

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

ЦЕФАЗОЛИН

Торговое название: Цефазолин.

Международное непатентованное название: Cefazolin.

Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для инъекций 1,0 г.

Состав: цефазолина в виде цефазолина натриевой соли – 1,0 г.

Описание: белый или почти белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные препараты для системного применения. Цефалоспорины I поколения.

Код АТХ: J01DB04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Цефалоспориновый антибиотик I поколения для парентерального применения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Имеет широкий спектр действия. Активность цефазолина и распространенность приобретенной устойчивости микроорганизмов к нему может зависеть от региона и активности использования данного антиобтика в клинической практике. В этой связи, желательно проводить уточнение спектра

клинической противомикробной активности системных противомикробных руководств (стандартов). Цефазолин активен в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, метициллин-чувствительные) микроорганизмов и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) микроорганизмов.

Не эффективен в отношении штаммов *Citrobacter*, штаммов *Enterobacter* (в том числе *Enterobacter cloaci*, *Enterobacter aerogenes*), *Morgana morganii*, *Proteus stuartii*, *Proteus vulgaris*, штаммов *Pseudomonas*, штаммов *Serratia*, индолположительных штаммов *Proteus.*, *Klebsiella pneumonia*, *Mycobacterium tuberculosis*, анаэробных микроорганизмов, метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Providencia rettgeri*.

Виды, которые могут приобретать устойчивость:

Streptococcus β-гемолитические группы А, В, С и G; *Staphylococcus epidermidis*; (метициллин-чувствительные), *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza*.

Фармакокинетика

TC_{max} при в/м введении в дозе 1000 мг – 1 ч; C_{max} - 64 мкг/мл; после в/в введения TC_{max} – в конце инфузии, после в/в введения 1000 мг C_{max} – 180 мкг/мл. Проникает в суставы, ткани сердца и сосудов, в брюшную полость, почки и мочевыводящие пути, плаценту, среднее ухо, дыхательные пути, кожу и мягкие ткани. В небольших количествах выделяется с грудным молоком. Концентрация в ткани желчного пузыря и желчи значительно выше, чем в сыворотке крови. При обструкции желчного пузыря концентрация в желчи меньше, чем в плазме. Объем распределения – 0,12 л/кг. Связь с белками плазмы – 85 %. $T_{1/2}$ при в/м введении – 1,8 ч, при в/в введении – 2 ч. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ – 20 – 40 ч. У пациентов с циррозом печени период полувыведения лекарственного средства (ЛС) значительно сокращается.

Данные о фармакокинетике пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы отсутствуют. Данные о фармакокинетике ЛС у детей и пожилых людей отсутствуют.



Выводится преимущественно почками в неизменном виде, в течение первых 6 ч – 60 – 90 %, через 24 ч – 70 – 95 %. C_{max} в моче 4000 мкг/мл после в/м введения.

Показания к применению

Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих и желчевыводящих путей, органов малого таза (в т.ч. гонорея), кожи и мягких тканей, костей и суставов (в т.ч. остеомиелит), эндокардит, сепсис.

Периоперационная профилактика. При хирургических операциях с повышенным риском инфекций, вызванных анаэробными возбудителями, например, в колоректальной хирургии, при вагинальной гистерэктомии, холецистэктомии у пациентов с высоким риском (старше 70 лет, с острым холециститом, механической желтухой или камнями общего желчного протока) в сочетании с соответствующими препаратами, активными против анаэробов.

Использование цефазолина должно быть ограничено случаями, когда необходимо парентеральное введение.

Перед лечением следует определить чувствительность возбудителя к цефазолину (если возможно), хотя терапия может быть начата до получения результатов.

Необходимо учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

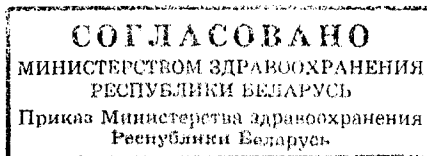
Противопоказания

Повышенная чувствительность к цефазолину, другим цефалоспорином. Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) на другие бета-лактамы антибиотики (пенициллины, карбапенемы и монобактамы) в анамнезе.

Цефазолин не назначают недоношенным детям и детям первого месяца жизни.

С осторожностью

Почечная недостаточность, заболевания кишечника (в т.ч. колит в анамнезе).



Способ применения и дозы

Внутримышечно, внутривенно (струйно и капельно). Средняя суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела ≥ 40 кг) – 1 – 4 г; кратность введения – 2 – 4 раза в сутки. Дозировка зависит от чувствительности возбудителя и тяжести заболевания.

При инфекциях, вызванных *высоко чувствительными* организмами, обычная доза для взрослых составляет 1 – 2 г в сутки, которые вводят в два или три приема каждые 8 или 12 ч. При инфекциях, вызванных *менее чувствительными* организмами, обычная доза составляет 3 – 4 г в день, которые вводят в три или четыре дозы каждые 6 или 8 ч.

Обычная доза для лечения инфекций *легкой степени тяжести*, вызванных чувствительными грамположительными кокками: 250 мг – 500 мг цефазолина каждые 8 ч; инфекций *средней тяжести* и *тяжелых*: 500 мг – 1 г каждые 6 – 8 часов; неосложненных инфекций мочевыводящих путей: 1 г каждые 12 ч, пневмококковой пневмонии: 500 мг каждые 12 ч. При *тяжелых инфекциях* доза может быть увеличена до 6 г в день, разделенных на 3 или 4 введения каждые 6 или 8 ч. При *тяжелых, жизнеугрожающих* инфекциях (эндокардит, септицемия): 1 – 1,5 г каждые 6 ч. В редких случаях, доза может быть увеличена до 12 г/день.

Средняя продолжительность лечения составляет 7 – 10 дней.

Для профилактики послеоперационной инфекции – в/в, 1 – 2 г за 0,5 – 1 ч до операции, 0,5 – 1 г – во время операции и по 0,5 – 1 г – каждые 6 – 8 ч в течение первых суток после операции. В случае длительных хирургических вмешательств (2 ч и более) цефазолин можно дополнительно вводить, если это

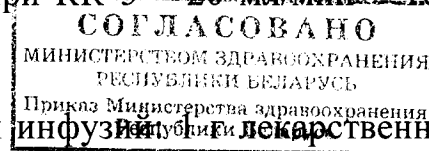
необходимо, во время операции с соответствующими интервалами, чтобы обеспечить достаточный уровень антибиотика в сыворотке крови и тканях. Между введением повторных доз рекомендуется соблюдать интервал 4 часа от первой предоперационной дозы. В *кардиохирургии* профилактическое введение цефазолина может быть продолжено течение от 48 часов до 3 – 5 дней после завершения операции, в зависимости от клинической ситуации.

Больным с нарушениями функции почек требуется изменение режима дозирования в соответствии со значениями клиренса креатинина (КК): при КК 55 мл/мин и более или при концентрации креатинина в плазме 1,5 мг% и менее можно вводить полную дозу; при КК 54 – 35 мл/мин или концентрации креатинина в плазме 3 – 1,6 мг% можно вводить полную дозу, но интервалы между инъекциями необходимо увеличить до 8 ч; при КК 34 – 11 мл/мин или концентрации креатинина в плазме 4,5 – 3,1 мг% - ½ дозы с интервалами 12 ч; при КК 10 мл/мин и менее или при концентрации креатинина в плазме 4,6 мг% и более – ½ обычной дозы каждые 18 – 24 ч. Все рекомендованные дозы применяются после первоначальной нагрузочной дозы, соответствующей тяжести инфекции. У пациентов, находящихся на гемодиализе, режим лечения зависит от условий диализа.

Детям в возрасте 1 мес и старше (с массой тела менее 40 кг). Инфекции, вызванные *чувствительными организмами*: 25 – 50 мг/кг массы тела в сутки. Разовые дозы рекомендуется вводить каждые 6, 8 или 12 ч. Инфекции, вызванные *менее чувствительными организмами*, или в случае тяжелого течения: до 100 мг/кг массы тела в сутки. Разовые дозы рекомендуется вводить каждые 6 или 8 ч. *Недоношенные дети и новорожденные менее 1 месяца*: безопасность не установлена, применение не рекомендуется.

У детей с нарушениями функции почек коррекцию режима дозирования проводят в зависимости от значений КК: при КК 70 – 40 мл/мин – 60 % от средней суточной дозы и вводят каждые 12 ч; при КК 40 – 20 мл/мин – 25 %

средней суточной дозы с интервалом в 12 ч; при ~~КК 5 — 20 мл/мин — 10 %~~
средней суточной дозы каждые 24 ч.



Приготовление растворов для инъекций и инфузий лекарственного средства растворяют в 4 мл воды для инъекций. Все рекомендуемые дозы вводят после начальной «ударной» дозы. Разовые дозы, превышающие 1 г и предназначенные для внутривенного введения, рекомендуется вводить путем инфузий в течение от 30 до 60 минут. Для внутривенного болюсного введения полученный раствор разводят 5 мл воды для инъекций, затем вводят медленно, в течение 3 – 5 мин. Для в/в капельного введения ЛС разводят 50 – 100 мл 5 % или 10 % раствора декстрозы, 0,9 % раствора натрия хлорида, раствора Рингера, 5 % раствора натрия гидрокарбоната.

В виду болезненности внутримышечного введения в качестве растворителя может быть использован 0,25 % раствор новокаина.

Во время разведения флаконы необходимо энергично встряхивать до полного растворения ЛС. Для применения пригодны только прозрачные свежеприготовленные растворы.

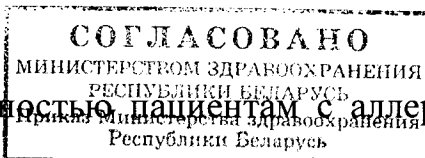
Меры предосторожности

В случае известной гиперчувствительности к пенициллинам или другим бета-лактамам антибиотикам, должно быть уделено внимание возможности перекрёстной чувствительности (см. раздел «Противопоказания»).

Для всех бета-лактамных антибактериальных средств были зарегистрированы тяжёлые, а иногда и смертельные реакции гиперчувствительности. В случае тяжёлых реакций гиперчувствительности лечение цефазолином должно быть немедленно прекращено и начаты адекватные лечебные мероприятия.

Перед началом лечения следует установить, имеет ли пациент в анамнезе тяжёлые реакции гиперчувствительности на цефазолин, к другим цефалоспорином или любому другому типу бета-лактамных средств. Необходимо соблюдать осторожность, если цефазолин применяется пациентам с историей

нетяжёлой повышенной чувствительности к другим бета-лактамам средствам.



Цефазолин следует вводить с осторожностью пациентам с аллергическими заболеваниями (например, аллергическим ринитом или бронхиальной астмой), так как увеличивается риск тяжёлой реакции гиперчувствительности.

Во время лечения цефазолином возможно получение положительных прямой и непрямой проб Кумбса, а также ложноположительной реакции мочи на сахар.

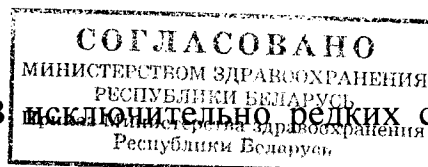
Антибиотик-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. При развитии тяжелой и упорной диареи на фоне терапии цефазолином следует принимать во внимание возможность возникновения антибиотик-ассоциированной диареи или псевдомембранозного колита. Это потенциально летальные осложнения терапии, поэтому введение цефазолина должно быть немедленно прекращено и начато соответствующее лечение. Для лечения диареи не допускается назначение препаратов, угнетающих перистальтику ЖКТ. Следует соблюдать осторожность при назначении цефазолина пациентам с заболеваниями ЖКТ в анамнезе (особенно колитом).

Почечная недостаточность. У пациентов с нарушениями функции почек следует отрегулировать режим применения ЛС, учитывая степень нарушения функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). Функцию почек следует периодически мониторировать у пациентов из групп риска, которые получают цефазолин: тяжелобольные пациенты, которым цефазолин вводят в максимальных дозах, одновременное назначение цефазолина с нефротоксическими препаратами (аминогликозиды, петлевые диуретики).

У пациентов с почечной недостаточностью применение цефазолина может быть связано с судорогами.

Развитие микробной устойчивости. Длительное применение цефазолина может спровоцировать селекцию цефазолин-резистентных штаммов микроорганизмов. Пациентов следует тщательно обследовать с целью своевремен-

ного выявления суперинфекции такими штаммами и проведения соответствующих лечебных мероприятий.



Нарушение свертываемости крови. В исключительных редких случаях лечение цефазолином может привести к нарушениям свертываемости крови. К факторам риска относятся: дефицит витамина К или влияние других механизмов на свертываемость крови (парентеральное питание, недоедание, нарушения функций печени и почек, тромбоцитопения, вызванная лекарственными средствами, например, гепарином или пероральными антикоагулянтами), заболевания, ассоциированные с нарушениями свертывания (гемофилия), заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, при которых может возникнуть или усиливаться кровотечение, или пациенты, стабилизированные на антикоагулянтной терапии. У этих пациентов следует контролировать протромбиновое время или МНО. При необходимости (пониженном содержании витамина К) следует дополнительно вводить витамин К (10 мг в неделю).

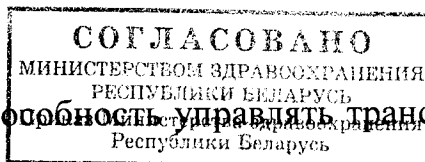
Пациентам с показаниями к ограничению употребления натрия следует принимать во внимание, что в одном флаконе цефазолина содержится около 0,05 г натрия. Вследствие содержания ионов натрия ЛС Цефазолин непригодно для интратекального введения – может спровоцировать судороги.

Применение во время беременности и лактации

Безопасность применения цефазолина во время беременности не установлена. Цефазолин может быть назначен беременной женщине, только если польза от назначения лекарственного средства превышает возможный риск для плода.

Цефазолин проникает в материнское молоко в низких концентрациях и, следовательно, во время кормления грудью его можно применять с осторожностью только после оценки соотношения польза/риск. В случае развития у детей диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек грудное вскармливание необходимо прекратить. Следует иметь в виду также возможность сенсibilизации.

Влияние на способность управления автомобилем и работу с движущимися механизмами



Цефазолин не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Тем не менее, существует вероятность развития побочных эффектов, которые могут повлиять на способность управлять транспортом и другими механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Антибиотики и синтетические противомикробные средства. Обладает антагонизмом с бактериостатическими противомикробными средствами (тетрациклинами, сульфаниламидами, эритромицином, левомицетином). Аминогликозиды увеличивают риск развития поражения почек. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами и тетрациклинами (взаимная инактивация).

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию (пробенецид), увеличивают концентрацию в крови, замедляют выведение и повышают риск развития токсических реакций.

Антикоагулянты и витамин К. Цефазолин может вызывать нарушения метаболизма витамина К, особенно в случаях его дефицита, спровоцировать геморрагический синдром. У лиц, которые принимают антикоагулянты (варфарин, гепарин), а также у пациентов с дефицитом витамина К (или факторами предрасполагающими к нему) требуется мониторинг протромбинового времени. Факторами риска, предрасполагающими к усилению антагонистического влияния цефазолина в отношении витамина К, являются тяжелая инфекция, воспаление, пожилой возраст и общее тяжелое состояние пациента. В этом случае может потребоваться заместительная терапия витамином К₁.

Не рекомендуется одновременный прием с диуретиками. При одновременном применении цефазолина и «петлевых диуретиков» происходит блокада его канальцевой секреции.

Нефротоксическое действие. Нефротоксическое действие цефазолина усиливается при одновременном применении с нефротоксическими антибиотиками (аминогликозидами, колистином, полимиксином В), йодсодержащими рентгенконтрастными средствами, препаратами платины, метотрексатом в высоких дозах, некоторыми противовирусными средствами (ацикловиром, фоскарнетом), пентамидином, циклоспорином, такролимусом, диуретиками. При совместном применении с данными группами препаратов у пациентов следует мониторировать функции почек.

Фармацевтически несовместим с препаратами крови и растворами белковых гидролизатов. Растворы цефазолина нельзя смешивать с аминогликозидами, тетрациклинами, эритромицином, аскорбиновой кислотой, растворами витаминов группы В, блеомицина сульфата, колистином, полимиксином В сульфатом, глюцептатом кальция, глюконатом кальция и циметидином. Не рекомендуется смешивать с амобарбиталом и пентобарбиталом, а также другими барбитуратами для инъекций.

Побочное действие

Аллергические реакции: гипертермия, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, анальный зуд, генитальный зуд, токсический эпидермальный некролиз, бронхоспазм, эозинофилия, отек Квинке, артралгия, анафилактический шок, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона).

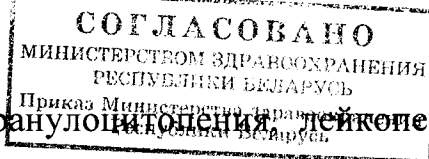
Общие нарушения: общее недомогание, усталость, боль в груди.

Со стороны нервной системы: головокружение, судороги.

Со стороны органов дыхания: плеврит, одышка или затрудненное дыхание, кашель.

Со стороны мочевыделительной системы: у больных с заболеваниями почек при лечении большими дозами (6 г) – нарушение функции почек: нефропатия, протеинурия, интерстициальный нефрит (в этих случаях дозу снижают и лечение проводят под контролем динамики содержания азота мочевины и креатинина в крови).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, псевдомембранозный энтероколит, редко — холестатическая желтуха, гепатит, анорексия.



Со стороны органов кроветворения: гранулоцитопения, лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, лейкоцитоз, гранулоцитоз, моноцитоз, базофилия, нарушения коагуляции (свертывания), гемолитическая анемия, кровотечения, в редких случаях: снижение гемоглобина и/или уровня гематокрита, анемия, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения.

При длительном лечении: дисбактериоз, суперинфекция, вызываемая устойчивыми к антибиотику штаммами, кандидамикоз (в т.ч. кандидозный стоматит), инфекции половых органов, вагинит, вульвовагинит.

Лабораторные показатели: положительная реакция Кумбса, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гиперкреатининемия, увеличение концентрации щелочной фосфатазы, гамма-глутамил трансферазы, билирубина и/или лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени, гипергликемия, гипогликемия.

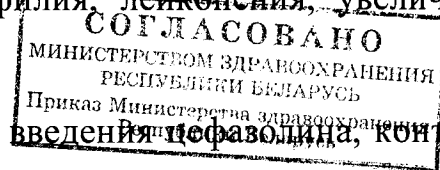
Побочные эффекты, которые были зафиксированы при лечении другими цефалоспоридами: кошмары, головокружение, гиперактивность, нервозность или беспокойство, бессонница, сонливость, слабость, покраснение, нарушение цветового зрения, спутанность сознания и эпилептическая активность.

Местные реакции: при в/м введении — болезненность (в месте введения), при в/в введении — флебит.

Передозировка

При введении высоких доз возникает воспаление и флебит в области введения (при внутривенном введении). Возможно головокружение, головная боль, возбуждённое состояние, миоклонии, парестезии и боли в области введения. При нарушении функции почек — могут возникать судороги. При лабораторных исследованиях — отмечается повышение уровня креатинина, моче-

вины, активности трансаминаз, билирубина, положительная проба Кумбса, тромбоцитоз или тромбоцитопения, эозинофилия, лейкопения, увеличение протромбинового времени.



Меры помощи включают: прекращение введения цефазолида, контроль состояния жизненно-важных функций организма, при появлении судорог – противосудорожную терапию. В случаях тяжелой передозировки, если пациент не отвечает на проведение симптоматической терапии, возможно проведение гемодиализа. Специфического антидота – нет.

Упаковка

По 1,0 г во флаконы стеклянные, укупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками. По 1 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Лекарственное средство не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева 64, тел/факс +375(177)731156, 735612.