Cefazolin müssen 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 oder Fehling'sche Lösung bei Patienten, die mit Cefazolin behandelt werden, verwendet.

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

Orale Kontrazeptiva

Cefazolin kann möglicherweise die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva beeinflussen. Aus diesem Grund wird empfohlen, ergänzend zu hormonellen Kontrazeptiva, noch zusätzliche Verhütungsmethoden während der Behandlung mit Cefazolin zu verwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen.

Cefazolin sollte in der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen und Cefazolin plazentagängig ist. Es ist vorzuziehen die Verwendung von Cefazolin während der Schwangerschaft zu vermeiden, es sei denn es ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Cefazolin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über, daher sind bei therapeutischen Dosen keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Sollte beim Säugling Durchfall oder Candidiasis während des Stillens auftreten, sollte die Mutter ihr Kind während der Behandlung nicht stillen oder die Behandlung mit Cefazolin sollte eingestellt werden.

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

Cefazolin Hospira hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können Nebenwirkungen auftreten (siehe auch Abschnitt 4.8) welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind dargestellt in abnehmender Ernsthaftigkeit innerhalb jeder Häufigkeit. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind kategorisiert nach als 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 ($< 1/10.000$).

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Orale Candidiasis
	Selten	Genitalinfektionen, Vaginitis. Wie bei jedem Antibiotikum, kann eine längere Verwendung zur Überwucherung mit nicht anfälligen Bakterien führen. Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Leukopenie, Granulozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Granulozytose, Monozytose, Lymphozytopenie, Basophilie und Eosinophilie wurden im Blutbild beobachtet. Diese Folgen sind selten und reversibel.

	Sehr selten	Gerinnungs-(Blutgerinnungs-)störungen und Blutungen als Folge (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Pyrexie
	Sehr selten	Anaphylaktischer Schock (Schwellung des Kehlkopfes mit Verengung der Atemwege, erhöhte Herzfrequenz, Kurzatmigkeit, Blutdruckabfall, geschwollene Zunge, analer Juckreiz, genitaler Juckreiz, Gesichtssödeme)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Hyperglykämie, Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Anfälle (bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen die mit unangemessen hohen Dosen behandelt werden).
	Selten	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Pleuraerguß, Dyspnoe oder Atemnot, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
	Selten	Anorexie
	Sehr selten	Pseudomembranöse Colitis (diese Komplikation muss sofort behandelt werden, wenn der Durchfall mit einer Antibiotika-Therapie in Verbindung gebracht werden kann).
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Vorübergehende Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, Alanin Aminotransferase, oder alkalische Phosphatase-Gammaglutamyltransferase, Bilirubin und/oder Laktat-Dehydrogenase, vorübergehende Hepatitis und vorübergehende cholestatische Gelbsucht.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
	Gelegentlich	Erythem, Erythema multiforme, Urtikaria, Angioödem
	Selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Nephrotoxizität, interstitielle Nephritis, undefinierte Nephropathie, Proteinurie, vorübergehende Erhöhung des Blutharnstickstoffes (BUN) meist bei Patienten die gleichzeitig mit anderen potenziellen nephrotoxischen Medikamenten behandelt werden.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Vulvovaginale Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen an der Stelle der intramuskulären Injektion, manchmal mit Verhärtung
	Selten	Unwohlsein, Müdigkeit, Brustschmerz

Konsultieren Sie einen Arzt im Falle von schweren und anhaltenden Durchfällen, während oder nach einer Behandlung mit Cefazolin, da der Durchfall ein Symptom für eine ernsthafte Erkrankung

(Pseudomembranöse Colitis), welche eine sofortige Behandlung erfordert, sein könnte. Der Patient sollte von Selbstmedikationspraktiken die die Peristaltik unterdrücken, abgehalten werden (siehe Abschnitt 4.4). Längere Anwendung von Cephalosporinen kann ein übermäßiges Wachstum von Cefazolin-resistenten Bakterien, speziell Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas, Enterococcus und Candida zur Folge haben. Dies kann zu Superinfektionen oder der potenziellen Besiedlung mit resistenten Erregern oder Hefen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Studien

Vorübergehende Erhöhung 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 im Menschen nachgewiesen wurde, sollte die Möglichkeit jedoch berücksichtigt werden, speziell bei Patienten, die hohe Dosen über einen längeren Zeitraum verabreicht bekommen. Über interstitielle Nephritis und unbestimmte Nephropathien wurde in seltenen Fällen berichtet. Die betroffenen Patienten waren schwer krank und bekamen mehrere Medikamente verabreicht. Die Rolle von Cefazolin in der Entwicklung einer interstitiellen Nephritis oder anderer Nephropathien wurde nicht nachgewiesen.

In seltenen Fällen wurden während der Behandlung folgendes berichtet:

Erniedrigter Hämoglobin- und/oder Hämatokritwert, Anämie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Pantozytopenie und hämologische Anämie.

Folgende Fälle wurden während der Behandlung mit bestimmten Cephalosporinen gemeldet:

Alpträume, Schwindel, Hyperaktivität, Nervosität oder Angst, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwäche, Hitzewallungen, gestörte Farbwahrnehmung, Verwirrung 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:

Österreich

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 Schmerzen, Entzündungsreaktionen und Phlebitis an der Injektionsstelle verursachen. Die parenterale Verabreichung von hohen Cephalosporindosen kann Schwindel, Parästhesien und Kopfschmerzen zur Folge haben. Nach Überdosierung mit Cephalosporinen können besonders bei Patienten mit Nierenerkrankungen Krämpfe auftreten.

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

Behandlung einer Überdosierung

Treten Krämpfe auf, muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Eine Behandlung mit Antiepileptika kann angezeigt sein. Die vitalen Körperfunktionen und Parameter sollten genau überwacht werden. Im Falle einer schweren Überdosierung bei welcher der Patient nicht mehr auf andere Behandlungen anspricht, kann eine Hämodialyse mit Hämo-perfusion wirksam sein, obwohl der Nachweis nicht erbracht ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Beta-Lactam Antibiotika, Cephalosporine der ersten Generation.
ATC-Code: J01DB04

Wirkmechanismus

Alle Cephalosporine (Beta-Lactam Antibiotika) hemmen die Zellwandsynthese und sind selektive Inhibitoren der Peptidoglykansynthese. Der erste Schritt dieses Mechanismus ist die Bindung des Arzneimittels an Zellrezeptoren (Penicillin-bindende Proteine). Nach dieser Bindung ist die Transpeptidase-Reaktion blockiert und die Synthese von Peptidoglykan inhibiert. Dieser Prozess führt zur Lyse der Bakterien.

Resistenzmechanismus

Die Beta-Lactam Antibiotika enthalten einen sogenannten Beta-Lactam Ring welcher unerlässlich für die antimikrobielle Wirkung ist. Wenn dieser Ring aufgespalten wird, verliert er seine antibiotische Wirkung. Verschiedene Bakterien besitzen Enzyme (Beta-Lactamase) welche diesen Ring aufspalten können, wodurch sie resistent gegen diese Art von Antibiotika werden können.

Wie bei allen Cephalosporinen und anderen Beta-Lactam Antibiotika können verschiedene Resistenzmechanismen von Bakteriengruppen erworben werden: Veränderungen der Targets (Penicillin-bindende Proteine, PBPs), enzymatischer Abbau der zentralen Struktur durch Beta-Lactamase und veränderter Angriffspunkt. Es gibt eine Kreuzresistenz zwischen Cephalosporinen und Penicillinen. Gram-negative Mikroorganismen enthalten induzierbare Chromosomen-gebundene Beta-Lactamasen, wie *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* und *spp Providence*, diese sollten trotz in-vitro-Empfindlichkeit als resistent gegen Cefazolin angesehen werden.

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

Folgende Grenzwerte zur Minimalen Hemm-Konzentration (MIC) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt:

Erreger	Grenzwerte (mg/L)		
	S	I	R
Staphylococcus spp.	Hinweis ¹	-	Hinweis ¹
Streptokokken der Gruppe A, B, C und G	Hinweis ²	-	Hinweis ²
Streptokokken der "Viridans"-Gruppe	≤ 0,5	-	0,5
Nicht speziesspezifische Grenzwerte	≤ 1		> 2

S=sensibel, I=intermediär, R=resistent.

¹Sensibilität von Staphylococcus gegenüber Cephalosporinen wird von der Cefoxitin-Empfindlichkeit abgeleitet.

²Die Beta-Lactam Sensibilität von Beta-hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A, B, C und G wird von der Penicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann je nach geographischer Lage und Untersuchungszeitpunkt für bestimmte Stämme unterschiedlich sein. Deshalb sind Informationen über die lokale Resistenzsituation wünschenswert, vor allem wenn schwere Infektionen behandelt werden. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies

<u>Gram-positive</u> <i>Staphylococcus aureus (methicillin-sensibel)</i>
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein kann
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus, β-haemolyticus Gruppe A, B, C und G</i> <i>Streptococcus Pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis (methicillin-sensibel)</i>
Grundsätzlich resistente Erreger
<i>Citrobacter spp</i> <i>Enterobacter spp (Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes)</i> <i>Morganaella morganii</i> <i>Proteus stuartii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Staphylococcus, methicillin-resistent</i> <i>Indole positive Proteus spp</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>

PK/PD Verhältnis

Für Cephalosporine hat sich das prozentuale Dosierungsintervall, in welchem die umgebene Konzentration an Cefazolin oberhalb der minimalen Hemmkonzentration für individuelle Erreger befindet (z.B. %T>MIC als der wichtigste pharmakokinetische-pharmakodynamische Index in Bezug auf die in vivo Wirksamkeit herausgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

I.m.-Gabe:

In der Humanpharmakologie, sind die Serumspiegel und Wirkdauer von Cefazolin nach einer i.m. Verabreichung in der folgenden Tabelle angegeben.

Dosierung (g)	Plasmakonzentration (µg/ml)					
	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
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

*- Durchschnitt aus zwei Studien

I.v.-Gabe

Bei kontinuierlicher i.v. Infusion (im Falle von gesunden Probanden) von Cefazolin mit einer Dosierung von 3,5 mg/kg für eine Stunde, gefolgt von einer Dosierung von 1,5 mg/kg für die folgenden 2 Stunden, ließen sich Serumspiegel von etwa 28 mg/ml in der dritten Stunde erkennen.

Die mittleren Plasmakonzentrationen nach i.v. Verabreichung einer Einzeldosis von 1 g sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Plasmakonzentration (µg/ml)

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

Cefazolin hat eine mittlere Halbwertszeit von 1,8 Stunden, die sich um bis zu 15-30 Stunden bei schweren Nierenfunktionsstörungen erhöhen und bei Fällen von Anurie noch höher sein kann.

Die Spitzenplasmakonzentrationen sind 63,6 mg/L und 188,4 mg/L welche nach 1-2 Stunden einer kontinuierlichen i.v. Infusion bei einer Dosierung von 1 g erreicht wurden. Die Halbwertszeit beträgt 100 Minuten. Bei Verabreichung von Cefazolin an Patienten ohne Gallengangsverschluss kommt es im Gallenblasengewebe und in der Gallenflüssigkeit zur Konzentrationen die deutlich über den Serumspiegel hinausgehen.

Cefazolin überschreitet die Plasmaschranke ohne weiteres. Die Mengen von Cefazolin in der Muttermilch sind gering.

Die Rate der Proteinbindung beträgt 85-90 % für Humanserum und unter physiologische Bedingungen.

Die Diffusion von Cefazolin in Liquor cerebrospinalis ist gering.

Biotransformation

Cefazolin wird nicht metabolisiert.

Elimination

Cefazolin wird hauptsächlich mit dem Harn und ein kleiner Prozentsatz über die Galle ausgeschieden. 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 1.000 bzw. mehr als 4.000 µg/ml erzielt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Cefazolin ist niedrig.

Die wiederholte Gabe von Cefazolin an Hunde und Ratten bei unterschiedlichen Injektionswegen über einen Zeitraum von 1 bis 6 Monaten zeigte keine signifikanten Auswirkungen auf biochemische und hämatologische Werte. Nierentoxizität wurde nach wiederholten Dosen bei Kaninchen, aber nicht bei Hunden und Ratten beobachtet. Cefazolin zeigte keine teratogene oder embryotoxische Aktivität.

Zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen keine Studien vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Lösungen die Cefazolin enthalten, dürfen nicht mit Blut oder anderen Proteinhydrolysaten vermischt werden. Cefazolin ist nicht kompatibel mit Aminoglykosiden, Tetracyclinen, Erythromycin, Ascorbinsäure, Vitamin-B Komplex, Bleomycinsulfat, Calciumgluceptat, Calciumgluconat und Cimetidinhydrochlorid.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet

24 Monate

Nach Zubereitung:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für einen Zeitraum von nicht mehr als 12 Stunden bei 25 °C oder für 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die Injektions- oder Infusionslösungen sofort verwendet werden, es sei denn, das Verfahren des Öffnens bzw. der Rekonstitution/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die weitere Lagerungszeit und die Lagerungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich, diese sollte die oben genannten Zeiten zur chemischen und physikalischen Anwendungsstabilität nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Behältnis 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

1 g: 10 ml Durchstechflasche aus Klarglas Typ I, verschlossen mit einem Bromobutylkautschuk- Stopfen und einem Schnappdeckel aus Aluminium.

2 g: 20 ml Durchstechflasche aus Klarglas Typ I, verschlossen mit einem Bromobutylkautschuk- Stopfen und einem Schnappdeckel aus Aluminium.

Packungsgrößen: 1, 5, 10 oder 25 Durchstechflaschen pro Karton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung von Lösungen zur Injektion und Infusion

Cefazolin Hospira ist ein steriles Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung und muss daher vor der Anwendung am Patienten verdünnt werden. Das Lösungsmittelvolumen für die Rekonstitution hängt von der Art der Verabreichung ab.

Die Verwendung von frisch zubereiteten Lösungen wird empfohlen. Diese halten den Wirkstoffgehalt für mindestens 12 Stunden bei 25°C oder 24 Stunden bei 2-8°C aufrecht, siehe Abschnitt 6.3.

Wenn es mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert wird, ergibt das Cefazolin Pulver eine schwach gelb bis gelb gefärbte, klare Lösung.

Intramuskuläre Verabreichung:

Cefazolin Hospira 1g kann mit einer der in der folgenden Tabelle aufgeführten, kompatiblen Lösungen rekonstituiert werden:

- Wasser für Injektionszwecke
- 0,9% Natriumchlorid-Lösung
- 0,5% Lidocain-HCl-Lösung.

Bis zur vollständigen Auflösung gut schütteln.

Rekonstitutionstabelle für die intramuskuläre Injektion

Inhalt pro Durchstechflasche	Erforderliche Menge an Verdünnungsmittel	Ungefähre Konzentration
1g	4 ml	250 mg/ml

Intravenöse Injektion

Cefazolin Hospira kann mit einer der in der folgenden Tabelle aufgeführten, kompatiblen Lösungen rekonstituiert werden:

- Wasser für Injektionszwecke
- 0,9% Natriumchlorid-Lösung.

Lösungen mit 0,5 % Lidocain-HCl Lösung dürfen nicht intravenös verabreicht werden.

Rekonstitutionstabelle für die intravenöse Injektion

Inhalt pro Durchstechflasche	Erforderliche Menge an Verdünnungsmittel	Ungefähre Konzentration
1g	4 ml	250 mg/ml
2g	8 ml	250 mg/ml

Cefazolin Hospira 1 g muss langsam über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten injiziert werden. Keinesfalls sollte die Injektion in weniger als 3 Minuten verabreicht werden. Die Injektion sollte direkt in die Vene oder in den Schlauch durch welchen der Patient die intravenöse Lösung verabreicht bekommt, erfolgen. Cefazolin Hospira 2 g muss langsam über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten injiziert werden.

Intermittierende und kontinuierliche intravenöse Infusion

Cefazolin kann direkt intravenös, entweder in Form einer kontinuierlichen Infusion oder einer intermittierenden Infusion verabreicht werden.

Cefazolin Hospira kann in Kombination mit einer bereits vorhandenen intravenösen Therapie, entweder in der primären Flasche oder in einer zusätzlichen Infusionsflasche gegeben werden.

Cefazolin Hospira sollte zuerst mit einem für die intravenöse Injektion beschriebenen kompatiblen Verdünnungsmittel, rekonstituiert werden.

Für eine weitere Verdünnung sollte ein kompatibles Verdünnungsmittel aus der folgenden Tabelle verwendet werden:

- 0,9% Natriumchlorid-Lösung
- Ringer-Laktat-Lösung
- Wasser für Injektionszwecke

Verdünnungstabelle für Intermittierende und kontinuierliche intravenöse Infusion

Inhalt pro Durchstechflasche	Rekonstitution	Verdünnung	Ungefähre Konzentration
	Minimal erforderliche Menge an Verdünnungsmittel	Erforderliche Menge an Verdünnungsmittel	
1g	4 ml	50ml- 100ml	10 mg/ml – 19 mg/ml
2g	8 ml	50ml- 100ml	19 mg/ml – 34 mg/ml

Fügen Sie das empfohlene Volumen der Rekonstitutionslösung zu und schütteln sie gut bis der Inhalt der Durchstechflasche vollständig gelöst ist. Die Lösung sollte vor der Verwendung visuell geprüft werden. Nur klare Lösungen die praktisch frei von Schwebeteilchen sind, sollten verwendet werden.

Verwenden Sie frisch zubereitete Rekonstitutionslösungen für die Zubereitung von verdünnten Lösungen.

Nur zur Einmalanwendung. Unverbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Unverbrauchte Lösung oder Abfallmaterial ist gemäß den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hospira Deutschland GmbH
Rablstraße 24
81669 München
Deutschland
Telefon: +49 (0) 89 43 77 77 – 0
Telefax: +49 (0) 89 43 77 77 – 29
E-Mail: info.de@hospira.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Cefazolin Hospira 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung:
Cefazolin Hospira 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

01/2014

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.