

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
02.07.2020 № 1500
Реєстраційне посвідчення
№UA/14477/01/01
№UA/14477/01/02
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-лактамі антибіотики. Цефалоспорины першої генерації. Код АТХ J01D B04.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.

Цефазолін є напісинтетичним 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 індопозитивних 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 *V. 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 години 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 бактеріостатичний 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. Цефалоспорины 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 цефалоспорины.

Нефротоксичні препарати. Не можна виключати нефротоксичний ефект антибіотиків (наприклад, аміноглікозидів, колістину, поліміксину В), іюдних контрастних речовин, органічних, метотрексату у високих дозах, деяких противірусних препаратів (наприклад, ацикловіру, фоскарнету), пентамідину, циклоспорино, 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 цефалоспорином. 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.

Інтраокулярне застосування

Лікарський засіб не призначений для інтраокулярного введення. Після інтраокулярного 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 цефалоспорины. 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 годування. Цефазолін виділяється в малій кількості з грудним молоком, тому побічних ефектів у дитини не очікується. Якщо у дитини розвивається діарея чи грибова 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 вводиться внутрішньом'язово та внутрішньовенно (краплинно та струминно). Цефазолін не можна вводити інтраокулярно.

Дозування. Середня добова доза цефазоліну для дорослих

завичай становить 1–4 г, максимальна добова доза — 6 г. Разова доза для дорослих при інфекціях, спричинених грам-позитивними 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 пневмококової 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 остеомиєліт, ускладнені урологічні інфекції) призначати 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. 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 днів.

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 ¼ 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 білого-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 під-

вищення 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 тяжкого 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 ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), рідкісні ($<1/10000$).

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: тромбоемболії.

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: мінусе збільшення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, білірубіну 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 сечовивідання

Поодинокі: нефротоксичність, інтерстиціальний нефрит, нефропатія, протейнурія, 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), яким 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 паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 02.07.2020