

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kefzol 1 g – Trockenstechampullen

Kefzol 2 g – Trockensubstanz zur Infusionsbereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kefzol 1 g:

Jede Durchstechflasche enthält 1 g Cefazolin (als Cefazolin Natrium).

Kefzol 2 g:

Jede Durchstechflasche enthält 2 g Cefazolin (als Cefazolin Natrium).

Der Natriumgehalt beträgt 48 mg pro Gramm Cefazolin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Weißes bis fast weißes Pulver. Die hergestellte Lösung hat einen pH-Wert von 4,0-6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kefzol ist zur Behandlung schwerer Infektionen bei Erwachsenen und Kindern älter als 1 Monat (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4), die durch Cefazolin-empfindliche Erreger verursacht werden, geeignet (siehe Abschnitt 5.1):

- Infektionen der Atemwege, verursacht durch *S. pneumoniae*, Klebsiellen, *H. influenzae*, *Staph. aureus* (penicillinsensibel und penicillinresistent) und beta-haemolysierende Streptokokken der Gruppe A.
- Infektionen der Harn- und Geschlechtswege, verursacht durch *Escherichia coli*, *P. mirabilis* und Klebsiellen.
- Infektionen der Gallenwege, verursacht durch *E. coli*, verschiedene Streptokokken-Stämme, *P. mirabilis*, Klebsiellen und *Staph. aureus*.
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, verursacht durch *Staph. aureus* (penicillinsensibel und penicillinresistent), beta-haemolysierende Streptokokken der Gruppe A und andere Streptokokken-Stämme.
- Infektionen der Knochen und Gelenke, verursacht durch *Staph. aureus*.
- Septikämie, verursacht durch *S. pneumoniae*, *Staph. aureus* (penicillinsensibel und penicillinresistent), *P. mirabilis*, *Escherichia coli* und Klebsiellen.
- Endokarditis, verursacht durch *Staph. aureus* (penicillinsensibel und penicillinresistent) und beta-haemolysierende Streptokokken der Gruppe A.
- Perioperative Prophylaxe: präoperative, intraoperative und postoperative Prophylaxe zur Reduktion der Inzidenz bestimmter postoperativer Infektionen bei Patienten mit Operationen, die als infektiös oder potentiell infektiös eingestuft werden.

Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosis, Art der Verabreichung und Dosierungsintervall richten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit der nachgewiesenen Erreger und dem Zustand des Patienten (z.B. Nierenfunktion).

Erwachsene und Jugendliche >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 bis zu 12 g pro Tag in drei oder vier gleichen Dosen gegeben werden (eine Dosis alle 6 bis 8 Stunden).

Zur perioperativen Prophylaxe werden für Erwachsene und Jugendliche folgende Dosierungen empfohlen:

- a) 1 g i.v. oder i.m. 30 Min. bis 1 Std. vor dem Beginn der Operation
- b) für längere operative Eingriffe (z.B. 2 Stunden oder länger) 0,5 g bis 1 g i.v. oder i.m. während der Operation (Verabreichung wird gemäß Operationsdauer abgeändert)
- c) 0,5 g bis 1 g i.v. oder i.m. 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, Kefzol 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 sollte sich nach dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung, der Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit des Krankheitserregers richten.

Bei Hämodialysepatienten hängt das Behandlungsschema von den Bedingungen der Dialyse ab. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin (mg/100 ml)	Tagesdosis	Dosisintervall
≥ 55	≤ 1,5	normale Dosis	unverändert
35-54	1,6-3,0	normale Dosis	mindestens 8-stündiges Intervall
11-34	3,1-4,5	Hälfte der normalen Dosis	12-stündiges Intervall

≤ 10	$\geq 4,6$	Hälfte der normalen Dosis	18 bis 24-stündiges Intervall
-----------	------------	---------------------------	-------------------------------

Säuglinge (über einen 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 könnten (wie Erwachsene) eine niedrigere Dosis benötigen, 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 sollte sich nach dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung, der Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit des Krankheitserregers richten.

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 Kleinkinder in einem Alter unter 1 Monat

Da die Sicherheit der Anwendung bei Frühgeborenen und Kleinkindern 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 keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Die zubereitete Lösung wird tief intramuskulär oder intravenös verabreicht.

Es sollten nicht mehr als 500 mg Cefazolin für eine einzelne intramuskuläre Applikation verwendet werden.

Kefzol zur intramuskulären Gabe darf bei Beimischung eines Lokalanästhetikums nicht intravenös gegeben werden.

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

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit allergischer Diathese, mit Asthma bronchiale oder Heuschnupfen. Vor einer Anwendung von Cefazolin sollten frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Beta-Lactame (Penicilline oder Cephalosporine) überprüft werden.

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

Cephalosporinen sowie manchmal auftretende Kreuzallergien mit Penicillinen sind zu beachten. Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin muss eine Kreuzallergie mit anderen Beta-Lactamen, z.B. Cephalosporinen, berücksichtigt werden.

Unter der Behandlung von Cefazolin können selten Blutgerinnungsstörungen auftreten. Gefährdet sind Patienten mit Risikofaktoren, die zu einem Vitamin K-Mangel führen oder andere Blutgerinnungsmechanismen beeinflussen (parenterale Ernährung, Mangelernährung, eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion, Thrombozytopenie).

Das gleiche gilt für Begleiterkrankungen (z.B. Bluterkrankheit, Magen- und Darmgeschwüre), die Blutungen auslösen oder verstärken können. Daher sollte in diesen Fällen der Quickwert kontrolliert und bei Verminderung sollte Vitamin K (10 mg pro Woche) substituiert werden.

Überwucherung von nicht empfindlichen Mikroorganismen

Bei fast allen Antibiotika wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiertes Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken. Sollte es zu einer Antibiotika-assoziierten Kolitis kommen, sollte Kefzol sofort abgesetzt werden, ein Arzt aufgesucht und eine entsprechende Therapie begonnen werden. Anti-peristaltische Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.

Bei langandauerndem Gebrauch von Kefzol können nicht-empfindliche Erreger überhandnehmen. Eine genaue Beobachtung des Patienten ist daher wesentlich. Tritt während der Behandlung eine Superinfektion auf, sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 55 ml/min ist mit einer Kumulation von Cefazolin zu rechnen, weshalb die Dosis entsprechend zu reduzieren bzw. das Dosierungsintervall zu verlängern ist (s. Abschnitt 4.2).

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

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).

Bei Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz muss der Natriumgehalt der Injektionslösung berücksichtigt werden.

Cefazolin sollte nicht an frühgeborene und neugeborene Kinder unter einem Monat verabreicht werden, da keine Erfahrungen vorliegen und die Sicherheit der Anwendung nicht nachgewiesen wurde.

Laboruntersuchungen

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

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

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

Dieses Arzneimittel enthält 48 mg Natrium pro Gramm Cefazolin, entsprechend 2,4 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Gabe kontraindiziert

Antibiotika

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

Gleichzeitige Gabe nicht empfohlen

Probenecid

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

Vorsichtsmaßnahmen

Antikoagulanzen

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

Nephrotoxische Substanzen

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

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Cefazolin wird in geringer Konzentration in die Muttermilch ausgeschieden. Bei gestillten Kindern kann es zu Sensibilisierung und zur Veränderung der Darmflora, sowie zu Candida-Infektionen kommen. In diesen Fällen sollte während der Behandlung abgestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. 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

Die Häufigkeit der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen ist gemäß folgender MedDRA-Konvention angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Langzeitbehandlung oder wiederholte Anwendung kann zu einer Superinfektion oder Kolonisation mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen (Mundsoor, Moniliasis vaginalis) führen
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems		Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Eosinophilie, Agranulozytose, hämolytische Anämie	Blutgerinnungsstörungen, Blutungen *		
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Hautreaktionen wie Erytheme, Urtikaria und Pruritus	schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wie angioneurotisches Ödem und Arzneimittelfieber		Lebensbedrohlicher Anaphylaktischer Schock **	
Erkrankungen des Nervensystems					Kopfschmerzen, Vertigo, Parästhesien, zentralnervöse Erregungszustände, Myoklonien, Krämpfe §
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blähungen, Bauchschmerzen#				Pseudomembranöse Kolitis +
Leber- und Gallenerkrankungen		Leichte, vorübergehende Erhöhung von AST, ALT und der alkalischen Phosphatase		Reversible Hepatitis und cholestatische Gelbsucht	

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege			Interstitielle Nephritis und andere Nierenerkrankungen §		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Phlebitis, Thrombophlebitis			

- * Gefährdet sind Patienten mit Risikofaktoren, die zu einem Vitamin K-Mangel führen oder anderen Blutgerinnungsmechanismen beeinflussen sowie Patienten mit Erkrankungen, die Blutungen auslösen oder verstärken können.
- ** der entsprechende sofortige Notfallmaßnahmen erfordern kann.
- § Besonders im Fall einer Überdosierung oder nicht angepasster Dosierung bei Nierenschwäche.
- # In den meisten Fällen sind die Symptome leichter Natur, welche häufig während, sonst nach Absetzen der Behandlung abklingen.
- + 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, Entzündung und Phlebitis an der Injektionsstelle verursachen. Die Verabreichung sehr hoher Dosen von parenteralen 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 Laborergebnisse auftreten: Erhöhung des Kreatininwertes, des BUN, der Leberenzymwerte und des Bilirubins, positiver Coombs-Test, Thrombozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukopenie und Verlängerung der Prothrombinzeit.

Behandlung

Treten Krämpfe auf, sollte das Präparat sofort abgesetzt werden. Eine Behandlung mit einem Antikonvulsivum kann angezeigt sein. Die vitalen Körperfunktionen sowie die entsprechenden Laborwertemüssen sehr sorgfältig überwacht werden. Bei starker Überdosierung, besonders bei Patienten mit Nierenschäden, kann eine Kombination von Hämodialyse und Hämo-perfusion sinnvoll sein, falls andere Therapien nicht ansprechen. Allerdings liegen dazu keine

entsprechenden unterstützenden Daten vor. Peritonealdialyse ist nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporine der 1. Generation, ATC-Code: J01DB04
Cefazolin ist ein parenterales Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine.

Wirkungsweise

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cefazolin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch 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:

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

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

¹⁾ 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 in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Januar 2016):

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

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

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Serumkonzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) nach i.m.-Injektion

Dosis	nach 1/2 Std.	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 4 Std.	nach 6 Std.	nach 8 Std.
250mg	15,5	17	13	5,1	2,5	
500mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3
1g*)	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

*) Durchschnittswert aus zwei Untersuchungen

Serumkonzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) nach i.v.-Injektion; 1 g-Dosis

nach 5 Min.	nach 15 Min.	nach 30 Min.	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 4 Std.
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Bei i.v.-Verabreichung beträgt die Halbwertszeit ca. 1,4 Stunden.

Resorption

Eine einstündige intravenöse Infusion mit 3,5 mg Cefazolin/kg (etwa 250 mg) und anschließend zweistündiger intravenöser Infusion von 1,5 mg Cefazolin/kg (etwa 100 mg) führte während der dritten Stunde zu einem gleichmäßigen Serumspiegel von etwa 28 $\mu\text{g/ml}$.

Bei Patienten, die sich einer Peritonealdialyse (2 l/h) unterziehen mussten, betragen die mittleren Serumspiegel nach 24-stündiger Instillation einer Lösung von 50 mg/l bzw. 150 mg/l 10 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 30 $\mu\text{g/ml}$.

Bei Verabreichung von 50 mg/l betrug der mittlere Spitzenspiegel 29 $\mu\text{g/ml}$ (3 Patienten) bzw. bei Verabreichung von 150 mg/l 72 $\mu\text{g/ml}$ (6 Patienten).

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 65 bis 92%, das Verteilungsvolumen etwa 11 l/1,73 m². Bei Verabreichung von Cefazolin an Patienten ohne Gallengangsverschluss 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 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 $\mu\text{g/ml}$ erzielt.

Cefazolin ist dialysierbar (Hämo- und Peritonealdialyse). Die Extraktion bei einer 6-stündigen Dialyse beträgt 23%.

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 in Abschnitt 6.6 angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Betreffend Inkompatibilitäten siehe auch Abschnitt 4.5.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Kefzol 1 g:
2 Jahre

Kefzol 2 g:
3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde für 12 Stunden bei 25 °C und für 24 Stunden bei 2-8 °C mit folgenden Lösungsmitteln nachgewiesen: Wasser für Injektionszwecke, Physiologische Kochsalzlösung, 5- oder 10%ige Glukoselösung, Ringer-Laktatlösung.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Lagerzeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8°C, es sei denn, die Methode des Öffnens, der Rekonstitution oder des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton 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

Kefzol 1 g:
Farblose Durchstechflasche 20 ml aus Glas Typ III, verschlossen mit einem Halobutylgummistopfen, einer Aluminiumkappe und einer Polypropylenabreißkappe.

Kefzol 2 g:
Farblose Durchstechflasche 20 ml aus Glas Typ III bzw. 50 ml aus Glas Typ II, verschlossen mit einem grauen Halobutylgummistopfen, einer Aluminiumkappe und einer Polypropylenabreißkappe.

Packungsgrößen: 1, 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur klare und farblose bzw. fast farblose Lösungen verwenden.

Kefzol 1 g:

Intramuskuläre Verabreichung:

1 g Cefazolin ist üblicherweise mit 2,5 ml Aqua ad inj. aufzulösen (ca. 330 mg/ml). Bis zur vollständigen Auflösung gut schütteln.

Intravenöse Verabreichung:

Intravenöse Injektion:

1 g Cefazolin wird üblicherweise in mindestens 10 ml Aqua ad inj. vollständig gelöst: Bis zur vollständigen Auflösung gut schütteln.

Kefzol 1 g / Kefzol 2 g:

Intravenöse Infusion:

Der Inhalt des Behältnisses wird in 5 ml Aqua ad inj. oder einem der kompatiblen Lösungsmittel aufgelöst und verdünnt (50 - 100 ml).

Die kompatiblen Lösungsmittel sind:

Wasser für Injektionszwecke, Physiologische Kochsalzlösung, 5- oder 10%ige Glukoselösung, und Ringer-Laktatlösung.

Die Lösung sollte sofort nach Zubereitung verwendet werden.

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Nicht intrathekal anwenden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Astro-Pharma GmbH, Allerheiligenplatz 4, 1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Kefzol 1 g:

Z.Nr.: 15.629

Kefzol 2 g:

Z.Nr.: 15.877

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

Kefzol 1 g: 29. November 1974

Kefzol 2 g: 27. April 1976

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. März 2016

10. STAND DER INFORMATION

06/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.