

CEFAZOLIN DR. EBERTH 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefazolin Dr. Eberth 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

2,2 mmol (50,6 mg) Natrium / Durchstechflasche

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung

Weißes oder fast weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefazolin Dr. Eberth wird angewendet zur Behandlung der folgenden durch Cefazolin-empfindliche Erreger verursachten Infektionen (siehe Abschnitt 5.1):

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

Perioperative Prophylaxe.

Bei chirurgischen Operationen mit erhöhtem Risiko für Infektionen mit anaeroben Erregern, z. B. kolorektale Operationen, wird eine Kombination mit einem geeigneten, gegen Anaerobier wirksamen Arzneimittel, empfohlen.

Die Anwendung von Cefazolin Dr. Eberth sollte auf die Fälle beschränkt werden, bei denen eine parenterale Behandlung notwendig ist.

Die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber der Behandlung sollte (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

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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche > 12 Jahre mit normaler Nierenfunktion:

Infektionen hervorgerufen durch hoch-sensible Erreger

Die normale Dosis für Erwachsene beträgt 1 – 2 g pro Tag, verabreicht in 2 oder 3 gleichen Einzeldosen alle 8 oder 12 Stunden.

Infektionen hervorgerufen durch weniger sensible Erreger

Die normale Dosis beträgt 3 – 4 g pro Tag, verabreicht in 3 oder 4 Einzeldosen alle 6 oder 8 Stunden. Bei schweren Infektionen können Dosen bis zu 6 g pro Tag aufgeteilt auf 3 oder 4 Einzeldosen alle 6 oder 8 Stunden verabreicht werden.

Prophylaxe von perioperativen Infektionen

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

- a. 1 – 2 g intravenös verabreicht 30 Minuten bis 1 Stunde vor dem Beginn der Operation.
- b. Bei längeren operativen Eingriffen 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, (1) dass die präoperative Dosis 30 Minuten – 1 Stunde vor Beginn der Operation verabreicht wird, so dass bereits ein ausreichender Antibiotikum-Spiegel im Blutserum und Gewebe zum Zeitpunkt des ersten chirurgischen Schnittes vorhanden ist. Cefazolin (2) sollte, wenn nötig, in angemessenen Abständen verabreicht werden, um zum Zeitpunkt der größten Belastung durch infektiöse Organismen einen ausreichenden Antibiotikum-Spiegel verfügbar zu haben. Das empfohlene Dosierungsintervall für wiederholte Gaben beträgt 4 Stunden ab der ersten 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 Gabe von Cefazolin für 48 Stunden nach Abschluss der Operation fortgesetzt werden, abhängig von der klinischen Situation.

Erwachsene Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion

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

Cefazolin-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Serum-Kreatinin (mg/100 ml) | Tagesgesamt-dosis | Dosis-intervall |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|
| ≥ 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 |

*Tägliche Dosis bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion

Bei Dialyse-Patienten hängt die Dosierung von den Umständen der Dialyse ab.

Siehe auch Abschnitt 4.4.

Kinder ≤ 12 Jahre:

Infektionen hervorgerufen durch sensible Erreger

Eine Dosierung von 25 – 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf 2 – 4 gleiche Einzeldosen, wird empfohlen alle 6, 8 oder 12 Stunden.

Infektionen hervorgerufen durch weniger sensible Erreger

Eine Dosierung von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf 3 – 4 Einzeldosen, wird empfohlen alle 6 oder 8 Stunden.

Frühgeburten und Säuglinge unter 1 Monat

Da die Sicherheit für die Anwendung bei Frühgeborenen und Säuglingen unter 1 Monat nicht bekannt ist, wird die Verwendung von Cefazolin in diesen Patientengruppen nicht empfohlen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Richtlinien für die pädiatrische Dosierung

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

CEFAZOLIN DR. EBERTH 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Kinder mit Einschränkung der Nierenfunktion:

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

Bei Kindern mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 70 – 40 ml/min) sind 60 % der normalen täglichen Dosis, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen alle 12 Stunden, ausreichend.

Bei Kindern mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 40 – 20 ml/min), sind 25 % der normalen täglichen Dosis, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen alle 12 Stunden, ausreichend.

Bei Kindern mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 20 – 5 ml/min), sind 10 % der normalen täglichen Dosis, aufgeteilt auf 2 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 Dr. Eberth wird tief intramuskulär, als langsame intravenöse Injektion oder langsame intravenöse Infusion angewendet.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Cefazolin-Natrium. Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline, Monobactame und Carbapeneme) in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

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

Bei Patienten mit der Tendenz zu Allergien sollte Cefazolin mit Vorsicht angewendet werden. Kreuzallergien zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind dokumentiert.

Wie bei allen Beta-Laktam-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 angemessene Notfallmaßnahmen 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-Laktam-Antibiotika hatte. Cefazolin sollte bei Patienten, die

in der Vergangenheit mit einer nicht als schwer einzuordnenden Überempfindlichkeitsreaktion auf andere Beta-Laktame 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosierung und / oder die Dosierungshäufigkeit dem Grad der Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Obwohl Cefazolin selten Nierenfunktionsstörungen verursacht, wird empfohlen, die Nierenfunktion zu überprüfen, besonders bei schwerkranken Patienten, welche Maximaldosen erhalten, und bei Patienten, die potentiell 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 andauernde Anwendung von Cefazolin kann zu Cefazolin-resistenten Bakterien führen. Patienten sollten eng überwacht werden wegen möglicher 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 substituiert werden.

Kinder

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

Dieses Arzneimittel enthält 50,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Lösungen mit 0,5 % Lidocainhydrochlorid dürfen nicht intravenös angewendet 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 angewendet werden.

Probenecid

Die renale Clearance von Cefazolin wird bei einer gleichzeitigen Anwendung 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.

Antikoagulantien

Cephalosporine können in sehr seltenen Fällen zu Blutgerinnungsstörungen führen (Abschnitt 4.4). Wenn zusätzlich Antikoagulantien (z. B. Warfarin oder Heparin) verabreicht werden, müssen die Gerinnungswerte überwacht werden. In einer großen Anzahl von Fällen wurde über eine Zunahme der oralen Antikoagulantien-Aktivität bei Patienten, die Antibiotika erhielten, berichtet. Infektion und Entzündung, Alter und der Allgemeinzustand des Patienten stellen vermutlich Risikofaktoren dar. 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 Fluoroquinolone, Macrolide, Cycline, Cotrimoxazol und einige Cephalosporine.

Nephrotoxische Substanzen

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nephrotoxische Wirkung von Antibiotika (z. B. Aminoglykoside, Colistin, Polymyxin B), jodhaltigen Kontrastmitteln, Organoplatin-Verbindungen, Methotrexat in hoher Dosierung, einige Virustatika (z. B. Ciclovir, Foscarnet), Pentamidin, Ciclosporin, Tacrolimus und Diuretika (z. B. Furosemid) erhöht ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung 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.

CEFAZOLIN DR. EBERTH 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Cefazolin Dr. Eberth 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.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

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

Cefazolin Dr. Eberth 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 abnehmendem Schweregrad innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind kategorisiert als:

sehr häufig ($\geq 1/10$)

häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$)

sehr selten ($< 1/10\ 000$)

nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der vorhandenen Daten nicht abschätzbar).

| MedDRA-Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|--|--------------|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Gelegentlich | Orale Candidiasis |
| | Selten | Genitalinfektionen, Vaginitis Wie bei jedem Antibiotikum kann eine längere Anwendung 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 Nebenwirkungen sind selten und reversibel. |
| | Sehr selten | Gerinnungs-(Blutgerinnungs-)Störungen mit 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, Gesichtssödem) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Selten | Hyperglykämie, Hypoglykämie |
| Erkrankungen des Nervensystems | Gelegentlich | Krampfanfälle (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 steht.) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Selten | Vorübergehende Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase oder alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, 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 potentiell nephrotoxischen Medikamenten behandelt werden. |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Sehr selten | Vulvovaginaler Pruritus |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Schmerzen an der Stelle der intramuskulären Injektion, manchmal mit Verhärtung |
| | Selten | Unwohlsein, Müdigkeit, Brustschmerz |

CEFAZOLIN DR. EBERTH 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Behandlung mit Cefazolin sollte ein Arzt hinzugezogen werden, da diese Durchfälle Symptome einer ernstesten Krankheit (pseudomembranöse Colitis) sein können, die sofort behandelt werden muss. Die Patienten sollten in keinem Fall peristaltikhemmende Arzneimittel in Selbstmedikation einnehmen (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 Besiedlung mit resistenten Erregern oder Hefen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Untersuchungen

Vorübergehende Erhöhung von SGOT, SGPT, Blutharnstoff und alkalischer Phosphatase ohne klinische Hinweise auf Nieren- oder Leberschäden.

Tierexperimentelle Daten haben gezeigt, dass Cefazolin potentiell 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 erhalten. Über interstitielle Nephritis und nicht näher definierte Nephropathien wurde in seltenen Fällen berichtet. Die betroffenen Patienten waren schwer krank und bekamen mehrere Arzneimittel verabreicht. Die Rolle von Cefazolin in der Entwicklung einer interstitiellen Nephritis oder anderer Nephropathien wurde nicht nachgewiesen.

In seltenen Fällen wurde während der Behandlung folgendes berichtet:
erniedrigter Hämoglobin- und / oder Hämatokritwert, Anämie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Panzytopenie und hämolytische 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Eine Überdosierung kann Schmerzen, Entzündungsreaktionen und Phlebitis an der Injektionsstelle verursachen. Die parenterale Anwendung von hohen Cephalosporin-Dosen 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 abnorme Laborwerte auftreten: Erhöhung des Kreatininwertes, des BUN, der Leberenzyme und des Bilirubins, positiver Coombs-Test, Thrombozythämie und Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukopenie und Verlängerung der Prothrombinzeit.

Behandlung einer Überdosierung

Treten Krämpfe auf, muss das Arzneimittel 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 Hämotherapie wirksam sein, obwohl dies nicht belegt ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Cefazolin ist ein parenterales Beta-Laktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine.

ATC-Code:

J01DB04

Wirkmechanismus

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

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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 (v. 14.0)

| Erreger | S | R |
|--|-----------------|-----------------|
| <i>Enterobacterales</i> (nur Harnwegsinfektionen) ¹⁾ | ≤ 0,001 mg/l | > 4 mg/l |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | - ²⁾ | - ²⁾ |
| <i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ³⁾ | - ³⁾ | - ³⁾ |
| Streptokokken der „Viridans“-Gruppe | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |

Die I-Kategorie wird nicht angezeigt. Die minimalen Hemmkonzentrationen der I-Kategorie liegen zwischen den Grenzwerten der S- und R-Kategorie.

¹⁾ Der Grenzwert bezieht sich ausschließlich auf *E. coli* und *Klebsiella* spp. (außer *K. aerogenes*).

²⁾ Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin(Oxacillin / Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gegen Cephalosporine bewertet.

³⁾ Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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: Mai 2024):

| ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES |
|---|
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ° |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> ° |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ° |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> ° |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Citrobacter koseri</i> |

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

CEFAZOLIN DR. EBERTH 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus epidermidis +

Staphylococcus haemolyticus +

Staphylococcus hominis +

Streptococcus pneumoniae (mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Escherichia coli %

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca + %

Klebsiella pneumoniae %

Proteus mirabilis %

VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)

Streptococcus pneumoniae (Penicillin-resistent)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Legionella spp.

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe Mikroorganismen

Bacteroides fragilis

Andere Mikroorganismen

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

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

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

% Extended-Spectrum-Beta-Laktamase(ESBL)-bildende Stämme sind immer resistent.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Intramuskuläre Anwendung

In der Humanpharmakologie sind die humanpharmakologischen Werte für Serumspiegel und die Wirkdauer von Cefazolin nach intramuskulärer Anwendung 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

Intravenöse Anwendung

Bei kontinuierlicher intravenöser Infusion (bei gesunden Probanden) von Cefazolin in 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 µg/ml in der dritten Stunde erkennen.

Die mittleren Plasmakonzentrationen nach intravenöser Anwendung 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 auf 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 intravenösen Infusion bei einer Dosierung von 1 g erreicht wurden. Die Halbwertszeit beträgt 100 Minuten.

Bei Verabreichung von Cefazolin an Patienten ohne Gallengangverschluss kommt es im Gallenblasengewebe und in der Gallenflüssigkeit zu Konzentrationen, die deutlich über die 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 unter physiologischen Bedingungen. Die Diffusion von Cefazolin in Liquor cerebrospinalis ist gering.

Biotransformation

Cefazolin wird nicht metabolisiert.

Elimination

Cefazolin wird hauptsächlich mit dem Harn und zu einem kleinen Prozentsatz über die Galle ausgeschieden. Nach intramuskulärer Injektion von 500 mg wurden 56 – 89 % der verabreichten Dosis innerhalb von 6 Stunden und 80 % bis fast 100 % innerhalb von 24 Stunden renal eliminiert. Nach intramuskulärer Gabe von 500 mg und 1 g Cefazolin werden Harnspitzenkonzentrationen von mehr als 1000 bzw. mehr als 4000 µg/ml erzielt.

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 – 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, können nicht mit Blut oder anderen Proteinhydrolysaten vermischt werden.

Cefazolin ist inkompatibel 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:

3 Jahre

Nach Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 12 Stunden bei 25 °C oder für 24 Stunden bei 2 – 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens / der Rekonstitution / des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Diese sollte die oben genannten Zeiten zur chemischen und physikalischen Stabilität nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ III), verschlossen mit einem Chlorobutyl-Stopfen (teilweise ummantelt mit PTFE) und einer Flip-off-Aluminiumkappe

Packungsgrößen:

1, 10 oder 100 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 der Injektions- / Infusionslösung

Cefazolin Dr. Eberth ist ein steriles Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung und muss daher vor Anwendung aufgelöst werden. Das Lösungsmittelvolumen für die Auflösung hängt von der Art der Anwendung 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.

Wird das Pulver mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, entsteht eine schwach gelb bis gelb gefärbte, klare Lösung.

CEFAZOLIN DR. EBERTH 1 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Intramuskuläre Injektion

Cefazolin Dr. Eberth kann mit einer der folgenden kompatiblen Lösungen gemäß unten stehender Tabelle rekonstituiert werden:

- ▶ Wasser für Injektionszwecke
- ▶ Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Lösung
- ▶ Lidocainhydrochlorid 5 mg/ml (0,5 %)-Lösung.

Bis zur vollständigen Auflösung gut schütteln.

Rekonstitutionstabelle für die Herstellung der Injektionslösung zur intramuskulären Anwendung

| Cefazolin-Menge pro Durchstechflasche | Erforderliche Menge an Lösungsmittel | Ungefähre Konzentration |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| 1 g | 4 ml | 250 mg/ml |

Intravenöse Injektion

Cefazolin Dr. Eberth kann mit einer der folgenden kompatiblen Lösungen gemäß unten stehender Tabelle rekonstituiert werden:

- ▶ Wasser für Injektionszwecke
- ▶ Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Lösung.

Lösungen mit Lidocainhydrochlorid 5 mg/ml (0,5 %)-Lösung dürfen nicht intravenös verabreicht werden.

Rekonstitutionstabelle für die Herstellung der Injektionslösung zur intravenösen Anwendung

| Cefazolin-Menge pro Durchstechflasche | Erforderliche Menge an Lösungsmittel | Ungefähre Konzentration |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| 1 g | 4 ml | 250 mg/ml |

Cefazolin Dr. Eberth muss langsam über einen Zeitraum von 3 – 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 intravenöse Lösungen verabreicht bekommt, erfolgen.

Intermittierende und kontinuierliche intravenöse Infusion

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

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

Cefazolin Dr. Eberth sollte zuerst mit einem für die o. g. intravenöse Injektion beschriebenen kompatiblen Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Für die weitere Verdünnung sollte ein kompatibles Lösungsmittel aus der untenstehenden Tabelle verwendet werden:

- ▶ Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Lösung
- ▶ Ringer-Laktat-Lösung
- ▶ Wasser für Injektionszwecke

Verdünnungstabelle für intermittierende und kontinuierliche intravenöse Infusion

| Cefazolin-Menge pro Durchstechflasche | Rekonstitution Minimal erforderliche Menge an Lösungsmittel | Verdünnung Erforderliche Menge an Lösungsmittel | Ungefähre Konzentration |
|---------------------------------------|---|---|-------------------------|
| 1 g | 4 ml | 50 – 100 ml | 10 – 19 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, dürfen verwendet werden.

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

Nur zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201405.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05. April 2019 / 30. August 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig