

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФАЗОЛІН

(CEFAZOLIN)

Склад:

діюча речовина: cefazolin;

1 флакон містить цефазоліну натрієвої солі стерильної у перерахуванні на цефазолін – 0,5 г або 1 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування, інші β-лактамні антибіотики. 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.*, а також 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 проникає у грудне молоко. 90 % препарату зв'язується з білками сироватки крові. З організму виводиться із сечею у незміненому стані (приблизно 90 %). Препарат у незначній кількості метаболізується у 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 або до інших β-лактамних антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антибіотики.

Антагоністичний ефект з антибіотиками, які мають бактеріостатичну дію (наприклад, тетрацикліни, сульфонаміди, еритроміцин, хлорамфенікол), спостерігається *in vitro*, тому слід зважати на можливість такої дії у разі поєднання цефазоліну з цими антибіотиками.

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.

Пробенецид. При одночасному застосуванні пробенециду знижується нирковий кліренс цефазоліну, що сприяє його кумуляції, тривалому підвищенню концентрації препарату в сироватці крові.

Вітамін 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 знадобитися додаткове введення вітаміну К.

Антикоагулянти. Цефалоспорини можуть дуже рідко призводити до порушень згортання крові. 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 загальний стан здоров'я пацієнта. Частіше ці порушення виникають при застосуванні таких антибіотиків, як фторхінолони, макроліди, котримоксазол та деякі цефалоспорини.

Нефротоксичні препарати. Не можна виключати нефротоксичний ефект антибіотиків (наприклад, аміноглікозидів, колістину, поліміксину В), йодних контрастних речовин, органолатинів, 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.

Етанол. Можливі дисульфірамоподібні реакції.

Пероральні контрацептиви. Цефазолін може знижувати ефективність пероральних контрацептивів. З цієї причини під час лікування цефазоліном рекомендується застосовувати додаткові методи контрацепції.

Особливості застосування.

Підвищена чутливість.

Перед початком лікування переконайтесь, що у пацієнта в анамнезі немає реакцій гіперчутливості після прийому цефалоспоринів, пеніцилінів або інших препаратів. Пацієнтам, схильним до алергічних реакцій, цефазолін слід вводити з обережністю. Існує можливість перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринами. Як і при застосуванні інших бета-лактамних антибактеріальних засобів, повідомлялося про важкі реакції гіперчутливості, в окремих випадках з летальним наслідком. У разі виражених реакцій гіперчутливості застосування цефазоліну слід негайно припинити та призначити відповідне лікування. До початку терапії слід встановити, чи має пацієнт в анамнезі важкі реакції гіперчутливості до цефазоліну, інших цефалоспоринів або інших бета-лактамних антибіотиків. Слід бути обережними при призначенні цефазоліну пацієнтам, у яких раніше спостерігалися реакції гіперчутливості до інших бета-лактамних антибіотиків.

Псевдомембранозний коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків.

Якщо у пацієнта важка або постійна діарея, слід враховувати можливість виникнення псевдомембранозного коліту, пов'язаного із застосуванням антибіотиків. 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. У разі виникнення тяжкої діареї або діареї з домішками крові лікування цефазоліном необхідно припинити та провести відповідну терапію.

Прийом засобів, що інгібують перистальтику, протипоказаний. У разі відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю дози та/або інтервал між застосуванням лікарського засобу можуть бути скореговані залежно від ступеня порушення функції нирок. При призначенні цефазоліну пацієнтам із порушеннями функції нирок добову дозу слід зменшити 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.

Інtrateкальне застосування

Лікарський засіб не призначений для інtrateкального введення. Після інtrateкального введення цефазоліну повідомлялося про серйозну токсичність для центральної нервової системи (включаючи судоми).

Бактеріальна стійкість і суперінфекція

Тривале застосування цефазоліну може спричинити ріст стійких бактерій. Тому слід ретельно спостерігати за станом пацієнта на предмет виникнення суперінфекції. Якщо розвивається суперінфекція, слід призначити відповідне лікування.

Порушення згортання крові

Порушення згортання крові можуть виникати в поодиноких випадках під час лікування цефазоліном. Більший ризик цих порушень є у пацієнтів з дефіцитом вітаміну К або при наявності інших факторів, що призводять до порушень згортання (парентеральне харчування, дефіцит харчування, порушення функції печінки та нирок, тромбоцитопенія). 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 призначити вітамін К (10 мг на тиждень).

Результати лабораторних досліджень

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.

Кожен флакон 0,5 г/ 1 г містить 24,13 мг/ 48,27 мг натрію відповідно. Це слід враховувати, якщо пацієнт дотримується дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Дослідження на тваринах не показали жодного впливу цефазоліну на фертильність.

Вагітність. Дослідження на тваринах не показали прямої чи опосередкованої репродуктивної токсичності.

Через відсутність досвіду застосування цефазоліну під час вагітності та через те, що цефазолін перетинає плацентарний бар'єр, особливо в першому триместрі вагітності, не слід призначати цефазолін у період вагітності.

Грудне вигодовування. Цефазолін виділяється в малій кількості з грудним молоком, тому побічних ефектів у дитини не очікується. Якщо у дитини розвивається діарея чи грибкова інфекція *Candida*, годування груддю слід припинити або припинити лікування цефазоліном.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Цефазолін не впливає на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами. Однак деякі побічні ефекти (див. розділ «Побічні реакції») можуть впливати на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

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, та інфекціях сечостатевої системи препарат призначати по 1 г кожні 12 годин. При пневмококовій пневмонії — 0,5 г кожні 12 годин. При захворюваннях, спричинених чутливими грамнегативними мікроорганізмами, препарат призначати по 0,5–1 г кожні 6–8 годин. При тяжких інфекційних захворюваннях (сепсис, ендокардит, перитоніт, деструктивна пневмонія, гострий гематогенний остеомієліт, ускладнені урологічні інфекції) призначати по 1–1,5 г з інтервалом між уведеннями 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. Призначати препарат у дозі 25-50 мг/кг на добу, розподілений на 3-4 введення, при тяжких інфекціях вводити 90-100 мг/кг на добу (максимальна доза). Середня тривалість лікування препаратом — 7-10 діб.

Для дорослих пацієнтів із порушенням функції нирок режим дозування встановлювати залежно від кліренсу креатиніну. Після ударної дози, що відповідає тяжкості інфекції, можуть бути використані рекомендації, наведені нижче. При кліренсі креатиніну:

- 55 мл/хв та більше — корекція дози не потрібна;
- 35-54 мл/хв — разова доза не змінюється, але інтервал між введеннями має становити не менше 8 годин;
- 11-34 мл/хв — разову стандартну дозу слід зменшити у 2 рази, інтервал між введеннями становить 12 годин;
- менше 10 мл/хв — слід призначати $\frac{1}{4}$ терапевтичної дози кожні 18-24 години.

Пацієнти літнього віку: дозування, як у дорослих (за умови нормальної функції нирок).

При порушенні функції нирок у дітей. Спочатку вводиться звичайна разова доза препарату, потім наступні дози коригувати з урахуванням ступеня ниркової недостатності. Дітям з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 40-70 мл/хв) призначати 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 призначати після початкової ударної дози. Тривалість лікування у середньому становить 7-10 днів.

Спосіб введення.

Лікарський засіб Цефазолін - стерильний порошок для розчину для ін'єкцій, тому його слід відновити перед введенням. Лікарський засіб Цефазолін легко розчиняється в таких розчинниках: вода для ін'єкцій, 0,5 % розчин лідокаїну, 0,9 % розчин хлориду натрію, розчин Рінгера.

Рекомендується застосовувати свіжоприготовані розчини. Після розведення вищезазначеними розчинниками утворюється прозорий розчин від блідо-жовтого до жовтого кольору.

Приготування розчинів для ін'єкцій та інфузій.

Для внутрішньом'язової ін'єкції. Розчинити 1 г Цефазоліну в 4 мл одного з нижченаведених сумісних розчинників, ретельно струшуючи до повного розчинення:

- вода для ін'єкцій;
- 0,9 % розчин хлориду натрію;

- 0,5 % розчин лідокаїну.

Вводити глибоко у верхній зовнішній квадрант великого сідничного м'яза.

Для внутрішньовенного струминного введення.

Розвести Цефазолін в одному з нижченаведених сумісних розчинників:

- вода для ін'єкцій;
- 0,9 % розчин хлориду натрію.

Розчин лідокаїну не слід вводити внутрішньовенно.

На 1 г цефазоліну застосовують 4 мл сумісного розчинника. Цефазолін слід вводити повільно протягом приблизно 3-5 хвилин. Розчин вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції безпосередньо у вену або систему для інфузій, коли вводиться сумісний інфузійний розчин.

За необхідності введення 2 г Цефазоліну рекомендоване внутрішньовенне введення протягом приблизно 30-60 хвилин.

Для внутрішньовенного краплинного введення.

Цефазолін слід попередньо розчинити в одному з сумісних розчинників для внутрішньовенної ін'єкції.

Подальші розведення слід проводити в одному з нижченаведених сумісних розчинників:

- 0,9 % розчин хлориду натрію;
- розчин Рінгера;
- вода для ін'єкцій.

Розведення препарату для внутрішньовенної інфузії:

Вміст флакона	Реконституція	Розведення
	Мінімальний об'єм розчинника, в якому розводять вміст флакона	Об'єм розчинника для внутрішньовенної інфузії
1 г	4 мл	50-100 мл

Додайте рекомендований об'єм розчинника і ретельно струсіть до повного розчинення вмісту флакона.

Для внутрішньовенних інфузій застосовують тільки свіжоприготовані розчини. Розчин слід оглянути перед використанням. Використовувати слід лише прозорі розчини, без жодних частинок.

Розчин призначений для одноразового використання. Невикористаний розчин слід утилізувати.

Діти

Цефазолін не слід застосовувати недоношеним дітям або новонародженим дітям віком до 1 місяця, оскільки наразі недостатньо даних щодо застосування препарату у цих вікових групах.

Передозування. *Симптоми:* запаморочення, парестезії і головний біль. Можливий розвиток алергічних реакцій у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. Можливі нейротоксичні явища, при цьому відзначається підвищена судомна готовність, генералізовані судоми, блювання і тахікардія. Можливі такі відхилення лабораторних показників, як підвищення рівня креатиніну, азоту сечовини крові, печінкових ферментів і білірубіну, позитивний тест Кумбса, тромбоцитоз/тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія і збільшення протромбінового часу.

Лікування: припинити застосування препарату, у разі необхідності – провести протисудомну, десенсибілізуючу терапію. У разі важкого передозування рекомендується підтримуюча терапія та моніторинг гематологічної, ниркової, печінкової функцій і системи згортання крові до стабілізації стану пацієнта. Препарат виводиться з організму шляхом гемодіалізу; перитонеальний діаліз менш ефективний.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій визначається так: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), поодинокі ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$), рідкісні ($<1/10\ 000$).

Інфекції та інвазії

Нечасті: мікози порожнини рота.

Поодинокі: мікози геніталій, вагініти. Тривале застосування цефазоліну може спричинити надмірне зростання нечутливих мікроорганізмів. Катар.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Спостерігалися зміни в кількості клітин крові, такі як лейкопенія, гранулоцитопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз, гранулоцитоз, моноцитоз, лімфоцитопенія, базофілія та еозинофілія. Ці зміни поодинокі та оборотні.

Рідкісні: порушення коагуляції, кровотечі.

З боку імунної системи

Нечасті: лихоманка.

Рідкісні: анафілактичний шок (набряк гортані зі звуженням дихальних шляхів, швидке серцебиття, задишка, низький кров'яний тиск, набряклий язик, анальний свербіж, генітальний свербіж, набряк обличчя).

Порушення метаболізму і харчування

Поодинокі: гіперглікемія, гіпоглікемія.

Розлади нервової системи

Нечасті: судоми.

Поодинокі: запаморочення.

Судинні розлади

Нечасті: тромбофлебіти.

Розлади з боку дихальної системи

Поодинокі: плевральний випіт, задишка або дихальний дистрес, кашель.

Розлади з боку шлунково-кишкової системи:

Часті: нудота, блювота, діарея.

Поодинокі: анорексія.

Рідкісні: псевдомембранозний коліт (якщо діарея виникає при антибіотикотерапії, слід негайно розпочати відповідне лікування).

Порушення функції печінки та жовчовивідних шляхів

Поодинокі: минуще збільшення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, білірубину та/або лактатдегідрогенази, перехідний гепатит та транзиторна холестатична жовтяниця.

Розлади шкіри та підшкірної клітковини

Часті: висипання.

Нечасті: еритема, мультиформна еритема, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

Поодинокі: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона.

Порушення функції нирок та сечовипускання

Поодинокі: нефротоксичність, інтерстиціальний нефрит, нефропатія, протеїнурія, тимчасове підвищення рівня азоту сечовини в крові, як правило у пацієнтів, які отримували інші потенційно нефротоксичні лікарські засоби.

Розлади репродуктивної системи

Рідкісні: свербіж вульви та піхви.

Загальні порушення та зміни в місці введення

Часті: біль у місці ін'єкції, іноді з ущільненням.

Поодинокі: нездужання, втома, біль у грудях. Якщо під час лікування цефазоліном виникає сильна діарея, слід звернутися до лікаря, оскільки діарея може бути симптомом серйозного

стану (псевдомембранозний коліт), який потребує термінового лікування. Пацієнти не повинні мати можливості займатися самолікуванням для зменшення перистальтики кишечника.

Тривалий прийом цефалоспоринів може бути причиною надмірного росту нечутливих бактерій, особливо *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Candida*. Це може призвести до суперінфекції або потенційної колонізації стійкими бактеріями або дріжджами.

Дослідження

Збільшення рівнів АСТ, АЛТ, сечовини крові та лужної фосфатази без клінічних ознак ураження нирок або печінки. Дані досліджень на тваринах показали потенційну нефротоксичність цефазоліну. Хоча цей ефект не був продемонстрований у людей, слід пам'ятати про можливість цього ефекту, особливо у пацієнтів, які приймають високі дози протягом тривалого періоду. У рідкісних випадках повідомлялося про інтерстиціальний нефрит та нефропатію. Пацієнти, у яких розвинулись ці стани, отримували й іншу супутню терапію. Вплив цефазоліну на розвиток інтерстиціального нефриту та інших нефропатій не встановлено.

Повідомлялося про такі побічні ефекти: зниження рівня гемоглобіну та/або гематокриту, анемія, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія та гемолітична анемія.

Під час лікування цефалоспоринами було зареєстровано такі побічні ефекти: нав'язливі сновидіння, запаморочення, гіперактивність, нервозність чи тривожність, безсоння, сонливість, слабкість, припливи, помутніння зору, сплутаність свідомості та підвищення епілептогенної активності мозку.

Термін придатності. 3 роки.

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

Несумісність. Розчин цефазоліну небажано змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці або в одній інфузійній системі, особливо з антибіотиками. Для приготування розчинів препарату використовувати розчинники, зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 0,5 г або 1 г у флаконах; 10 флаконів з порошком у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ЦЕФАЗОЛИН

(CEFAZOLIN)

Состав:

действующее вещество: cefazolin;

1 флакон содержит цефазолина натриевой соли стерильной в пересчете на цефазолин – 0,5 г или 1 г.

Лекарственная форма. Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок белого или почти белого цвета, очень гигроскопичный.

Фармакотерапевтическая группа. Противомикробные средства для системного применения, другие бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины первого поколения.

Код АТХ J01D B04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Цефазолин является полусинтетическим антибиотиком группы цефалоспоринов I поколения для парентерального введения. Механизм антимикробного действия связан с угнетением фермента транспептидазы, блокадой биосинтеза мукопептида в клеточной стенке бактерии. Препарат обладает широким спектром бактерицидного действия, эффективен в отношении

большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, в том числе и тех, которые продуцируют и не продуцируют пенициллиназу. Высокоактивен по отношению к большинству грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.* (в том числе *Klebsiella pneumoniae*), *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Treponema spp.*, *Leptospira spp.* Активен по отношению к грамположительным микроорганизмам, в частности *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (в том числе *Streptococcus pneumoniae*), *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*. Большинство индолположительных штаммов *Proteus (Proteus vulgaris)*, а также *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, а также анаэробные кокки *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, в том числе *B. fragilis*, резистентны к цефазолину. Не действует на риккетсии, вирусы, грибы, простейшие.

Фармакокинетика.

Цефазолин быстро всасывается при внутримышечном введении, пик концентрации в плазме крови достигается через 60 мин после инъекции и составляет 37-64 мкг/мл. При внутривенном применении максимальная концентрация препарата определяется сразу после введения и составляет 185 мкг/мл. Бактерицидная концентрация в крови сохраняется в течение 8-12 часов. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма и обнаруживается в терапевтических концентрациях в слизистых оболочках, мокроте, костной ткани, спинномозговой жидкости, проникает через плацентарный барьер и в очень низких концентрациях проникает в грудное молоко. 90 % препарата связывается с белками плазмы крови. Из организма выводится с мочой в неизмененном виде (приблизительно 90 %). Препарат в незначительном количестве метаболизируется в печени и выводится с желчью. Период полувыведения - около 2 часов после внутримышечного введения, 1,8 часа - после внутривенного введения. При нарушении функции почек период полувыведения составляет 3-42 часа.

Клинические характеристики.

Показания. Инфекции, вызванные чувствительными к цефазолину микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей;
- инфекции мочеполовой системы;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- сепсис;
- эндокардит;
- инфекции желчевыводящих путей.

Профилактика хирургических инфекций.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к антибиотикам цефалоспоринового ряда или к другим β -лактамным антибиотикам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Антибиотики.

Антагонистический эффект с антибиотиками, которые имеют бактериостатическое действие (например, тетрациклин, сульфаниламиды, эритромицин, хлорамфеникол), наблюдается *in vitro*, поэтому следует учитывать возможность такого действия в случае сочетания цефазолина с этими антибиотиками.

Как и другие антибиотики, цефазолин может снижать терапевтический эффект БЦЖ-вакцины, вакцины против тифа, поэтому такая комбинация не рекомендуется. Следует соблюдать интервал не менее 24 часов между применением последней дозы антибиотика и живой вакцины.

Пробенецид. При одновременном применении пробенецида снижается почечный клиренс цефазолина, что способствует его кумуляции, длительному повышению концентрации препарата в сыворотке крови.

Витамин К. Некоторые антибиотики, такие как цефамандол, цефазолин и цефотетан, могут влиять на метаболизм витамина К, особенно в случае дефицита витамина К. В таких ситуациях может потребоваться дополнительное введение витамина К.

Антикоагулянты. Цефалоспорины могут очень редко приводить к нарушениям свертываемости крови. При одновременном применении высоких доз пероральных антикоагулянтов (например, варфарина или гепарина) следует контролировать параметры свертывания крови. Сообщалось о большом количестве случаев усиления антикоагулянтных эффектов у пациентов, получавших антибиотики. К факторам риска можно отнести наличие инфекции или воспаления, пожилой возраст и плохое общее состояние здоровья пациента. Чаще эти нарушения возникают при применении таких антибиотиков, как фторхинолоны, макролиды, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

Нефротоксические препараты. Нельзя исключать нефротоксический эффект антибиотиков (например, аминогликозидов, колистина, полимиксина В), йодных контрастных веществ, органолатинов, метотрексата в высоких дозах, некоторых противовирусных препаратов (например, ацикловира, фоскарнета), пентамидина, циклоспорина, такролимуса и диуретиков (например, фуросемида). Если эти лекарственные средства применяются одновременно с цефазолином, следует тщательно контролировать параметры функции почек.

Этанол. Возможны дисульфирамоподобные реакции.

Пероральные контрацептивы. Цефазолин может снижать эффективность пероральных контрацептивов. По этой причине во время лечения цефазолином рекомендуется применять дополнительные методы контрацепции.

Особенности применения.

Повышенная чувствительность.

Перед началом лечения убедитесь, что у пациента в анамнезе нет реакций гиперчувствительности после приема цефалоспоринов, пенициллинов или других препаратов. Пациентам, склонным к аллергическим реакциям, цефазолин следует вводить с осторожностью. Существует возможность перекрестных аллергических реакций между пенициллинами и цефалоспоринами. Как и при применении других бета-лактамов антибактериальных средств, сообщалось о тяжелых реакциях гиперчувствительности, в отдельных случаях с летальным исходом. В случае выраженных реакций гиперчувствительности применение цефазолина следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение. До начала терапии следует установить, имеет ли пациент в анамнезе тяжелые реакции гиперчувствительности к цефазолину, другим цефалоспоринам или другим бета-лактамовым антибиотикам. Следует соблюдать осторожность при назначении цефазолина пациентам, у которых ранее наблюдались реакции гиперчувствительности к другим бета-лактамовым антибиотикам.

Псевдомембранозный колит, связанный с применением антибиотиков.

Если у пациента тяжелая или постоянная диарея, следует учитывать возможность возникновения псевдомембранозного колита, связанного с применением антибиотиков. Степень проявления псевдомембранозного колита может колебаться от легкой до угрожающей жизни, поэтому важно рассматривать данный диагноз у всех пациентов, у которых во время или после применения цефазолина возникла диарея. В случае возникновения тяжелой диареи или диареи с примесью крови лечение цефазолином необходимо прекратить и провести соответствующую терапию.

Прием средств, ингибирующих перистальтику, противопоказан. В случае отсутствия необходимого лечения может развиваться токсический мегаколон, перитонит, шок.

Нарушение функции почек.

Для пациентов с почечной недостаточностью дозы и/или интервал между применением лекарственного средства могут быть скорректированы в зависимости от степени нарушения функции почек. При назначении цефазолина пациентам с нарушениями функции почек суточную дозу следует уменьшить или увеличить интервал между приемами лекарственного средства во избежание токсического действия.

В случае почечной недостаточности со скоростью клубочковой фильтрации до 55 мл/мин следует учитывать возможность кумуляции цефазолина. Хотя цефазолин редко вызывает нарушение функции почек, рекомендуется оценивать функцию почек, особенно у тяжелобольных пациентов, получающих максимальные терапевтические дозы, и у пациентов, которые также принимают другие нефротоксические лекарственные средства, такие как аминогликозиды или сильнодействующие диуретики (например, фуросемид). Применение высоких доз цефазолина пациентам с почечной недостаточностью связано с риском развития судорог.

Инtrateкальное применение

Лекарственное средство не предназначено для инtrateкального введения. После инtrateкального введения цефазолина сообщалось о серьезной токсичности для центральной нервной системы (включая судороги).

Бактериальная устойчивость и суперинфекция.

Длительное применение цефазолина может вызвать рост устойчивых бактерий. Поэтому

следует тщательно следить за состоянием пациента на предмет возникновения суперинфекции. Если развивается суперинфекция, следует назначить соответствующее лечение.

Нарушение свертываемости крови.

Нарушения свертываемости крови могут возникать в отдельных случаях при лечении цефазолином. Большой риск этих нарушений у пациентов с дефицитом витамина К или при наличии других факторов, приводящих к нарушениям свертывания (парентеральное питание, дефицит питания, нарушение функции печени и почек, тромбоцитопения). Нарушения свертываемости крови также могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями (например, гемофилией, язвой желудка или двенадцатиперстной кишки), вызывающими или усиливающими кровотечение. У пациентов с вышеупомянутыми заболеваниями следует контролировать свертываемость крови. Если показатели свертывания крови ухудшаются, следует назначить витамин К (10 мг в неделю).

Результаты лабораторных исследований

Результаты лабораторных исследований для выявления глюкозы в моче, проведенные с помощью раствора Бенедикта или Фелинга, могут быть ложноположительными у пациентов, получающих цефазолин. Цефазолин не влияет на результаты ферментативных тестов, которые используются для измерения глюкозы в моче. Результаты прямых и непрямых тестов Кумбса также могут быть ложноположительным, например у новорожденных, матери которых получали цефалоспорины.

Каждый флакон 0,5 г/ 1 г содержит 24,13 мг/ 48,27 мг натрия соответственно. Это следует учитывать, если пациент соблюдает диету с контролируемым содержанием натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью. Исследования на животных не показали никакого влияния цефазолина на фертильность.

Беременность. Исследования на животных не показали прямой или опосредованной репродуктивной токсичности.

Из-за отсутствия опыта применения цефазолина при беременности и из-за того, что цефазолин пересекает плацентарный барьер, особенно в первом триместре беременности, не следует назначать цефазолин в период беременности.

Грудное вскармливание. Цефазолин выделяется в малом количестве с грудным молоком, поэтому побочных эффектов у ребенка не ожидается. Если у ребенка развивается диарея или грибковая инфекция *Candida*, кормление грудью следует прекратить либо прекратить лечение цефазолином.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Цефазолин не влияет на способность управлять автомобилем или другими механизмами. Однако некоторые побочные эффекты (см. раздел «Побочные реакции») могут влиять на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Цефазолин вводить внутримышечно и внутривенно (капельно и струйно). Цефазолин нельзя вводить интратекально.

Дозирование. Средняя суточная доза цефазолина для взрослых обычно составляет 1–4 г, максимальная суточная доза — 6 г. Разовая доза при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами, составляет 0,25–0,5 г каждые 8 часов. При инфекциях дыхательных путей средней тяжести, вызванных пневмококками, и инфекциях мочеполовой системы препарат назначать по 1 г каждые 12 часов. При пневмококковой пневмонии — 0,5 г каждые 12 часов. При заболеваниях, вызванных чувствительными грамотрицательными микроорганизмами, препарат назначать по 0,5–1,0 г каждые 6–8 часов. При тяжелых инфекционных заболеваниях (сепсис, эндокардит, перитонит, деструктивная пневмония, острый гематогенный остеомиелит, осложненные урологические инфекции) назначать по 1–1,5 г с интервалом между введениями 6–8 часов.

Для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у взрослых рекомендуется вводить цефазолин внутримышечно или внутривенно:

- в дозе 1 г за 0,5–1 час до начала хирургического вмешательства;
- при длительных операциях (2 часа и более) — дополнительно 0,5–1 г в процессе операции;
- после операции — в дозе 0,5–1 г каждые 6–8 часов в течение первых 24 часов.

В некоторых случаях (например, операции на открытом сердце, протезирование суставов) профилактическое применение цефазолина может продолжаться 3–5 дней после операции.

Детям в возрасте от 1 месяца. Назначать препарат в дозе 25–50 мг/кг в сутки, разделенной на 3–4 введения, при тяжелых инфекциях вводить 90–100 мг/кг в сутки (максимальная доза). Средняя продолжительность лечения — 7–10 дней.

Для взрослых пациентов с нарушением функции почек режим дозирования устанавливать в зависимости от клиренса креатинина. После ударной дозы, соответствующей тяжести инфекции, могут быть использованы рекомендации, приведенные ниже. При клиренсе креатинина:

- 55 мл/мин и больше — коррекция дозы не требуется;
- 35–54 мл/мин — разовая доза не меняется, но интервал между введениями должен составлять не менее 8 часов;
- 11–34 мл/мин — разовую стандартную дозу следует уменьшить в 2 раза, интервал между введениями составляет 12 часов;
- менее 10 мл/мин — следует назначать $\frac{1}{4}$ терапевтической дозы каждые 18–24 часа.

Пациенты пожилого возраста: дозировка, как у взрослых (при условии нормальной функции почек).

При нарушении функции почек у детей. Сначала вводится обычная разовая доза, затем последующие дозы корректировать с учетом степени почечной недостаточности. Детям с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 40–70 мл/мин) назначать 60 %

суточной дозы препарата 2 раза в сутки каждые 12 часов; при клиренсе креатинина 20–40 мл/мин — 25 % суточной дозы 2 раза в сутки каждые 12 часов; при значительном нарушении функции почек (клиренс креатинина 5–20 мл/мин) — 10 % средней суточной дозы каждые 24 часа. Все рекомендуемые дозы назначать после начальной ударной дозы. Продолжительность лечения в среднем составляет 7–10 дней.

Способ введения.

Лекарственное средство Цефазолин — стерильный порошок для приготовления раствора для инъекций, поэтому его следует восстановить перед введением. Лекарственное средство Цефазолин легко растворяется в следующих растворителях: вода для инъекций, 0,5 % раствор лидокаина, 0,9 % раствор хлорида натрия, и раствор Рингера.

Рекомендуется применять свежеприготовленные растворы. После разведения вышеуказанными растворителями образуется прозрачный раствор от бледно-желтого до желтого цвета.

Приготовление растворов для инъекций и инфузий.

Для внутримышечной инъекции. Растворить 1 г Цефазолина в 4 мл одного из следующих совместимых растворителей, тщательно встряхивая до полного растворения:

- вода для инъекций;
- 0,9 % раствор хлорида натрия;
- 0,5 % раствор лидокаина.

Вводить глубоко в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы.

Для внутривенного струйного введения.

Развести Цефазолин в одном из следующих совместимых растворителей:

- вода для инъекций;
- 0,9 % раствор хлорида натрия.

Раствор лидокаина не следует вводить внутривенно.

На 1 г цефазолина применяют 4 мл совместимого растворителя. Цефазолин следует вводить медленно в течение примерно 3–5 минут. Раствор вводить путем внутривенной инъекции непосредственно в вену или систему для инфузий, когда вводится совместимый инфузионный раствор.

При необходимости введения 2 г Цефазолина рекомендовано внутривенное введение в течение примерно 30–60 минут.

Для внутривенного капельного введения.

Цефазолин следует предварительно растворить в одном из совместных растворителей для внутривенной инъекции.

Дальнейшие разведения следует проводить в одном из следующих совместимых растворителей:

- 0,9 % раствор хлорида натрия;
- раствор Рингера;
- вода для инъекций.

Разведение препарата для внутривенной инфузии:

Содержание флакона	Реконституция	Разведение
	Минимальный объем растворителя, в котором разводят содержимое флакона	Объем растворителя для внутривенной инфузии
1 г	4 мл	50–100 мл

Добавьте рекомендуемый объем растворителя и тщательно встряхните до полного растворения содержимого флакона.

Для внутривенных инфузий применяют только свежеприготовленные растворы. Раствор следует осмотреть перед использованием. Использовать следует только прозрачные растворы, без частиц.

Раствор предназначен для однократного использования. Неиспользованный раствор следует утилизировать.

Дети.

Цефазолин не следует применять недоношенным детям или новорожденным детям до 1 месяца, поскольку пока недостаточно данных о применении препарата в этих возрастных группах.

Передозировка. *Симптомы:* головокружение, парестезии и головная боль. Возможно развитие аллергических реакций у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Возможны нейротоксические явления, при этом отмечается повышенная судорожная готовность, генерализованные судороги, рвота и тахикардия. Возможны такие отклонения лабораторных показателей, как повышение уровня креатинина, азота мочевины крови, печеночных ферментов и билирубина, положительный тест Кумбса, тромбоцитоз/тромбоцитопения, эозинофилия, лейкопения и увеличение протромбинового времени.

Лечение: прекратить применение препарата, в случае необходимости – провести противосудорожную, десенсибилизирующую терапию. В случае тяжелой передозировки рекомендуется поддерживающая терапия и мониторинг гематологической, почечной, печеночной функций и системы свертывания крови до стабилизации состояния пациента. Препарат выводится из организма путем гемодиализа; перитонеальный диализ менее эффективен.

Побочные реакции.

Частота побочных реакций определяется так: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), единичные ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$), очень редкие ($<1/10\ 000$).

Инфекции и инвазии

Нечастые: микозы полости рта.

Единичные: микозы гениталий, вагинит. Длительное применение цефазолина может привести к избыточному росту нечувствительных микроорганизмов. Катар.

Со стороны системы крови и лимфатической системы

Наблюдались изменения в количестве клеток крови, такие как лейкопения, гранулоцитопения, нейтропения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, гранулоцитоз, моноцитоз, лимфоцитопения, базофилия и эозинофилия. Эти изменения единичные и обратимые.

Очень редкие: нарушение коагуляции, кровотечения.

Со стороны иммунной системы

Нечастые: лихорадка.

Очень редкие: анафилактический шок (отек гортани с сужением дыхательных путей, быстрое сердцебиение, одышка, низкое кровяное давление, набухший язык, анальный зуд, генитальный зуд, отек лица).

Нарушение метаболизма и питания

Единичные: гипергликемия, гипогликемия.

Расстройства нервной системы

Нечастые: судороги.

Единичные: головокружение.

Сосудистые расстройства

Нечастые: тромбофлебиты.

Со стороны дыхательной системы

Единичные: плевральный выпот, одышка или дыхательный дистресс, кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: тошнота, рвота, диарея.

Единичные: анорексия.

Очень редкие: псевдомембранозный колит (если диарея возникает при антибиотикотерапии,

следует немедленно начать соответствующее лечение).

Нарушение функции печени и желчевыводящих путей

Единичные: преходящее увеличение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, билирубина и/или лактатдегидрогеназы, переходный гепатит и транзиторная холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Частые: высыпания.

Нечастые: эритема, мультиформная эритема, крапивница, ангионевротический отек.

Единичные: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона.

Нарушение функции почек и мочеиспускания

Единичные: нефротоксичность, интерстициальный нефрит, нефропатия, протеинурия, временное повышение азота мочевины в крови, как правило у пациентов, получавших другие потенциально нефротоксические лекарственные средства.

Расстройства репродуктивной системы

Очень редкие: зуд вульвы и влагалища.

Общие нарушения и изменения в месте введения

Частые: боль в месте инъекции, иногда с уплотнением.

Единичные: недомогание, усталость, боль в груди. Если во время лечения цефазолином возникает сильная диарея, следует обратиться к врачу, поскольку диарея может быть симптомом серьезного состояния (псевдомембранозный колит), который нуждается в срочном лечении. Пациенты не должны иметь возможности заниматься самолечением для уменьшения перистальтики кишечника.

Длительный прием цефалоспоринов может быть причиной чрезмерного роста нечувствительных бактерий, особенно *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Candida*. Это может привести к суперинфекции или потенциальной колонизации устойчивыми бактериями или дрожжами.

Исследования

Увеличение уровней АСТ, АЛТ, мочевины крови и щелочной фосфатазы без клинических признаков поражения почек или печени. Данные исследований на животных показали потенциальную нефротоксичность цефазолина. Хотя этот эффект не был продемонстрирован у людей, следует помнить о возможности этого эффекта, особенно у пациентов, принимающих высокие дозы в течение длительного периода. В редких случаях сообщалось о интерстициальном нефрите и нефропатии. Пациенты, у которых развились эти состояния, получали и другую сопутствующую терапию. Влияние цефазолина на развитие интерстициального нефрита и других нефропатий не установлено.

Сообщалось о таких побочных эффектах: снижение уровня гемоглобина и/или гематокрита,

анемия, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения и гемолитическая анемия.

Во время лечения цефалоспоридами были зарегистрированы такие побочные эффекты: навязчивые сновидения, головокружение, гиперактивность, нервозность или тревожность, бессонница, сонливость, слабость, приливы, помутнение зрения, спутанность сознания и повышение эпилептогенной активности мозга.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость. Раствор цефазолина нежелательно смешивать с другими лекарственными средствами в одном шприце или в одной инфузионной системе, особенно с антибиотиками. Для приготовления растворов препарата использовать растворители, указанные в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка. По 0,5 г или 1 г во флаконах; 10 флаконов с порошком в контурной ячейковой упаковке, по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места ведения деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.