

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФАЗОЛІН

(Cefazolin)

Склад:

діюча речовина: cefazolin;

1 флакон містить цефазоліну (у вигляді цефазоліну натрію) 1,0 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины першої генерації. Код АТХ J01D B04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефазолін є напівсинтетичним антибіотиком групи цефалоспоринів I покоління для парентерального введення. Механізм антимікробної дії пов'язаний з пригніченням ферменту транспептидази, блокадою біосинтезу мукопептиду у клітинній стінці бактерії.

Препарат має широкий спектр бактерицидної дії, ефективний відносно більшості грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, у тому числі й тих, що утворюють і не утворюють пеніциліназу. Високоактивний відносно більшості грамнегативних мікроорганізмів: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.* (у тому числі *Klebsiella pneumoniae*), *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Treponema spp.*, *Leptospira spp.* Активний відносно грампозитивних мікроорганізмів, зокрема *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (у тому числі *Streptococcus pneumoniae*), *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*.

Більшість індолпозитивних штамів *Proteus (Proteus vulgaris)*, а також *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, анаеробні коки *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, у тому числі *B. fragilis*, резистентні до цефазоліну. Не діє на рикетсії, віруси, гриби, найпростіші.

Фармакокінетика.

Цефазолін швидко всмоктується при внутрішньом'язовому введенні, пік концентрації у плазмі крові досягається через 60 хв після ін'єкції та становить 37–64 мкг/мл. При внутрішньовенному застосуванні максимальна концентрація препарату визначається одразу після введення і становить 185 мкг/мл. Бактерицидна концентрація у крові зберігається протягом 8–12 годин. Добре проникає у тканини та рідини організму і виявляється у терапевтичних концентраціях у слизових оболонках, мокротинні, кістковій тканині, спинномозковій рідині, проникає крізь плацентарний бар'єр і у дуже низьких концентраціях виявляється у грудному молоці. 90 % препарату зв'язується з білками сироватки крові. З організму виводиться із сечею у незміненому стані (приблизно 90 %). Препарат у незначній кількості метаболізується в печінці та виділяється із жовчю.

Період напіввиведення – близько 2 годин після внутрішньом'язового введення, 1,8 години – після внутрішньовенного введення. При порушенні функції нирок період напіввиведення становить 3–42 години.

-

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до цефазоліну мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів;
- інфекції сечостатевої системи;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів;
- сепсис;
- ендокардит;
- інфекції жовчовивідних шляхів.

Профілактика хірургічних інфекцій.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду та до інших β -лактамних антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні цефазоліну з:

пробенецидом – уповільнюється екскреція цефазоліну, що сприяє його кумуляції, тривалому підвищенню концентрації препарату в крові;

вітаміном К – деякі антибіотики, такі як цефамандол, цефазолін та цефотетан, можуть впливати на метаболізм вітаміну К, особливо у випадку дефіциту вітаміну К. У таких ситуаціях може потребуватися додаткове введення вітаміну К;

антикоагулянтами – підвищується ризик кровотечі. При одночасному застосуванні високих доз пероральних антикоагулянтів (наприклад, варфарину або гепарину) слід контролювати параметри згортання крові. Повідомлялося про велику кількість випадків посилення антикоагулянтних ефектів у пацієнтів, які отримували антибіотики. До факторів ризику можна віднести наявність інфекції чи запалення, похилий вік та поганий стан здоров'я пацієнта. Частіше ці порушення виникають при застосуванні таких антибіотиків, як фторхінолони, макроліди, котримоксазол та деякі цефалоспорини;

нефротоксичними препаратами – не можна виключати нефротоксичний ефект антибіотиків (наприклад, аміноглікозидів, колістину, поліміксину В), йодних контрастних речовин, органоплатинів, метотрексату у високих дозах, деяких противірусних препаратів (наприклад, ацикловіру, фоскарнету), пентамідину, циклоспорину, такролімусу і діуретиків (наприклад, фуросеміду). Якщо ці лікарські засоби застосовуються одночасно з цефазоліном, слід ретельно контролювати параметри функції нирок. Порушується функція нирок внаслідок блокади канальцевої секреції цефазоліну – в такому разі дозу препарату слід знизити і протягом лікування контролювати вміст азоту сечовини і креатиніну в крові;

етанолом – можливі дисульфірамоподібні реакції.

Не слід застосовувати цефазолін разом з антибактеріальними препаратами, що мають бактеріостатичний механізм дії (тетрацикліни, сульфаніламід, еритроміцин, хлорамфенікол). Подібно до інших антибіотиків, цефазолін може знижувати терапевтичний ефект *БЦЖ-вакцини, вакцини проти тифу*, тому така комбінація не рекомендується. Слід дотримуватися інтервалу не менше 24 години між застосуванням останньої дози антибіотика і живої вакцини;

пероральними контрацептивами – Цефазолін може знижувати ефективність пероральних контрацептивів. З цієї причини під час лікування цефазоліном рекомендується застосовувати додаткові методи контрацепції.

Особливості застосування.

Перед початком кожного нового курсу лікування цефазоліном слід встановити, чи були у пацієнта в минулому реакції гіперчутливості до цефазоліну, цефалоспоринів, пеніцилінів, інших β-лактамних антибіотиків, інших лікарських засобів. Як і при застосуванні інших β-лактамних антибактеріальних засобів, повідомлялося про важкі реакції гіперчутливості, в окремих випадках з летальним наслідком.

Існує імовірність перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами і цефалоспоринами. Повідомлялося про тяжкі реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію).

Антибіотики слід обережно призначати пацієнтам, в анамнезі яких є будь-які форми алергічних реакцій, особливо на лікарські засоби.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, не можна виключати можливість тяжких гострих алергічних реакцій, у тому числі анафілактичного шоку – навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних даних. При розвитку таких реакцій необхідно вводити адреналін (епінефрин),

глюкокортикоїди та проводити інші невідкладні заходи.

Цефалоспорины можуть абсорбуватись на поверхні мембран еритроцитів і взаємодіяти з антитілами, спрямованими проти препарату. Це може спричинити псевдопозитивний результат тесту Кумбса (наприклад, у дітей, матері яких лікувалися цефазоліном) і дуже рідко – розвиток гемолітичної анемії. При такій реакції може виникати перехресна реактивність з пеніцилінами.

Лікування антибактеріальними препаратами, особливо при тяжких захворюваннях, у людей літнього віку, а також у ослаблених пацієнтів, дітей, може призвести до виникнення антибіотикасоційованої діареї, колітів, у тому числі псевдомембранозного коліту. Ступінь прояву псевдомембранозного коліту може коливатися від легкої до такої, що загрожує життю, тому важливо розглядати цей діагноз в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування цефазоліну виникла діарея. Застосування цефазоліну необхідно припинити у разі тяжкого та/або з домішками крові проносу та провести відповідну терапію.

Прийом засобів, що інгібують перистальтику, протипоказаний. За відсутності необхідного лікування може розвинути токсичний мегаколон, перитоніт, шок.

Слід з обережністю призначати пацієнтам, які мають в анамнезі захворювання травного тракту, особливо коліт. Тривале застосування антибактеріальних препаратів може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, грибків та розвитку суперінфекції, що потребує вжиття відповідних заходів.

З обережністю слід призначати хворим із порушеннями функції нирок, а також хворим на епілепсію або при порушеннях діяльності центральної нервової системи. Лікування пацієнтів з порушенням функції нирок проводять у стаціонарі, добову дозу слід знизити або збільшити інтервал між введеннями лікарського засобу для уникнення токсичної дії.

У разі ниркової недостатності зі швидкістю клубочкової фільтрації до 55 мл/хв слід зважати на можливість кумуляції цефазоліну. Хоча цефазолін рідко викликає порушення функції нирок, рекомендується оцінювати функцію нирок, особливо у важкохворих пацієнтів, які отримують максимальні терапевтичні дози, та у пацієнтів, які також приймають інші нефротоксичні лікарські засоби, такі як аміноглікозиди або сильнодіючі діуретики (наприклад, фуросемід). Застосування високих доз цефазоліну пацієнтам з нирковою недостатністю пов'язано з ризиком розвитку судом.

Корекція дози для пацієнтів геріатричної групи з нормальною функцією нирок не потрібна.

Інtrateкальне введення препарату не рекомендується. Були повідомлення про тяжкі токсичні реакції з боку центральної нервової системи, у тому числі судоми при застосуванні саме такого шляху введення препарату, а також при перевищенні доз препарату на тлі ниркової дисфункції.

Порушення згортання крові можуть виникати в поодиноких випадках під час лікування цефазоліном. При тривалому лікуванні препаратом рекомендується регулярно контролювати картину крові, показники функціонального стану печінки та нирок.

У пацієнтів із порушенням синтезу або недостатністю вітаміну К (наприклад, у разі наявності хронічних захворювань печінки, нирок, у літніх пацієнтів, у разі тривалої антибіотикотерапії), при тривалій терапії антикоагулянтами, що передувала призначенню цефазоліну, слід контролювати протромбіновий час.

Порушення згортання крові також можуть бути пов'язані з супутніми захворюваннями

(наприклад, гемофілією, виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки), що викликають або посилюють кровотечу. У пацієнтів із вищезгаданими захворюваннями слід контролювати згортання крові. Якщо показники згортання крові погіршуються, слід призначати вітамін К (10 мг на тиждень).

Результати лабораторних досліджень для виявлення глюкози в сечі, проведені за допомогою розчину Бенедикта або Фелінга, можуть бути помилково позитивними у пацієнтів, які отримують цефазолін. Цефазолін не впливає на результати ферментативних тестів, які використовуються для вимірювання глюкози в сечі. Результати прямих та непрямих тестів Кумбса також можуть бути помилково позитивними, наприклад у новонароджених, матері яких отримували цефалоспорини.

Для використання придатні тільки прозорі свіжоприготовані розчини препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не слід призначати цефазолін у період вагітності.

У разі необхідності застосування лікарського засобу годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Доки не буде з'ясована індивідуальна реакція пацієнта на препарат, слід утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, враховуючи, що під час лікування можуть спостерігатися такі порушення з боку нервової системи, як запаморочення, судоми.

Спосіб застосування та дози.

Цефазолін вводять внутрішньом'язово та внутрішньовенно (краплинно та струминно). Цефазолін не можна вводити інтратекально.

Приготування розчинів для ін'єкцій та інфузій.

Для внутрішньом'язової ін'єкції вміст флакона розчинити у 4-5 мл стерильної води для ін'єкцій або 0,9 % розчину натрію хлориду, ретельно струшуючи до повного розчинення. Вводити глибоко у верхній зовнішній квадрант великого сідничного м'яза.

Для внутрішньовенного струминного введення разову дозу препарату розчинити у 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій і вводити повільно протягом 3-5 хв.

Для внутрішньовенного краплинного введення 0,5-1 г препарату розчинити у 50-100 мл води для ін'єкцій чи 0,9 % розчину натрію хлориду або в одному з нижчеперелічених розчинів: 5 % розчин глюкози, 10 % розчин глюкози, 5 % розчин глюкози у розчині лактату натрію для інфузій, 0,9 % розчин натрію хлориду з 5 % розчином глюкози для внутрішньовенної

інфузії, 0,45 % розчин натрію хлориду з 5 % розчином глюкози для внутрішньовенної інфузії, 5 % розчин лактату натрію або 10 % розчин інвертованого цукру у воді для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій з лактатом або без лактату. Інфузію проводити протягом 20-30 хв (швидкість введення - 60-80 крапель/хв). Під час розведення флакони енергійно струшувати до повного розчинення. Добові дози при внутрішньовенному введенні залишаються такими ж, як і для внутрішньом'язового введення.

Дозування.

Середня добова доза цефазоліну для дорослих зазвичай становить 1-4 г, максимальна добова доза - 6 г. Разова доза для дорослих при інфекціях, спричинених грампозитивними мікроорганізмами, становить 0,25-0,5 г кожні 8 годин. При інфекціях дихальних шляхів середньої тяжкості, спричинених пневмококами, і інфекціях сечостатевої системи препарат призначають по 1 г кожні 12 годин. При захворюваннях, викликаних чутливими грамнегативними мікроорганізмами, препарат призначають по 0,5-1 г кожні 6-8 годин. При тяжких інфекційних захворюваннях (сепсис, ендокардит, перитоніт, деструктивна пневмонія, гострий гематогенний остеомієліт, ускладнені урологічні інфекції) призначають по 1-1,5 г з інтервалом між введеннями 6-8 годин.

Для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень у дорослих рекомендується вводити цефазолін внутрішньом'язово або внутрішньовенно:

- у дозі 1 г за 0,5-1 годину до початку хірургічного втручання;
- при тривалих операціях (2 години і більше) - додатково 0,5-1 г у процесі операції;
- після операції - у дозі 0,5-1 г кожні 6-8 годин протягом перших 24 годин.

У деяких випадках (наприклад, операції на відкритому серці, протезування суглобів) профілактичне застосування цефазоліну може тривати 3-5 днів після операції.

Дітям віком від 1 місяця препарат призначають у дозі 20-50 мг/кг на добу, розподілений на 3-4 введення, при тяжких інфекціях вводять 90-100 мг/кг на добу (максимальна доза). Середня тривалість лікування препаратом - 7-10 діб.

Дорослим пацієнтам із порушенням функції нирок спочатку вводити препарат у дозі 0,5 г, після чого коригувати схему лікування, зменшуючи дозу препарату і збільшуючи інтервали між введеннями згідно з рекомендаціями, наведеними нижче.

При кліренсі креатиніну та концентрації креатиніну сироватки крові відповідно:

- більше 55 мл/хв та менше 1,5 мг% - корекція дози не потрібна;
- 35-54 мл/хв та 1,6-3 мг% - разова доза не змінюється, але інтервал між введеннями повинен становити не менше 8 годин;
- 11-34 мл/хв та 3,1-4,5 мг% - разову стандартну дозу слід зменшити в 2 рази, інтервал між введеннями становить 12 годин;
- менше 10 мл/хв та більше 4,6 мг% - призначають половину терапевтичної дози кожні

12-18 годин.

При порушенні функції нирок у дітей спочатку вводять звичайну разову дозу препарату, потім наступні дози коригують з урахуванням ступеня ниркової недостатності. Дітям з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 40-70 мл/хв) призначають 60 % добової дози препарату 2 рази на добу кожні 12 годин; при кліренсі креатиніну 20-40 мл/хв – 25 % добової дози 2 рази на добу кожні 12 годин; при значному порушенні функції нирок (кліренс креатиніну 5-20 мл/хв) – 10 % середньої добової дози кожні 24 години. Усі рекомендовані дози призначають після початкової ударної дози. Тривалість лікування у середньому становить 7-10 днів.

Діти.

Не призначати дітям віком до 1 місяця та недоношеним дітям, оскільки наразі недостатньо даних щодо застосування лікарського засобу у цих вікових групах.

Передозування.

Симптоми: запаморочення, парестезії та головний біль, можливий розвиток алергічних реакцій; у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю можливі нейротоксичні явища з підвищеною судомною готовністю, генералізованими судомами, блюванням і тахікардією. Можливі такі відхилення лабораторних показників, як підвищення рівня креатиніну, азоту сечовини крові, печінкових ферментів і білірубіну, позитивний результат тесту Кумбса, тромбоцитоз/тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія та подовження протромбінового часу.

Лікування: припинити застосування препарату, у разі необхідності – провести протисудомну, десенсибілізувальну терапію. У випадку тяжкого передозування рекомендована підтримувальна терапія та моніторинг гематологічної, ниркової, печінкової функцій і системи коагуляції крові до стабілізації стану пацієнта. Препарат виводиться з організму шляхом гемодіалізу; перитонеальний діаліз менш ефективний.

Побічні реакції.

З боку імунної системи: висипання, свербіж, почервоніння шкіри, дерматит, кропив'янка, медикаментозна гарячка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок (набряк гортані зі звуженням дихальних шляхів, швидке серцебиття, задишка, низький кров'яний тиск, набряклий язик, анальний свербіж, генітальний свербіж, набряк обличчя), ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, синдром Лаелла, еозинофілія, артралгія, сироваткова хвороба, бронхоспазм.

З боку системи крові та лімфатичної системи: повідомлялося про випадки лейкопенії, гранулоцитопенії, агранулоцитозу, нейтропенії, лейкоцитозу, моноцитозу; лімфопенія, гемолітична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія/тромбоцитоз, гіпопротромбінемія, зниження гематокриту, збільшення протромбінового часу, панцитопенія, базофілія, еозинофілія. Порушення коагуляції, кровотечі.

З боку дихальної системи: плевральний випіт, задишка або дихальний дистрес, кашель.

З боку травного тракту: анорексія, нудота, блювання, біль у животі, діарея, метеоризм, симптоми псевдомембранозного коліту, які можуть з'явитися під час або після лікування, при тривалому застосуванні може розвинути дисбактеріоз, кандидамікоз травного тракту (у тому числі кандидозний стоматит). Якщо діарея виникає при антибіотикотерапії, слід негайно розпочати відповідне лікування.

З боку гепатобіліарної системи: у поодиноких випадках спостерігалось транзиторне підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, білірубіну та/або лактатдегідрогенази, транзиторний гепатит і холестатична жовтяниця.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок (транзиторне підвищення рівня азоту сечовини в крові, гіперкреатинемія) без клінічних ознак ниркової недостатності. Рідко повідомлялося про інтерстиціальний нефрит та інші порушення функції нирок (нефропатія, некроз сосочків нирки, ниркова недостатність), протеїнурія.

Судинні розлади: тромбофлебіти.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезії, нервозність чи тривожні стани, збудження, гіперактивність, судоми, нав'язливі сновидіння, безсоння, сонливість, слабкість, припливи, помутніння зору, сплутаність свідомості та підвищення епілептогенної активності мозку.

Реакції у місці введення: біль, ущільнення, набряк у місці ін'єкції, відзначали випадки розвитку флебіту при внутрішньовенному введенні.

Інші побічні ефекти: загальна слабкість, нездужання, втома, біль у грудях, блідість шкіри, тахікардія, геморагії. У поодиноких випадках можлива поява аногенітального свербіжжю, генітального кандидозу та вагініту, мікозу порожнини рота, мікозу геніталій. При тривалому застосуванні може розвинути суперінфекція, спричинена стійкими до препарату збудниками. Тривалий прийом цефалоспоринів може бути причиною надмірного росту нечутливих бактерій, особливо *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Candida*.

Позитивний результат тесту Кумбса. Збільшення рівнів аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, сечовини крові та лужної фосфатази без клінічних ознак ураження нирок або печінки.

Термін придатності.

Цефазолін, порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 г, - 2 роки.

Вода для ін'єкцій, розчинник для парентерального застосування, по 10 мл в ампулі, - 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Несумісність.

Розчин цефазоліну небажано змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці або в одній інфузійній системі, особливо з антибіотиками.

Упаковка. По 1 г порошку у флаконі; по 1 або 5, або 50 флаконів у пачці; або по 1 або 5 флаконів у блістері, 1 блістер у пачці; по 1 флакону та 1 ампулі з розчинником (вода для ін'єкцій, по 10 мл в ампулі) у блістері, по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків». ТОВ «Лекхім-Обухів».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

Україна, 08700, Київська область, м. Обухів, вул. Київська, 126 А.