

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefazolin-MIP Pharma 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 2096,72 mg Cefazolin-Natrium, entsprechend 2000 mg Cefazolin.  
Eine Durchstechflasche enthält 101,6 mg Natrium, entsprechend 4,4 mmol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.  
Weißes oder fast weißes Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Cefazolin-MIP Pharma 2000 mg wird angewendet zur Behandlung der folgenden, durch Cefazolin-empfindliche Erreger verursachte, Infektionen

- 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 sollte auf die Fälle beschränkt werden, bei denen eine parenterale Behandlung erforderlich 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 und die Art der Anwendung sind sowohl von der Infektionsstelle und Schweregrad der Infektion als auch vom klinischen und bakteriologischen Verlauf abhängig.

#### **Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre und $\geq 40$ kg Körpergewicht)**

- Durch empfindliche Mikroorganismen verursachte Infektionen: 1 g – 2 g Cefazolin pro Tag, aufgeteilt in 2-3 gleiche Dosen.
- Durch weniger empfindliche Mikroorganismen verursachte Infektionen: 3 g – 4 g Cefazolin pro Tag, aufgeteilt in 3-4 gleiche Dosen.

Bei schweren Infektionen können Dosen von bis zu 6 g pro Tag in drei bis vier gleichen Dosen verabreicht werden (eine Dosis alle 6 bis 8 Stunden).

## Spezielle Dosierungsempfehlungen

### Perioperative Prophylaxe

- Zur Vermeidung einer postoperativen Infektion bei infektionsgefährdeten oder potenziell infektionsgefährdeten chirurgischen Eingriffen werden die folgenden Dosierungen empfohlen: 1 g Cefazolin 30 – 60 Minuten vor Beginn der Operation.
- Bei längerdauernden chirurgischen Eingriffen (2 Stunden oder länger) zusätzlich 0,5 – 1 g Cefazolin während des Eingriffs.
- Eine andauernde Fortsetzung der Anwendung nach dem chirurgischen Eingriff sollte auf den nationalen offiziellen Richtlinien basieren.

Es ist wichtig, dass (1) die präoperative Dosis kurz vor (30 Minuten bis 1 Stunde) Operationsbeginn verabreicht wird, damit bereits bei der ersten chirurgischen Inzision ausreichende Konzentrationen des Antibiotikums im Serum und in den Geweben vorliegen; und (2) Cefazolin, wenn nötig, in geeigneten Zeitabständen während der Operation verabreicht wird, um ausreichende Antibiotikakonzentrationen zu den erwarteten Zeitpunkten der stärksten Exposition gegenüber dem infektiösen Organismus sicherzustellen.

### **Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion:**

Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion benötigen unter Umständen eine niedrigere Dosis, um Kumulation zu vermeiden. Diese geringere Dosis kann sich nach der Bestimmung des Blutspiegels richten. Falls dies nicht möglich ist, richtet sich die Dosierung nach der Kreatinin-Clearance.

### **Dosierung von Cefazolin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

| Kreatinin-Clearance<br>[ml/min] | Serumkreatinin<br>[mg/dl] | Dosierung                                      |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------|
| ≥ 55                            | ≤ 1,5                     | Normale Dosis und normale Dosierungsintervalle |
| 35 - 54                         | 1,6 – 3,0                 | Normale Dosis, alle 8 Stunden                  |
| 11 - 34                         | 3,1 – 4,5                 | Halbte der normalen Dosis alle 12 Stunden      |
| ≤ 10                            | ≥ 4,6                     | Halbte der normalen Dosis alle 18-24 Stunden   |

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

### ***Kinder und Jugendliche***

#### **Durch empfindliche Mikroorganismen verursachte Infektionen**

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

#### **Durch weniger empfindliche Mikroorganismen verursachte Infektionen**

Es wird eine Dosis von bis zu 100 mg / kg Körpergewicht/Tag, aufgeteilt in drei oder vier gleiche Dosen pro Tag, empfohlen (eine Dosis alle 6 oder 8 Stunden).

#### **Frühgeborene und Kleinkinder in einem Alter von unter 1 Monat**

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

### **Richtlinien für die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen**

Der Inhalt einer Durchstechflasche (2000 mg Cefazolin) ist in 10 ml eines kompatiblen Lösungsmittels aufzulösen (d.h. Konzentration ungefähr 200 mg/ml). Das jeweilige anzuwendende Volumen dieser Lösung ist in der folgenden Tabelle zusätzlich zur Dosis in mg angegeben. Alternativ kann die Dosis als intravenöse Infusion verabreicht werden, wobei die in Abschnitt 6.6 beschriebene verdünnte Lösung (10 mg/ml) zu verwenden ist.

| <b>Körpergewicht</b>                                              | <b>5 kg</b>        | <b>10 kg</b>       | <b>15 kg</b>       | <b>20 kg</b>       | <b>25 kg</b>       |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 25 mg / kg Körpergewicht pro Tag:<br>Einzeldosis: alle 12 Stunden | 63 mg;<br>0,3 ml   | 125 mg;<br>0,65 ml | 188 mg;<br>0,95 ml | 250 mg;<br>1,3 ml  | 313 mg;<br>1,55 ml |
| 25 mg / kg Körpergewicht pro Tag:<br>Einzeldosis: alle 8 Stunden  | 42 mg;<br>0,2 ml   | 85 mg;<br>0,4 ml   | 125 mg;<br>0,65 ml | 167 mg;<br>0,85 ml | 208 mg;<br>1,05 ml |
| 25 mg / kg Körpergewicht pro Tag:<br>Einzeldosis: alle 6 Stunden  | 31 mg;<br>0,15 ml  | 62 mg;<br>0,3 ml   | 94 mg;<br>0,45 ml  | 125 mg;<br>0,65 ml | 156 mg;<br>0,8 ml  |
| 50 mg / kg Körpergewicht pro Tag:<br>Einzeldosis: alle 12 Stunden | 125 mg;<br>0,65 ml | 250 mg;<br>1,3 ml  | 375 mg;<br>1,9 ml  | 500 mg;<br>2,5 ml  | 625 mg;<br>3,15 ml |
| 50 mg / kg Körpergewicht pro Tag:<br>Einzeldosis: alle 8 Stunden  | 83 mg;<br>0,4 ml   | 166 mg;<br>0,85 ml | 250 mg;<br>1,3 ml  | 333 mg;<br>1,65 ml | 417 mg;<br>2,1 ml  |
| 50 mg / kg Körpergewicht pro Tag:<br>Einzeldosis: alle 6 Stunden  | 63 mg;<br>0,3 ml   | 125 mg;<br>0,65 ml | 188 mg;<br>0,95 ml | 250 mg;<br>1,3 ml  | 313 mg;<br>1,55 ml |
| 100 mg / kg Körpergewicht pro Tag:<br>Einzeldosis: alle 8 Stunden | 167 mg;<br>0,85 ml | 333 mg;<br>1,7 ml  | 500 mg;<br>2,5 ml  | 667 mg;<br>3,5 ml  | 833 mg;<br>4,15 ml |
| 100 mg / kg Körpergewicht pro Tag:<br>Einzeldosis: alle 6 Stunden | 125 mg;<br>0,65 ml | 250 mg;<br>1,3 ml  | 375 mg;<br>1,9 ml  | 500 mg;<br>2,5 ml  | 625 mg;<br>3,15 ml |

### **Kinder und Jugendliche mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion können (wie Erwachsene) eine niedrigere Dosis benötigen um Kumulation zu vermeiden. Diese geringere Dosis kann sich nach einer Bestimmung des Blutspiegels richten. Falls dies nicht möglich ist, richtet sich die Dosierung nach der Kreatinin-Clearance und wird nach folgenden Richtlinien bestimmt:

Bei Kindern mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 40-20 ml/min), sind 25 % der normalen Tagesdosis, aufgeteilt auf 2 Dosen in einem Zeitabstand von 12 Stunden, ausreichend. Bei Kindern mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 20-5 ml/min), ist die Gabe von 10 % der normalen Tagesdosis alle 24 Stunden ausreichend.

Für alle Dosierungsempfehlungen bei Niereninsuffizienz ist immer eine Initialdosis erforderlich. Siehe auch Abschnitt 4.4.

#### *Ältere Patienten:*

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### **Art der Anwendung**

Cefazolin-MIP Pharma 2000 mg kann nach Verdünnung als langsame intravenöse Injektion oder als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Das Volumen des für die Rekonstitution anzuwendenden Lösungsmittels ist von der Art der Anwendung abhängig.

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

### **Dauer der Behandlung**

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad der Infektion sowie dem klinischen Verlauf und der Empfindlichkeit der Erreger.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Cefazolin.

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Cephalosporin-Antibiotika.

Frühere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegenüber jedem anderen Betalaktam-Antibiotikum (Penicillin, Monobactame und Carbapeneme).

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

### Warnhinweise

Im Falle einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen oder anderen Betalaktam-Antibiotika sollten mögliche Kreuzreaktionen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Cefazolin sofort abgebrochen werden und es müssen entsprechende Notfallmaßnahmen ergriffen werden.

Vor der Behandlung ist eine sorgfältige Überprüfung hinsichtlich vorhergehender schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cefazolin, andere Cephalosporine oder auf irgendeinen anderen Betalaktam-Wirkstoff erforderlich. Vorsicht ist geboten, wenn Cefazolin Patienten mit vorhergehender nicht schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber anderen Betalaktam-Wirkstoffen verabreicht wird.

Cefazolin sollte nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die zu allergischen Reaktionen neigen (z. B. Heuschnupfen oder Asthma bronchiale), da das Risiko für schwere Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht ist.

Antibiotika-bedingte pseudomembranöse Kolitis wurde bei der Anwendung von Cefazolin berichtet und der Schweregrad kann von leicht bis lebensbedrohlich reichen. Diese Diagnose ist bei Patienten mit Durchfällen, die während oder im Anschluss der Behandlung mit Cefazolin auftreten, in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8). Der Abbruch der Behandlung mit Cefazolin und die spezifische Behandlung gegen *Clostridium difficile* sollte in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sind nicht zu verabreichen.

Kinder und Jugendliche: Cefazolin-MIP Pharma 2000 mg sollte nicht bei Neugeborenen oder Kleinkindern im Alter unter 1 Monat angewendet werden, da dafür keine ausreichenden Daten vorliegen.

#### Vorsichtsmaßnahmen:

Im Falle von eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von unter 55 ml/min muss eine Kumulation von Cefazolin berücksichtigt werden. Daher muss die Dosis entsprechend verringert werden oder die Zeitabstände zwischen den Anwendungen verlängert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die Anwendung von Cefazolin mit Krampfanfällen einhergehen.

Eine verlängerte Prothrombinzeit kann bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion oder schlechtem Ernährungszustand auftreten, ebenso wie bei Patienten, die eine längere Antibiotika-Behandlung erhalten und bei Patienten, die eine Antikoagulationstherapie erhalten. Bei diesen Patienten muss die Verlängerung der Prothrombinzeit unter der Behandlung mit Cefazolin überwacht werden, da in sehr seltenen Fällen Gerinnungsstörungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Daher muss die INR (International Normalised Ratio) regelmäßig bei Patienten mit Krankheiten kontrolliert werden, die zu Hämorrhagie (z. B. Magen- und Darmgeschwüre) führen können, ebenso wie bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen (genetisch bedingt: z. B. Hämophilie; erworben: z. B. durch parenterale Ernährung, Mangelernährung, gestörte Leber- oder Nierenfunktion oder Thrombozytopenie; durch Arzneimittel verursacht: z. B. durch Heparin oder andere orale Antikoagulantien).

Bei Bedarf kann eine Vitamin-K-Substitution (10 mg pro Woche) verabreicht werden.

Eine Langzeitbehandlung und wiederholte Behandlung kann zu einer übermäßigen Vermehrung von resistenten Organismen führen. Falls eine Superinfektion während der Behandlung auftritt, sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

#### Auswirkungen auf Labortests

In seltenen Fällen können sowohl der nicht-enzymatische Urinzuckertest als auch die Coombs-Tests falsch-positive Ergebnisse anzeigen.

Dieses Arzneimittel enthält 101,6 mg Natrium pro 2000 mg Dosis, entsprechend 5,1 % 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

### Antikoagulantien

Cephalosporine können in sehr seltenen Fällen zu Blutgerinnungsstörungen führen (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Antikoagulantien (z. B. Warfarin oder Heparin) in hohen Dosen sollten die Gerinnungsparameter 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 kann daher eine Supplementierung von Vitamin K1 erforderlich sein.

### Probenecid

Aufgrund der hemmenden Wirkung auf die renale Diurese führt die Anwendung von Probenecid zu einer höheren Konzentration und einer längeren Retentionszeit von Cefazolin im Blut.

### Aminoglykoside/Diuretika

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Cefazolin die nephrotoxische Wirkung von Aminoglykosiden und schnell wirkenden Diuretika (z. B. Furosemid) verstärkt. Daher sollte die Nierenfunktion überwacht werden, während der gemeinsamen Anwendung mit diesen Arzneimitteln.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Cefazolin erreicht den Embryo/Fötus durch die Plazenta. Es liegen nur unzureichende Erfahrungen mit der Anwendung von Cefazolin beim Menschen vor. Als Vorsichtsmaßnahme sollte Cefazolin während der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, besonders während des ersten Trimesters der Schwangerschaft.

### Stillzeit

Cefazolin wird in geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden und sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute könnten bei dem gestillten Säugling auftreten, wodurch das Stillen möglicherweise abgebrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte nicht außer Acht gelassen werden.

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

Cefazolin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Abhängig von der Dosis und der Behandlungsdauer ist zu erwarten, dass bei Patienten eine oder mehrere der unten genannten Nebenwirkungen auftreten.

| Systemorganklasse                             | Häufig<br>( $\geq 1/100$ bis<br>$< 1/10$ ) | Gelegentlich<br>( $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ )   | Selten<br>( $\geq 1/10.000$ bis<br>$< 1/1000$ )    | Sehr selten<br>( $< 1/10.000$ ) |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Infektionen und<br>parasitäre<br>Erkrankungen |                                            | Orale Candidiasis<br>(bei längerer<br>Anwendung). | Genitale Candidiasis<br>(Monoliasis),<br>Vaginitis |                                 |

| Systemorganklasse                                  | Häufig<br>(≥1/100 bis<br><1/10) | Gelegentlich<br>(≥1/1000 bis <1/100)                                                                                                                                                                                            | Selten<br>(≥ 1/10.000 bis<br>< 1/1000)                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sehr selten<br>(< 1/10.000)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des<br>Blutes und des<br>Lymphsystems |                                 |                                                                                                                                                                                                                                 | Erhöhung oder Verminderung der Blutzucker-konzentration (Hyperglykämie oder Hypoglykämie). Leukopenie, Granulozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Granulozytose, Monozytose, Lymphozytopenie, Basophilie und Eosinophilie wurden im Blutbild beobachtet. Diese Nebenwirkungen sind reversibel. | Koagulations-störungen (Blutgerinnungs-störungen) und Blutungen als Konsequenz. Ein Risiko für diese Nebenwirkungen besteht bei Patienten mit einem Mangel an Vitamin K oder anderer Blutgerinnungs-faktoren oder bei Patienten mit künstlicher Ernährung, unzureichender Ernährung, beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion, Thrombozytopenie oder bei Patienten mit Störungen oder Erkrankungen, die Blutungen verursachen (z. B. Hämophilie, Magen- und Zwölffingerdarm-geschwüre). Siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.5. Vermindertes Hämoglobin und/oder Hämatokrit, Anämie, Agranulozytose, aplastische Anämie, Panzytopenie und hämolytische Anämie. |
| Erkrankungen des<br>Immunsystems                   |                                 | Erytheme, Erythema multiforme, Exanthem, Urtikaria, reversible lokale Permeabilität der Blutgefäße, der Gelenke oder der Schleimhäute (Angioödem), Arzneimittel-bedingtes Fieber und interstitielle Pneumonie oder Pneumonitis. | Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom.                                                                                                                                                                                                                                           | Anaphylaktischer Schock, Larynxschwellung mit Verengung der Atemwege, erhöhte Herzfrequenz, Kurzatmigkeit, Blutdruckabfall, geschwollene Zunge, analer Pruritus, genitaler Pruritus, Gesichtssödem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| <b>Systemorganklasse</b>                                   | <b>Häufig<br/>(≥1/100 bis<br/>&lt;1/10)</b>                                                                                                                                                                    | <b>Gelegentlich<br/>(≥1/1000 bis &lt;1/100)</b>                                                        | <b>Selten<br/>(≥ 1/10.000 bis<br/>&lt; 1/1000)</b>                                                                                                                                                       | <b>Sehr selten<br/>(&lt; 1/10.000)</b>                |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Nervensystems                             |                                                                                                                                                                                                                | Krampfanfälle (bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, bei Behandlung mit unangemessen hohen Dosen). | Benommenheit, Unwohlsein, Müdigkeit. Albträume, Vertigo, Hyperaktivität, Nervosität oder Angst, Schlaflosigkeit, Trägheit, Hitzewallungen, gestörtes Farbsehen, Verwirrtheit und epileptogene Aktivität. |                                                       |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        | Pleuraerguss, Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe oder Atemnot, Husten, Rhinitis.                                                                                                                            |                                                       |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Appetit-<br>mangel,<br>Durchfall,<br>Übelkeit und<br>Erbrechen.<br>Diese<br>Symptome<br>sind<br>üblicherweise<br>mäßig stark<br>ausgeprägt<br>und klingen<br>oft während<br>oder nach der<br>Behandlung<br>ab. |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                          | Pseudomembranöse<br>Kolitis (siehe<br>Abschnitt 4.4). |
| Leber- und Gallenerkrankungen                              |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        | Vorübergehende Erhöhung der Serumspiegel von AST, ALT, Gamma-GT, Bilirubin und / oder LDH und alkalischer Phosphatase, vorübergehende Hepatitis, vorübergehende cholestatische Gelbsucht.                |                                                       |

| Systemorganklasse                                            | Häufig<br>(≥1/100 bis<br><1/10)                                                | Gelegentlich<br>(≥1/1000 bis <1/100)                        | Selten<br>(≥ 1/10.000 bis<br>< 1/1000)                                                                                                                                                                                                                             | Sehr selten<br>(< 1/10.000) |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         |                                                                                |                                                             | Nephrotoxizität, interstitielle Nephritis, nicht näher definierte Nephropathie, Proteinurie, vorübergehende Erhöhung von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) zumeist bei Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit anderen potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln. |                             |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Schmerzen an der intramuskulären Injektionsstelle, gelegentlich mit Verhärtung | Eine intravenöse Anwendung kann zu Thrombophlebitis führen. |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             |

#### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Symptome einer Überdosierung sind Kopfschmerzen, Vertigo, Parästhesien, zentral-nervöse Unruhezustände, Myoklonie und Krampfanfälle.

Im Falle einer Vergiftung sind Maßnahmen zur beschleunigten Elimination angezeigt. Ein spezielles Gegenmittel liegt nicht vor. Cefazolin kann hämodialysiert werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporine der ersten Generation.  
ATC-Code: J01DB04.

Cefazolin ist ein bakterizides Cephalosporin-Antibiotikum der ersten Generation zur parenteralen Anwendung.

Cephalosporine hemmen die Zellwandsynthese (im Wachstumsstadium) durch Blockade der Penicillin-Bindeproteine (PBPs) wie etwa Transpeptidasen. Dieser Prozess führt zu einer bakteriziden Wirkung.

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Für Cephalosporine hat sich gezeigt, dass der wichtigste pharmakokinetische-pharmakodynamische Index, der mit der in-vivo-Wirksamkeit in Zusammenhang steht, der Prozentsatz des Dosisintervalls ist, für den die ungebundene Konzentration über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Cefazolin für die jeweilige Zielspezies verbleibt (d.h.  $\%t > \text{MHK}$ ).

### Resistenz-Mechanismus

Eine Resistenz gegen Cefazolin kann auf einem der folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Beta-Laktamasen: Cefazolin besitzt eine hohe Stabilität gegenüber Penicillinasen der gram-positiven Bakterien, jedoch nur eine geringe Stabilität gegenüber plasmidkodierter Beta-Laktamasen, z. B. extended-Spektrum Beta-Laktamasen oder chromosomal kodierte Beta-Laktamasen des AmpC-Typs.
- Verminderte Affinität der PBPs gegenüber Cefazolin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken wird durch Modifikationen der PBPs aufgrund von Mutationen verursacht. Die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken geschieht aufgrund der Bildung eines zusätzlichen PBPs mit einer verminderten Affinität gegenüber Cefazolin.
- 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 aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefazolin besteht mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.

### Grenzwerte

Die vom EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2013-02-11) festgelegten Grenzwerte der minimale Hemmkonzentrationen (MHK) sind:

| Spezies                                                                   | empfindlich            | resistent              |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp.                                                | Anmerkung <sup>A</sup> | Anmerkung <sup>A</sup> |
| Streptokokkus Gruppen A, B, C und G                                       | Anmerkung <sup>B</sup> | Anmerkung <sup>B</sup> |
| Streptokokken der viridans-Gruppe                                         | < 0,5 mg/l             | > 0,5 mg/l             |
| Pharmakokinetische/pharmakodynamische (Nicht Spezies-bezogene) Grenzwerte | ≤ 1 mg/l               | > 2 mg/l               |

<sup>A</sup> Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cephalosporinen lässt sich aus der Empfindlichkeit gegenüber Cefoxitin folgern, außer bei Ceftazidim, Cefixim und Ceftibuten, die keine Grenzwerte haben und nicht bei Staphylokokkeninfektionen angewendet werden dürfen. Einige Methicillin-resistente *S. aureus* sind empfindlich gegenüber Ceftarolin.

<sup>B</sup> Die Beta-Lactam-Empfindlichkeit der *Streptococcus* Gruppen A, B, C und G lässt sich aus der Empfindlichkeit gegenüber Penicillin folgern.

### Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die folgende Tabelle zeigt die klinisch relevanten Erreger, die auf der Basis von *in-vitro*- und *in-vivo*-Daten als empfindlich oder resistent klassifiziert werden. Cefazolin ist wirksam gegen einige Spezies *in-vitro*, aber klinisch unwirksam, weshalb diese Spezies hier als resistent eingestuft werden.

Für die ausgewählten Spezies kann die Prävalenz der erworbenen Resistenz geographisch und im Verlauf der Zeit variieren. Es sind daher lokale Informationen zur Resistenzsituation wünschenswert, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen. Falls aufgrund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Wirksamkeit von Cefazolin in Frage gestellt ist, sollte bei Bedarf eine Beratung durch einen Experten eingeholt werden. Besonders im Fall von schweren Infektionen oder einem Misserfolg der Behandlung sollte eine mikrobiologische Diagnose, einschließlich der Identifizierung des Mikroorganismus und seiner Empfindlichkeit gegenüber Cefazolin, durchgeführt werden.

## Üblicherweise empfindliche Spezies

### Gram-positive Aerobier

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich)

## Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte

### Gram-positive Aerobier

Streptokokken der Gruppen A, B, C und G, beta-hämolytisch

*Staphylococcus epidermidis* (Methicillin-empfindlich)

*Streptococcus pneumoniae*

### Gram-negative Aerobier

*Haemophilus influenzae*

## Von Natur aus resistente Organismen

### Gram-positive Aerobier

*Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistent

### Gram-negative Aerobier

*Citrobacter* spp.

*Enterobacter* spp.

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Proteus stuartii*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia* spp.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

Cefazolin wird parenteral verabreicht. Nach der Verabreichung einer intramuskulären Injektion von 500 mg betragen die maximalen Serumspiegel nach etwa einer Stunde 20-40 Mikrogramm/ml. Nach der Verabreichung von 1 g wurden maximale Serumspiegel von 37-63 Mikrogramm/ml erreicht. In einer Studie mit kontinuierlicher intravenöser Infusion von Cefazolin bei gesunden Erwachsenen mit Dosen von 3,5 mg/kg für eine Stunde (ca. 250 mg) gefolgt von 1,5 mg/kg für die nächsten zwei Stunden (ca. 100 mg) wurde in der dritten Stunde eine stabile Serumkonzentration von etwa 28 Mikrogramm/ml nachgewiesen. Die folgende Tabelle zeigt die mittlere Serumkonzentration von Cefazolin nach intravenöser Injektion einer Einzeldosis von 1 g.

| Serumkonzentration (µg/ml) nach intravenöser Verabreichung von 1 g |         |         |        |        |        |
|--------------------------------------------------------------------|---------|---------|--------|--------|--------|
| 5 Min.                                                             | 15 Min. | 30 Min. | 1 Std. | 2 Std. | 4 Std. |
| 188,4                                                              | 135,8   | 106,8   | 73,7   | 45,6   | 16,5   |

### *Verteilung*

Cefazolin wird zu 70 % - 86 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 11 l/1,73 m<sup>2</sup>. Wenn Cefazolin an Patienten ohne Gallenwegsobstruktion verabreicht wird, waren die Antibiotikaspiegel 90-120 Minuten nach der Verabreichung generell höher als die Antibiotikaspiegel im Serum. Im umgekehrten Fall waren bei Personen mit einer Gallenwegsobstruktion die Antibiotikakonzentrationen in der Galle wesentlich geringer als die Serumspiegel. Nach Verabreichung therapeutischer Dosen bei Patienten mit entzündeten Meningen, wurden im Liquor unterschiedliche Konzentrationen von Cefazolin von 0 bis 0,4 Mikrogramm / ml gemessen. Cefazolin kann die entzündete Synovialis problemlos passieren und die in den Gelenken erreichten Antibiotikakonzentration ist ähnlich wie die Serumspiegel.

### *Biotransformation*

Cefazolin wird nicht metabolisiert.

### *Elimination*

Die Serumhalbwertszeit beträgt etwa 1 Stunde und 35 Minuten. Cefazolin wird in mikrobiologisch aktiver Form im Urin ausgeschieden. Ungefähr 56-89 % einer intramuskulären Dosis von 500 mg werden innerhalb der ersten 6 Stunden ausgeschieden, 80 % bis nahezu 100 % werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden. Nach intramuskulärer Verabreichung von 500 mg und 1 g können die Urinspiegel 500-4000 µg/ml erreichen. Cefazolin wird aus dem Serum hauptsächlich durch glomeruläre Filtration eliminiert, die renale Clearance beträgt 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die akute Toxizität von Cefazolin ist gering. Bei intravenöser Verabreichung beträgt die LD<sub>50</sub> bei Ratten 2400-3700 mg/kg Körpergewicht. Studien über die chronische Toxizität bei verschiedenen Tierarten (Ratten, Hunde) haben keine Beweise einer toxischen Wirkung ergeben. Jedoch wurde bei Hunden eine Muskelverletzung durch wiederholte intramuskuläre Verabreichung beobachtet. Studien über Nierentoxizität bei Kaninchen zeigten ein geringes nephrotoxisches Potential von Cefazolin. Es liegen keine Studien zur Mutagenität und tierexperimentelle Studien zu tumorigenem Potenzial von Cefazolin vor. Tierversuche erbrachten keinen Beweis für teratogene Wirkungen von Cefazolin. Fertilitätsstudien und Studien über peri- und postnatale Toxizität ergaben keinen Beweis für schädliche Auswirkungen von Cefazolin.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Cefazolin ist inkompatibel mit Amikazindisulfat, Amobarbital-Natrium, Bleomycinsulfat, Calciumglucoheptonat, Calciumgluconat, Cimetidinhydrochlorid, Colistinmethan-Natrium, Erythromynglucoheptonat, Kanamycinsulfat, Oxytetracyclinhydrochlorid, Pentobarbital-Natrium, Polymyxin B-Sulfat und Tetracyclinhydrochlorid.

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

#### Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung zur Injektion/Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 12 Stunden bei 25°C und für 24 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Produkt wird in 15 ml (Typ I) und 100 ml farblosen Durchstechflaschen (Typ II) geliefert, die ein weißes oder fast weißes Pulver enthalten und mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen verschlossen sind, der durch einen Flip-Off-Deckel aus Aluminium versiegelt ist. Packungen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

### Herstellung der Lösung

Für jeden Verabreichungsweg ist hinsichtlich Zugabevolumina und Konzentrationen der Lösung die Tabelle zu beachten, die hilfreich sein kann wenn Teildosen erforderlich sind.

#### Intravenöse Injektion:

Das Pulver ist in mindestens 10 ml Wasser für Injektionszwecke, physiologischer Natriumchloridlösung (0,9 %) oder 5 % Glukoselösung aufzulösen.

Tabelle für Rekonstitution zur intravenösen Injektion

| Inhalt pro Durchstechflasche | Mindestmenge des zuzugebenden Lösungsmittels | Ungefähre Konzentration |
|------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|
| 2 g                          | 10 ml                                        | 200 mg/ml               |

Cefazolin ist langsam über einen Zeitraum von drei bis fünf Minuten zu verabreichen. Keinesfalls sollte die Lösung in weniger als 3 Minuten injiziert werden. Die Verabreichung sollte direkt in die Vene oder in den Infusionsschlauch erfolgen, über den der Patient intravenöse Lösung verabreicht erhält.

Einzeldosen von mehr als 1 g sollten als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht werden.

#### Intravenöse Infusion

Das trockene Pulver ist in 8 ml Wasser für Injektionszwecke aufzulösen und mit 50-100 ml eines kompatiblen Lösungsmittels zu verdünnen. Zur Infusion kann das Pulver mit der Lösung direkt in der Durchstechflasche rekonstituiert werden.

Verdünnungstabelle zur intravenösen Infusionen

| Inhalt pro Durchstechflasche | Rekonstitution                               | Verdünnung                     | Ungefähre Konzentration |
|------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
|                              | Mindestmenge des zuzugebenden Lösungsmittels | Zuzugebende Lösungsmittelmenge |                         |
| 2 g                          | 8 ml                                         | 50 ml - 100 ml                 | 34 mg/ml - 19 mg/ml     |

Wenn kleinere Dosen benötigt werden, wird empfohlen die Hälfte der rekonstituierten Lösung (ungefähr 4 ml mit 1 g Cefazolin, d.h. mit der Hälfte des Durchstechflascheninhalts) zu verwenden und mit einem kompatiblen Lösungsmittel aufzufüllen, um ein Endvolumen von 100 ml (resultierende Konzentration ungefähr 100 mg/ml) zu erhalten. Die erforderliche Menge dieser verdünnten Lösung kann dann dem Patienten über den vorgeschriebenen Zeitraum verabreicht werden.

#### Kompatibilität mit intravenösen Flüssigkeiten

Die folgenden Lösungsmittel sind für die Vorbereitung der Lösung geeignet:

- Wasser für Injektionszwecke
- 50 mg/ml (5 %) Glukoselösung
- 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung

Die rekonstituierte Lösung ist klar, hellgelb und sollte vor Licht geschützt werden. Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln, ist die rekonstituierte Lösung vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung zu überprüfen. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn diese klar und praktisch frei von Partikeln ist.

Das rekonstituierte Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch geeignet. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Tel.: 0049 (0) 6842 9609 0  
Fax: 0049 (0) 6842 9609 355

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

85486.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.07.2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.02.2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

04/2020

## **VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig