

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefazolin AptaPharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Cefazolin-Natrium entsprechend 1 g Cefazolin.

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche von Cefazolin AptaPharma 1 g enthält 50,56 mg (2,2 mmol) Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Weißes bis fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefazolin ist bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen älter als 1 Monat zur Behandlung folgender Infektionen indiziert, die durch Cefazolin-empfindliche Erreger verursacht werden:

- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Infektionen der Knochen und Gelenke

Perioperative Prophylaxe: Die perioperative Verabreichung von Cefazolin kann die Häufigkeit postoperativer Infektionen bei kontaminierten oder möglicherweise kontaminierten Operationen verringern.

Die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber der Behandlung soll (wenn möglich) geprüft werden, jedoch kann die Therapie vor dem Vorliegen der Ergebnisse begonnen werden.

Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

- *Erwachsene und Jugendliche (älter als 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg).* Bei Infektionen, die durch hoch-sensible gram-positive Erreger hervorgerufen werden, beträgt die normale Dosis für Erwachsene und Jugendliche 1 - 2 g/Tag, verabreicht in 2 oder 3 gleichen Einzeldosen.
- Bei Infektionen die durch weniger sensible gram-positive Erreger und gram-negative Erreger hervorgerufen werden, beträgt die normale Dosis 3 - 4 g/Tag, verabreicht in 3 oder 4 gleichen Dosen. Bei schweren Infektionen, wie Endokarditis, kann Cefazolin AptaPharma in Dosen bis zu 6 g/Tag verabreicht werden.

Bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Niereninsuffizienz soll eine niedrigere Dosierung eingehalten werden, um eine Akkumulation zu vermeiden.

Diese niedrigere Dosis kann durch Bestimmung des Blutspiegels eingestellt werden. Sollte dies nicht möglich sein, kann die Dosierung durch BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff) und / oder Kreatinin-Clearance bestimmt werden.

Nach einer Anfangsdosis von 500 mg können die folgenden Richtlinien als Richtwerte für die Erhaltungsdosis verwendet werden.

Erhaltungstherapie mit Cefazolin AptaPharma bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Nierenfunktion	BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff) (mg %)	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis		
			Gram-positive Infektionen	Gram-negative Infektionen	Serum Halbwertszeit (Stunden)
Leichte Beeinträchtigung	20 - 34	70 – 40	250 – 500 mg alle 8 Stunden	500 mg – 1 g alle 8 Stunden	3 - 5
Mittlere Beeinträchtigung	35 - 49	40 – 20	125 – 250 mg Alle 12 Stunden	250 – 600 mg alle 12 Stunden	6 – 12
Schwere Beeinträchtigung	50 - 75	20 - 5	75 – 150 mg alle 24 Stunden	150 – 400 mg alle 24 Stunden	15 - 30

Siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

Perioperative Prophylaxe

Um eine postoperative Infektion bei (möglicherweise) infektiösen Operationen zu vermeiden, sind dies die empfohlenen Dosierungen:

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

Es ist wichtig, dass (1) die perioperative Dosis kurz vor Beginn der Operation (30 Minuten bis 1 Stunde) verabreicht wird, so dass bereits ein ausreichender Antibiotika-Spiegel im Blutserum und Gewebe zum Zeitpunkt des ersten chirurgischen Schnittes vorhanden ist. Cefazolin (2) wird, wenn nötig, in angemessenen Abständen während der Operation verabreicht - zum Zeitpunkt der größten Belastung durch infektiöse Organismen - um einen ausreichend hohen Antibiotikum-Spiegel zu erreichen.

Die Prophylaxe mit Cefazolin soll in angemessener Weise innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende der Operation beendet werden. Bei Operationen, die ein besonders großes Infektionsrisiko bergen (Operation am offenen Herzen oder prothetische Arthroplastik), soll die Prophylaxe bis zu 3 bis 5 Tage nach der Operation fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Säuglinge älter als ein Monat

Bei Infektionen, die durch sehr sensible gram-positive Erreger hervorgerufen werden, wird eine Dosierung von 25 - 50 mg/kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 2 - 4 Einzeldosen pro Tag wirksam sein. Bei Infektionen, die durch weniger sensible gram-positive und durch gram-negative Erreger hervorgerufen werden, wird eine Dosierung von max. 100 mg/kg aufgeteilt auf 3 – 4 gleiche Einzeldosen empfohlen.

Bei Kindern und Säuglingen älter als ein Monat mit Niereninsuffizienz kann eine niedrigere Dosis empfohlen werden, um eine Akkumulation zu vermeiden.

Diese niedrigere Dosis kann durch Bestimmung des Blutspiegels eingestellt werden. Ist dies nicht möglich, kann die Dosierung durch die Kreatinin-Clearance gemäß den folgenden Richtlinien bestimmt werden.

Bei Kindern und Säuglingen älter als ein Monat mit moderater Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance von 40 - 20 ml/min) sind 25% der normalen Tagesdosis, aufgeteilt in Einzeldosen alle 12 Stunden, ausreichend.

Bei Kindern und Säuglingen älter als ein Monat mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance von 20 – 5 ml/min) sind 10% der normalen Tagesdosis, verabreicht alle 24 Stunden, ausreichend.

Alle diese Richtlinien gelten nach einer Anfangsdosis.

Siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Frühgeburten und Säuglinge unter 1 Monat

Da die Sicherheit für die Anwendung bei Frühgeborenen und Säuglingen jünger als ein Monat nicht bekannt ist, wird die Verwendung von Cefazolin AptaPharma in diesen Patientengruppe nicht empfohlen. Siehe auch Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Richtlinien für die pädiatrische Dosierung

1 g in der Durchstechflasche mit 4 ml Verdünnungsmittel zubereiten. Verdünnung = 225 mg / ml.

Körpergewicht in kg	25 mg/kg/Tag in 3 Einzeldosen		25 mg/kg/Tag in 4 Einzeldosen	
	Dosis in mg alle 8 Stunden	Benötigtes Volumen in ml	Dosis in mg alle 6 Stunden	Benötigtes Volumen in ml
5	42	0,2	31	0,15
10	85	0,4	62	0,3
15	125	0,5	94	0,4
20	167	0,7	125	0,5
25	208	0,9	156	0,7
Körpergewicht in kg	50 mg/kg/Tag in 3 Einzeldosen		50 mg/kg/Tag in 4 Einzeldosen	
	Dosis in mg alle 8 Stunden	Benötigtes Volumen in ml	Dosis in mg alle 6 Stunden	Benötigtes Volumen in ml
5	83	0,4	63	0,3
10	166	0,7	125	0,6
15	250	1,1	188	0,8
20	333	1,5	250	1,1
25	417	1,9	313	1,4

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion sind keine Anpassungen der Dosierung notwendig.

Dauer der Behandlung

Ist abhängig vom Verlauf der Krankheit. Nach den allgemeinen Grundsätzen der Antibiotikatherapie soll die Behandlung mit Cefazolin AptaPharma mindestens 2 bis 3 Tage fortgesetzt werden, nachdem das Fieber abgeklungen ist oder der Nachweis erbracht wurde, dass der Erreger beseitigt ist.

Art der Anwendung

Cefazolin AptaPharma kann sowohl intramuskulär wie auch intravenös verabreicht werden.

Intramuskuläre Injektion

In sterilem Wasser für Injektionszwecke lösen, gemäß der folgenden Verdünnungstabelle. Gut schütteln, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.

Das Produkt ist nach Rekonstitution eine klare, fast farblose Lösung.

Cefazolin AptaPharma muss in eine große Muskelmasse injiziert werden.
Eine rekonstituierte Cefazolin - Lösung ist im Kühlschrank (2°C – 8°C) 24 Stunden haltbar.

Verdünnungstabelle

Inhalt der Durchstechflasche	Zuzugebendes Lösungsmittel	Erhaltenes Volumen	Durchschnittliche Konzentration
1 g	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

Intravenöse Verabreichung

Cefazolin AptaPharma kann entweder als kontinuierlicher oder als intermittierender Tropf direkt in eine Vene verabreicht werden.

Die Gesamttagesdosis ist die gleiche wie für die intramuskuläre Verabreichung.

Intermittierende und kontinuierliche Infusion

Cefazolin AptaPharma kann in Kombination mit einer bestehenden intravenösen Therapie entweder im primären oder im sekundären Infusionstropf verabreicht werden.

1 g Cefazolin AptaPharma kann in 100 ml intravenöser Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) gelöst werden.

Diese intravenösen Lösungen von Cefazolin AptaPharma bleiben im Kühlschrank (2°C – 8°C) für 24 Stunden stabil.

Direkte intravenöse Injektion

1 g Cefazolin AptaPharma Lösung wird mit mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke weiter verdünnt und während 3 bis 5 Minuten langsam injiziert. In keinem Fall soll die Injektion kürzer als 3 Minuten sein. Diese soll direkt in die Vene gegeben werden oder in den Schlauch, in den der Patient die oben genannte intravenöse Lösung verabreicht bekommt.

VORSICHT: Einmalige Dosen von mehr als 1 g müssen über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Cephalosporine.
- In der Anamnese schwere allergische Reaktionen auf Penicillin oder eine andere Art von β -Laktam-Antibiotika.
- Bei Verabreichung an Kinder unter 1 Jahr darf Cefazolin nicht in einer Lidocain-Lösung gelöst werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Vor der Verabreichung von Cefazolin sollen früher aufgetretene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cephalosporine und Penicilline untersucht werden. Cephalosporine dürfen nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen bekannt ist, dass sie sofort allergisch auf Cephalosporine reagieren. Im Zweifelsfall soll während der ersten Anwendung ein Arzt anwesend sein, um jegliche anaphylaktische Reaktionen behandeln zu können. Zwischen Penicillin und Cephalosporin besteht eine Kreuzallergie.
- Wenn eine allergische Reaktion aufgrund von Cefazolin AptaPharma auftritt, muss die Verabreichung des Produkts sofort abgebrochen und eine angemessene Behandlung für den Patienten angestrebt werden.
- Obwohl Cefazolin selten zu Nierenfunktionsstörungen führt, wird empfohlen, die Nierenfunktion zu untersuchen, insbesondere bei schwerkranken Patienten, denen Höchstmengen verabreicht werden, und bei Patienten, denen andere potenziell nephrotoxische Arzneimittel wie Aminoglykoside oder starken Diuretika (z.B. Furosemid oder Etacrin säure) verabreicht werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können höhere und länger anhaltende Antibiotikakonzentrationen auftreten. In diesem Zusammenhang soll die tägliche Gesamtdosis von

Cefazolin AptaPharma gemäß der in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ angegebenen Dosierungstabelle gesenkt werden. Dies gilt auch für Patienten mit niedriger Diurese als Folge einer Nierenfunktionsstörung.

- Antibiotika-bedingte pseudomembranöse Kolitis kann auftreten. Schwerer, anhaltender Durchfall, der bei Patienten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel auftritt, wird diese Diagnose stützen. In diesem Fall soll eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Siehe auch Abschnitt 4.8: „Nebenwirkungen“.
- Die längere Anwendung von Cefazolin kann ein übermäßiges Wachstum von resistenten Mikroorganismen fördern. Es ist von größter Bedeutung, den Patienten ständig zu überwachen. Wenn Superinfektionen auftreten, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden.
- Die intrathekale Verabreichung ist kontraindiziert. Nach intrathekaler Gabe von Cefazolin wurden schwere Vergiftungen des zentralen Nervensystems gemeldet, darunter Krämpfe.
- Kinder und Jugendliche:
Da die Sicherheit der Anwendung bei Frühgeborenen und Säuglingen unter einem Monat nicht nachgewiesen wurde, wird die Anwendung von Cefazolin AptaPharma bei diesen Patienten nicht empfohlen. Siehe auch Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“.
- In Ausnahmefällen kann die Blutgerinnung während der Behandlung mit Cefazolin beeinträchtigt werden. Risikopatienten sind Patienten mit Risikofaktoren, die einen Vitamin-K-Mangel verursachen oder andere Gerinnungsmechanismen beeinflussen (parenterale Ernährung, Mangelernährung, verminderte Leber- und Nierenfunktion, Thrombozytopenie). Die Blutgerinnung kann auch bei Patienten mit assoziierten Krankheiten (z. B. Hämophilie, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren) beeinträchtigt sein, die Blutungen induzieren oder verstärken können. Daher muss die Prothrombinzeit bei Patienten, die diese Krankheit aufweisen, überwacht werden. Wenn sie reduziert ist, werden Vitamin-K-Präparate (10 mg / Woche) empfohlen.
- Dieses Arzneimittel enthält 50,56 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,53% 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

Kontraindizierte Kombinationen:

Antibiotika:

Die gleichzeitige Anwendung von bakteriostatischen Antibiotika kann die Wirkung von Cefazolin beeinträchtigen.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Probenecid:

Bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid ist die renale Clearance von Cefazolin verringert.

Vorsicht geboten:

Vitamin K1:

Einige Cephalosporine wie Cefamandol, Cefazolin und Cefotetan können den intrahepatischen Metabolismus von Vitamin K1 hemmen und ein Hypothrombinem verursachen, insbesondere bei Vitamin K1-Mangel. Dies kann eine Vitamin K1- Substituierung erfordern.

Antikoagulantien:

Cephalosporin kann sehr selten zu Störungen der Blutgerinnung führen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn gleichzeitig orale Antikoagulantien oder Heparin in hoher Dosierung angewendet werden, sollen die Gerinnungsparameter sorgfältig überwacht werden.

Nephrotoxische Substanzen:

Nephrotoxische Wirkungen werden durch Verabreichung zusammen mit anderen Nephrotoxika wie Aminoglykosiden (z. B. Gentamicin), Polymyxinen, Ethacrinsäure und Furosemid und starken Diuretika verstärkt. Die Nierenparameter sollten sorgfältig überwacht werden.

Laboruntersuchungen:

Coombs-Tests können während der Behandlung mit Cephalosporinen zu falsch positiven Tests führen. Dies gilt auch für Patienten, denen Cefazolin verabreicht wird.

Orale Kontrazeptiva:

Cefazolin kann möglicherweise einen negativen Effekt auf die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln haben. Es wird empfohlen, zusätzlich ein nicht hormonelles Verhütungsmittel zu verwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Umfassende Erfahrungen mit der Anwendung von Cephalosporinen der ersten Generation während der Schwangerschaft lassen keine schädlichen Auswirkungen auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fötus / Neugeborenen erkennen. Bisher liegen nur unzureichende Erfahrungen mit der Anwendung von Cefazolin während der Schwangerschaft beim Menschen vor, um Schäden beurteilen zu können. Cefazolin passiert die Plazenta. Experimentelle Forschung an Tieren hat keine Teratogenität oder andere Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme wird die Verwendung von Cefazolin AptaPharma während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Cefazolin geht in sehr geringen Konzentrationen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen sind jedoch keine Auswirkungen auf das Neugeborene zu erwarten. Cefazolin AptaPharma kann während des Stillens verwendet werden.

Fertilität

Tierstudien haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils und / oder des Nebenwirkungsprofils ist es sehr unwahrscheinlich, dass Cefazolin einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten, wenn Cefazolin verwendet wird. Die Häufigkeit jeder Nebenwirkung wird in Klammern angegeben, wobei die folgenden Kategorien verwendet werden:

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)

MedDRA-Systemorganklassen	Häufigkeit	Relevante Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Mundsoor (bei Langzeitanwendung)
	Selten	Genitale Moniliasis, Vaginitis, Genitale Candidose

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Leukozytose, Granulozytose, Monozytose, Lymphozytopenie, Basophilie, Eosinophilie, Granulozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie Diese Effekte sind reversibel.
	Sehr selten	Blutgerinnungsstörungen und - in Folge - Blutungen. Für diese Nebenwirkungen gefährdet sind Patienten mit einem Mangel an Vitamin K oder anderen Faktoren, die zu Blutgerinnungsstörungen führen können (parenterale Ernährung, Mangelernährung, verminderte Leber- und Nierenfunktion, Thrombozytopenie) und Patienten mit assoziierten Krankheiten, die Blutungen verursachen oder verschlimmern (z. B. Hämophilie, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren).
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Gesichtsödeme, geschwollene Zunge, Schwellung des Kehlkopfes mit Verengung der Atemwege, erhöhte Herzfrequenz, Atemnot, Blutdruckabfall, anaphylaktischer Schock.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Erhöhte oder erniedrigte Serumglukosekonzentration.
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Krämpfe (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mit unangemessen hohen Dosen behandelt wurden)
	Selten	Schwindel, Unwohlsein, Müdigkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Pneumonie oder Pneumonitis
	Selten	Pleuraerguss, Atembeschwerden oder Atemnot, Husten, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten	Durchfall, Übelkeit, Appetitlosigkeit (Anorexie), Erbrechen. Diese Symptome verschwinden oft während oder nach der Behandlung.
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Vorübergehende Erhöhung der Serumkonzentrationen von AST, ALT, Gamma-GT, Bilirubin und / oder LDH und alkalischer Phosphatase, vorübergehende Hepatitis, vorübergehender cholestatischer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Exantheme, Erytheme, Erythema exsudativum multiforme, Urtikaria, reversible lokale Durchlässigkeit der Blutgefäße, Schleimhaut der Gelenke (angioneurotisches Ödem)
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
	Sehr selten	Analpruritus, Genitalpruritus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Vorübergehende Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN), Proteinurie, interstitielle Nephritis, undefinierte Nephropathien, Nephrotoxizität, meist bei Patienten, die gleichzeitig mit einem anderen potenziell nephrotoxischen Arzneimittel

		behandelt werden.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle bei der intramuskulären Verabreichung, manchmal mit Induration.
	Gelegentlich	Bei intravenöser Verabreichung kann eine Thrombophlebitis auftreten, Arzneimittelfieber
	Selten	Brustschmerz

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Behandlung mit Cefazolin soll ein Arzt hinzugezogen werden, da diese Durchfälle Symptome einer ernsten Krankheit (pseudomembranöse Colitis) sein können, die sofort behandelt werden muss. Die Patienten sollen in keinem Fall peristaltikhemmende Arzneimittel in Selbstmedikation einnehmen. Die längere Anwendung von Cephalosporinen kann ein übermäßiges Wachstum von resistenten Bakterien, speziell *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* oder *Candida* zur Folge haben.

Untersuchungen

- 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, muss diese Möglichkeit jedoch berücksichtigt werden, speziell bei Patienten, die hohe Dosen über einen längeren Zeitraum erhalten. Über interstitielle Nephritis und nicht näher definierte Nephropathien wurde in seltenen Fällen berichtet. Dies trat meistens bei schwer kranken Patienten auf, die mehrere Arzneimittel verabreicht bekamen. Die Rolle von Cefazolin AptaPharma in der Entwicklung einer interstitiellen Nephritis oder anderer Nephropathien wurde nicht nachgewiesen.

In seltenen Fällen wurden die folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit Cephalosporinen berichtet:

Ein erniedrigter Hämoglobin- und/oder Hämatokritwert, Anämie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Pantozytopenie, hämolytische Anämie.

Die folgenden Fälle wurden während der Behandlung mit bestimmten Cephalosporinen berichtet:

Alpträume, Schwindel (Vertigo), Hyperaktivität, Nervosität oder Angst, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwäche, Hitzewallungen, gestörte Farbwahrnehmung, Verwirrung, 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

Symptome einer Überdosierung können Schmerzen, Entzündungsreaktionen und Phlebitis an der Injektionsstelle sein. Die parenterale Anwendung von hohen Cephalosporin-Dosen kann Schwindel,

Parästhesien und Kopfschmerzen zur Folge haben. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen eine Akkumulation auftreten kann, kann eine Überdosierung einiger Cephalosporine zu Krämpfen führen. Eine Überdosierung kann mit einem Anstieg der Kreatinin-, BUN-, Leberenzym- und Bilirubin-Konzentrationen und der Wahrscheinlichkeit eines positiven Coombs-Tests, Thrombozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukopenie und einer Verlängerung der Prothrombinzeit einhergehen.

Behandlung einer Überdosierung

Treten Krämpfe auf, muss das Arzneimittel Cefazolin Aptapharma sofort abgesetzt werden. Antikonvulsiva können angezeigt sein und Ventilation und Perfusion können von Vorteil sein. Die vitalen Körperfunktionen sollen engmaschig überwacht werden. Eine Hämodialyse in Kombination mit einer Hämo-perfusion kann in Fällen einer schweren Überdosierung von Vorteil sein, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wenn bei konservativeren Therapien keine Ergebnisse erzielt werden. Unterstützende Daten fehlen jedoch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Beta-Laktam-Antibiotika, Cephalosporine der 1. Generation., ATC-Code: J01DB04

Wirkmechanismus

Alle Cephalosporine (β -Laktam-Antibiotika) hemmen die bakterielle Zellwandproduktion und sind selektive Inhibitoren der Peptidoglycan-Synthese. Der erste Schritt in der Wirkungsweise ist die Bindung des Arzneimittels an die Zellrezeptoren (Penicillin-bindende Proteine). Nach dieser Bindung wird die Transpeptidasereaktion inhibiert und dies blockiert die Synthese von Peptidoglycan. Dieser Prozess führt zur Lyse der Bakterien.

Resistenzmechanismus

Die β -Laktam-Antibiotika enthalten einen sogenannten β -Laktam-Ring, der essentiell für die antimikrobielle Wirkung ist, indem dieser Ring gespalten wird, wobei das Antibiotikum seine Wirksamkeit verliert. Verschiedene Bakterien enthalten jedoch Enzyme (β -Laktamasen), die diesen Ring möglicherweise spalten können, wodurch sie gegen diese Art von Antibiotika resistent werden.

Wie bei allen Cephalosporinen und anderen β -Laktam-Antibiotika unterscheiden sich die erworbenen Resistenzmechanismen je nach Bakteriengruppe und umfassen: Veränderung der Bindungsstellen (Penicillin-Bindungsproteine, PBPs), enzymatischen Abbau der Bindungsstellen durch β -Laktamasen und Änderungen der Membranpermeabilität an den Bindungsstellen. Kreuzresistenzen von Cephalosporinen und Penicillin treten auf. Gram-negative Mikroorganismen, die induzierbare chromosomal codierte β -Laktamasen enthalten, wie *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* und *Providentia spp.* müssen trotz *in-vitro*-Empfindlichkeit als resistent gegen Cefazolin angesehen werden.

Grenzwerte

Die folgenden Breakpoints wurden vom Europäischen Komitee für antimikrobielle Empfindlichkeitstests (EUCAST- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegt. Klinische MIC-Breakpoints (Version 9.0, gültig ab dem 01.01.2019).

Spezies	Empfindlich (\leq)	Resistent ($>$)
Staphylococcus spp.	Anm. ^A	Anm. ^A
Streptococcus Gruppen A, B, C und G	Anm. ^B	Anm. ^B
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	0,5 mg / l	0,5 mg / l
PK/PD (Nicht speziesspezifische) Grenzwerte	1 mg / l	2 mg / l

^ADie Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cephalosporinen wird aus der Empfindlichkeit von Cefoxitin abgeleitet, mit Ausnahme von Cefixim, Ceftazidim, Ceftazidim-Avibaktam, Ceftributen und Ceftolozantazobaktam, die keine Grenzwerte aufweisen und nicht gegen Staphylokokken-Infektionen angewendet werden sollen. Einige Methicillin-resistente *S. aureus* sind empfindlich gegenüber Ceftarolin und Ceftobiprol.

^BDie Empfindlichkeit der Streptokokkengruppen A, B, C und G gegenüber Cephalosporinen wird aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

Die Resistenzprävalenz kann für ausgewählte Mikroorganismen geografisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen zur Resistenzsituation sind erstrebenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Gegebenenfalls soll ein Experte zu Rate gezogen werden, insbesondere wenn die lokale Resistenzprävalenz derart ist, dass der Nutzen des Wirkstoffs bei zumindest einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

Die Empfindlichkeit von *Staphylococcus* ergibt sich aus der Empfindlichkeit von Methicillin.

EMPFINDLICHE SPEZIES
<i>Gram-positive</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Methicillin-empfindlich)
SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN
<i>Haemophilus influenzae</i> +
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Gruppe A, B, C und G β - hämolytische Streptokokken
<i>Streptococcus pneumonia</i>
RESISTENE ORGANISMEN
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i> (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>)
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus stuartii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia spp</i>
<i>Staphylococcus</i> , Methicillin-resistent
Indol positive <i>Proteus</i> genres
Enterobacteriaceae spp. (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)
Enterobacteriaceae spp. (<i>Proteus mirabilis</i>)

Einige Keime eines Typs können für das Produkt mehr oder weniger empfindlich sein als für die Mehrzahl dieser Keime angegeben. Aus diesem Grund empfehlen wir die Durchführung von Empfindlichkeitstests.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Serumspiegel von 20-40 $\mu\text{g} / \text{ml}$ werden 1 Stunde nach Verabreichung von 500 mg intramuskulär erreicht. Nach Gabe von 1 g wurde der Maximalwert von 37-63 $\mu\text{g} / \text{ml}$ erreicht. In einer Studie (an gesunden Erwachsenen) über eine kontinuierliche intravenöse Infusion mit Cefazolin AptaPharma in Dosen von 3,5 mg / kg während einer Stunde (ca. 250 mg), gefolgt von 1,5 mg / kg für die folgenden zwei Stunden (ca. 100 mg) wurde in der dritten Stunde eine stabile Serumkonzentration von ca. 28 $\mu\text{g} / \text{ml}$ gezeigt. Die folgende Tabelle zeigt die durchschnittliche Serumkonzentration von Cefazolin nach intravenöser Injektion einer einmaligen Dosis von 1 g.

Serumkonzentrationen nach 1 g intravenös ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

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

Biotransformation

Cefazolin wird nicht metabolisiert.

Elimination

Die Serumhalbwertszeit beträgt etwa 1 Stunde und 35 Minuten. Cefazolin wird in einer biologischen aktiven Form mit dem Urin ausgeschieden. Bei einer intramuskulären Dosis von 500 mg werden 56-89% innerhalb der ersten sechs Stunden und 80 bis fast 100% innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden. Nach der intramuskulären Gabe von 500 mg und 1 g können Urinspiegel von 500 bis 4000 $\mu\text{g} / \text{ml}$ erreicht werden. Cefazolin wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration aus dem Serum entfernt; Die renale Clearance beträgt 65 ml / min / 1,73 m².

Verteilung

Etwa 70-86% sind an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 11l / 1,73m². Bei Verabreichung an Patienten, die keine Verstopfung der Gallenwege aufweisen, sind die Gallenspiegel im Allgemeinen 90 bis 120 Minuten nach der Verabreichung von Cefazolin höher als die Blutspiegel. Bei einer Obstruktion ist jedoch die Konzentration des Antibiotikums in der Galle viel geringer als im Serum. Bei Patienten mit nicht entzündeten Meningen schwanken die Konzentrationen von Cefazolin im Liquor cerebrospinalis von 0 und 0,4 $\mu\text{g} / \text{ml}$ nach Verabreichung therapeutischer Dosen. Cefazolin dringt leicht in die entzündete Membransynovialis ein und die vom Antibiotikum im Gelenk erreichte Konzentration ist mit den Serumspiegeln vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cefazolin hat eine geringe akute Toxizität. Eine Nierentoxizität nach wiederholter Verabreichung wurde bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten oder Hunden beobachtet.

Cefazolin zeigte keine teratogene Aktivität oder andere reproduktionstoxische Wirkungen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen. Es liegen keine Studien zur Mutagenität und Kanzerogenität von Cefazolin vor.

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 nicht kompatibel mit Amikacindisulfat, Amobarbital-Natrium, Ascorbinsäure, Bleomycinsulfat, Calciumglucoheptonat, Cimetidin, Colistinmethansulfonat-Natrium, Erythromycin, Oxytetracyclin, Pentobarbital-Natrium, Tetracyclin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Das rekonstituierte/verdünnte Produkt ist im Kühlschrank für 24 Stunden physikalisch-chemisch stabil (2°C - 8°C).

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt nach dem Auflösen sofort verabreicht werden, es sei denn, die Rekonstitution wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen

durchgeführt. Wenn nicht sofort verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glas-Durchstechflasche (Typ III) mit Gummistopfen und Aluminiumkappe versiegelt. Packungen mit 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Intramuskuläre Injektion

In sterilem Wasser für Injektionszwecke lösen, gemäß der folgenden Verdünnungstabelle. Gut schütteln, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.

Das Produkt ist nach Rekonstitution eine klare, fast farblose Lösung.

Cefazolin AptaPharma muss in eine große Muskelmasse injiziert werden.

Verdünnungstabelle

Inhalt der Durchstechflasche	Zuzugebendes Lösungsmittel	Erhaltenes Volumen	Durchschnittliche Konzentration
1 g	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

Intravenöse Verabreichung

Cefazolin AptaPharma kann entweder als kontinuierlicher oder als intermittierender Tropf direkt in eine Vene verabreicht werden.

Die Gesamttagesdosis ist die gleiche wie für die intramuskuläre Verabreichung.

Intermittierende und kontinuierliche Infusion

Cefazolin AptaPharma kann in Kombination mit einer bestehenden intravenösen Therapie entweder im primären oder im sekundären Infusionstropf verabreicht werden.

1 g Cefazolin AptaPharma kann in 100 ml intravenöser Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) gelöst werden.

Direkte intravenöse Injektion

1 g Cefazolin AptaPharma Lösung wird mit mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke weiter verdünnt und während 3 bis 5 Minuten langsam injiziert. In keinem Fall darf die Injektion kürzer als 3 Minuten sein. Diese soll direkt in die Vene gegeben werden oder in den Schlauch, in den der Patient die oben genannte intravenöse Lösung verabreicht bekommt.

VORSICHT: Einmalige Dosen von mehr als 1 g müssen über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul. 6
1000 Ljubljana
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

05.2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.