

## **Состав**

*действующее вещество:* cefazolin;

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

## **Лекарственная форма**

Порошок для раствора для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* порошок белого или почти белого цвета. Очень гигроскопичен.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробные средства для системного применения. Цефалоспорины первого поколения. Код АТХ J01D B04.

## **Фармакодинамика**

Цефазолин – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик первого поколения для парентерального введения. Механизм антимикробного действия связан с угнетением фермента транспептидазы, блокадой биосинтеза мукопептида в клеточной стенке бактерии. Цефазолин – антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. К лекарственному средству чувствительны грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis* (стафилококки, резистентные к метициллину, также устойчивы к цефазолину),  $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А и другие штаммы стрептококков (многие штаммы энтерококков, резистентные к лекарственному средству), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheria*, *Bacillus anthracis*; а также грамотрицательные микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Treponema spp.*, *Leptospira spp.* Большинство индолположительных штаммов *Proteus (Proteus vulgaris)*, а также *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Serratia*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, а также анаэробные кокки *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, в том числе *B.fragilis*, резистентные к цефазолину. Риккетсии, вирусы, грибы и простейшие устойчивы к действию лекарственного средства.

## **Фармакокинетика**

При внутримышечном введении лекарственное средство быстро всасывается; около 90 % дозы связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в крови при внутримышечном введении наблюдается через 1 час после инъекции и составляет 37-64 мкг/мл. При внутривенном применении максимальная концентрация лекарственного средства определяется сразу после введения и составляет 185 мкг/мл.

Терапевтическая концентрация в крови сохраняется 8-12 часов. Лекарственное средство хорошо проникает в ткани и жидкости организма, проникает через воспаленную синовиальную оболочку в суставы и в брюшную полость. Цефазолин легко проникает через плацентарный барьер. Лекарственное средство в незначительном количестве метаболизируется в печени и выводится с желчью. Значительная часть введенной дозы лекарственного средства (приблизительно 60-90 %) экскретируется в первые 6 часов, через 24 часа – 70-95 % и выводится в неизмененном виде с мочой. Незначительное количество лекарственного средства может проникать в грудное молоко.

Период полувыведения – около 2 часов после внутримышечного введения, 1,8 часа – после внутривенного введения. При нарушении функции почек период полувыведения составляет 3-42 часа.

## **Показания**

Инфекционно-воспалительные заболевания, 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 и к другим β-лактамным антибиотикам.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

При одновременном применении Цефазолина-Дарница с:

- *пробенецидом* – замедляется экскреция цефазолина, что способствует его кумуляции, длительному повышению концентрации лекарственного средства в сыворотке крови;
- *антикоагулянтами (варфарин, гепарин)* – повышается риск кровотечения. В течение применения цефазолина с антикоагулянтами в высоких дозах следует контролировать параметры коагуляции;
- *витамин К*: некоторые цефалоспорины, такие как цефазолин, могут привести к нарушению метаболизма витамина К, особенно в случаях его дефицита, что может потребовать дополнительного введения витамина К;
- *аминогликозидами и петлевыми диуретиками (фуросемид, этакриновая кислота), другими нефротоксичными лекарственными средствами (в т.ч. колистин, полимиксин В, ванкомицин)*: повышается риск нефротоксичности; нарушается функция почек в результате блокады канальцевой секреции цефазолина, при этом дозу лекарственного средства следует уменьшить и лечение проводить под контролем содержания азота мочевины и креатинина в сыворотке крови. Сопутствующего лечения с нефротоксическими лекарственными средствами следует избегать;
- *этанолом* – возможные дисульфирамоподобные реакции.

Не следует применять цефазолин вместе с антибактериальными лекарственными средствами, обладающими бактериостатическим механизмом действия (тетрациклин, сульфаниламиды, эритромицин, хлорамфеникол).

Раствор цефазолина нельзя смешивать в одной емкости с другими антибиотиками.

Может возникать перекрестная реактивность между цефазолином и лекарственными средствами пенициллиновой группы.

*Гормональные контрацептивы* – как и при применении других антибиотиков, снижается эффективность гормональных контрацептивов, поэтому рекомендуется использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции во время лечения.

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.

*Лабораторные исследования:* возможен ложноположительный результат глюкозурических тестов при применении неферментных методов с использованием растворов Бенедикта, Фелинга или таблеток Clinitest; цефазолин не влияет на ферментные методы измерений глюкозы в моче. Прямая и непрямая проба Кумбса может давать ложноположительные результаты.

### **Особенности применения**

При назначении цефазолина следует придерживаться официальных рекомендаций по антибиотикотерапии и рекомендаций по профилактике антибиотикорезистентности.

*Гиперчувствительность.* Перед началом каждого нового курса лечения цефазолином следует установить, были ли у пациента в анамнезе реакции гиперчувствительности к цефазолину, цефалоспорином, пенициллинам, другим  $\beta$ -лактамам антибиотикам, другим лекарственным средствам.

Существует возможность перекрестных аллергических реакций между пенициллинами и цефалоспорином. Сообщалось о тяжелых реакциях гиперчувствительности (включая анафилаксию) на оба лекарственных средства.

Антибиотики следует назначать с осторожностью пациентам, в анамнезе которых были любые формы аллергических реакций, особенно на лекарственные средства.

Как и при применении других цефалоспоринов, нельзя исключать возможность тяжелых острых аллергических реакций, в том числе анафилактического шока – даже если в подробном анамнезе нет соответствующих указаний. При развитии таких реакций необходимо вводить адреналин (эпинефрин), глюкокортикоиды и проводить другие неотложные мероприятия.

Цефалоспорины могут абсорбироваться на поверхности мембран эритроцитов и взаимодействовать с антителами, направленными против лекарственного средства. Это может приводить к ложноположительному тесту Кумбса (например, у детей, матери которых лечились цефазолином) и очень редко – к развитию гемолитической анемии. При такой реакции может возникать перекрестная реактивность с пенициллинами.

*Антибиотикоассоциированный колит/чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов.* Лечение антибактериальными препаратами, особенно при тяжелых заболеваниях у людей пожилого возраста, а также у ослабленных пациентов, детей, может привести к возникновению антибиотикоассоциированной диареи, колитов, в том числе псевдомембранозного колита.

Тяжесть проявлений псевдомембранозного колита может колебаться от легкой до угрожающей жизни, поэтому важно рассматривать возможность данного диагноза у всех пациентов, у которых во время или после применения цефазолина возникла диарея. Поэтому при возникновении диареи во время или после лечения цефазолином необходимо исключить эти диагнозы, в том числе псевдомембранозный колит. Применение цефазолина необходимо прекратить в случае тяжелой и/или с примесью крови диареи и провести соответствующую терапию. Лекарственные средства, подавляющие перистальтику, применять не следует. При отсутствии необходимого лечения может развиваться токсический мегаколон, перитонит, шок.

Следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно колит. Длительное применение антибактериальных лекарственных средств может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, грибков и развития суперинфекции, что требует принятия соответствующих мер, в частности – периодически исследовать чувствительность микрофлоры к лекарственному средству.

*Почечная недостаточность.* У 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 снизить или продлить интервал между приемами лекарственного средства во избежание токсического действия.

В случае почечной недостаточности со скоростью клубочковой фильтрации до 55 мл/мин следует принять во внимание возможность кумуляции цефазолина. Хотя цефазолин редко является причиной нарушения функции почек, рекомендуется контролировать функцию почек, особенно тяжелобольным пациентам, которые получают максимальные дозы лекарственного средства и пациентам, получающим сопутствующую терапию другими потенциально нефротоксичными препаратами (в т.ч. аминогликозидами, сильнодействующими диуретиками).

Применение высоких доз цефазолина пациентам с почечной недостаточностью может быть связано с риском развития судорог.

Коррекция дозы для пациентов гериатрической группы с нормальной функцией почек не требуется.

*Инtrateкальное введение лекарственного средства не рекомендуется.* Были сообщения о тяжелых токсических реакциях со стороны центральной нервной системы, в том числе судороги при применении именно такого пути введения

лекарственного средства, а также при превышении доз препарата на фоне почечной дисфункции.

При длительном лечении цефазолином рекомендуется регулярно контролировать картину крови, показатели функционального состояния печени и почек.

*Нарушение свертываемости крови.* Цефазолин может изредка привести к нарушению свертываемости крови. Поэтому пациентам с заболеваниями, которые могут вызывать кровотечения (например, язвы пищеварительного тракта), пациентам с дефектами коагуляции (унаследованными: например, гемофилия; приобретенными: например, при тромбоцитопении, пациентам с нарушением синтеза или недостаточностью витамина К (например, хронические заболевания печени, почек, пожилой возраст, недоедания, длительная антибиотикотерапия), при длительной терапии антикоагулянтами, предшествовавшей назначению цефазолина, следует контролировать протромбиновое время. При наличии показаний следует назначить экзогенный витамин К (10 мг в неделю).

*Влияние на результаты лабораторных исследований.* Во время лечения могут отмечаться ложноположительные результаты глюкозурических тестов, проводимых неферментативными методами. Лекарственное средство не влияет на результаты глюкозурических тестов, проводимых ферментативными методами.

*Натрий.* Лекарственное средство содержит натрий, что необходимо учитывать пациентам, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием натрия.

Для использования пригодны только прозрачные свежеприготовленные растворы лекарственного средства. Раствор цефазолина нельзя смешивать в одном объеме с другими антибиотиками.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пока не будет выяснена индивидуальная реакция пациента на лекарственное средство, следует воздерживаться от управления автотранспортом или работы с механизмами, учитывая, что при лечении могут наблюдаться такие нарушения со стороны нервной системы как головокружение, судороги.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Лекарственное средство противопоказано в период беременности.

При необходимости применения цефазолина кормление грудью следует прекратить.

### **Способ применения и дозы**

Перед началом терапии необходимо исключить наличие у пациента повышенной чувствительности к антибиотику, сделав кожную пробу.

Цефазолин вводить внутримышечно и внутривенно (капельно и струйно).

Цефазолин нельзя вводить интратекально!

#### Приготовление растворов для инъекций и инфузий.

Для внутримышечного введения содержимое флакона 500 мг растворить в 2-3 мл (4-5 мл) 0,9 % раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций, тщательно встряхивая до полного растворения. Вводить глубоко в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы.

Для внутривенного струйного введения разовую дозу лекарственного средства растворить в 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций и медленно вводить в течение 3-5 минут.

При внутривенном капельном введении 500 мг лекарственного средства развести в 50-100 мл воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида, или в одном из следующих растворов: 5 % раствор глюкозы, 10 % раствор глюкозы, 5 % раствор глюкозы в растворе лактата натрия для инфузий, 0,9 % раствор натрия хлорида с 5 % раствором глюкозы для внутривенной инфузии, 0,45 % раствор натрия хлорида с 5 % раствором глюкозы для внутривенной инфузии, 5 % раствор лактата натрия или 10 % раствор инвертированного сахара в воде для инъекций, раствор Рингера для инъекций с лактатом или без лактата; введение осуществлять в течение 20-30 минут (скорость введения – 60 -80 капель/мин). Во время разведения флаконы энергично встряхивать до полного растворения. Суточные дозы при внутривенном введении остаются такими же, как и для внутримышечного введения.

#### Дозирование.

Средняя суточная доза для взрослых обычно составляет 1000-4000 мг, максимальная суточная доза – 6000 мг.

Тип инфекции	Разовая доза	Частота
--------------	--------------	---------

Инфекции, вызванные грампозитивными микроорганизмами	250 - 500 мг	каждые 8 часов
Инфекции дыхательных путей средней тяжести, вызванные пневмококками, и инфекции мочевыводящих путей	1 г	каждые 12 часов
Инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами	500 мг - 1 г	каждые 6 - 8 часов
Инфекции, угрожающие жизни (сепсис, эндокардит, перитонит, деструктивная пневмония, острый гематогенный остеомиелит, осложненные урологические инфекции)	1 - 1,5 г	каждые 6 - 8 часов

*Для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у взрослых рекомендуется вводить Цефазолин-Дарница внутримышечно или внутривенно:*

- в дозе 1000 мг за 0,5-1 час до начала хирургического вмешательства;
- при длительных операциях (2 часа и более) – дополнительно 500-1000 мг в процессе операции;
- после операции – в дозе 500-1000 мг 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.

*У 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 более – коррекция дозы не требуется;

- 35-54 мл /мин – разовая доза не изменяется, 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 – назначать половину терапевтической дозы каждые 18-24 часа.

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

*Детям возрастом с 1 месяца* лекарственное средство назначать в дозе 25-50 мг/кг в сутки (в тяжелых случаях – до 100 мг/кг в сутки), разделенной на 3-4 приема.

Максимальная суточная доза для детей – 100 мг/кг.

*Для детей с нарушениями функции почек* коррекцию дозы проводить в зависимости от клиренса креатинина.

При клиренсе креатинина:

- 40-70 мл/мин – 60 % суточной дозы лекарственного средства, распределенной для введения с интервалом 12 часов;
- 20-40 мл/мин – 25 % суточной дозы, распределенной для введения с интервалом 12 часов;
- 5-20 мл/мин – 10 % средней суточной дозы каждые 24 часа.

Все рекомендуемые дозы назначают после начальной ударной дозы.

Продолжительность лечения в среднем составляет 7-10 дней.

## **Дети**

Лекарственное средство не применять детям до 1 месяца и недоношенным детям.

## **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 следующие 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:* отменить лекарственное средство, при необходимости – провести противосудорожное, десенсибилизирующее лечение. В случае тяжелой передозировки рекомендована поддерживающая терапия и мониторинг гематологической, почечной, печеночной функций и системы коагуляции крови до стабилизации состояния пациента. Лекарственное средство выводится из организма путем гемодиализа; перитонеальный диализ менее эффективен.

## **Побочные реакции**

*Со стороны органов зрения:* нарушение цветового зрения.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель, ринит, боль в груди, одышка, плевральный выпот, интерстициальная пневмония, дыхательная недостаточность.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, метеоризм, симптомы псевдомембранозного колита, которые могут появиться во время или после лечения, при длительном применении может развиваться дисбактериоз, кандидамикоз желудочно-кишечного тракта (в том числе кандидозный стоматит).

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* в единичных случаях наблюдалось транзиторное повышение уровня АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы, транзиторный гепатит и холестатическая желтуха, гипербилирубинемия.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* нарушение функции почек (транзиторное повышение уровня азота мочевины в крови, гиперкреатининемия, протеинурия) без клинических признаков почечной недостаточности. Редко сообщалось об интерстициальном нефрите возможно с пиурией, еозинофилиурией, и другие нарушения функции почек (нефропатия, некроз сосочков почки, почечная недостаточность).

*Со стороны нервной системы:* общая слабость, головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, парестезии, бессонница/сонливость, гиперактивность, повышенная возбудимость (нервозность), тревожные состояния, ночные кошмары, вертиго, приливы, спутанность сознания, эпилептогенная активность, судороги.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, артериальная гипертензия.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* сообщалось о случаях лейкопении/лейкоцитоза, гранулоцитоза/гранулоцитопении, агранулоцитоза, нейтропении; лимфопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения/тромбоцитоз, гипопротромбинемия, снижение гемоглобина и/или гематокрита, увеличение протромбинового времени, коагулопатии и геморрагии, панцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, включая медикаментозную лихорадку, ангионевротический отек, анафилактический шок, эксудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эозинофилия, артралгия, сывороточная болезнь, бронхоспазм.

Возможны реакции гиперчувствительности к компонентам лекарственного средства, антибиотиков класса цефалоспоринов, пенициллинов или других  $\beta$ -лактамных антибиотиков (монобактамами и карбапенемам) или к вспомогательному веществу, включая L-аргинин.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* бледность кожи, геморрагии, сыпь на коже, зуд, гиперемия кожи, дерматит, крапивница, локальное повышение проницаемости кровеносных сосудов с развитием ангионевротического отека, в т.ч. суставов, слизистых оболочек.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* боль, уплотнения, отек в месте инъекции, отмечали случаи развития флебита при внутривенном введении. В редких случаях возможно появление аногенитального зуда, генитального кандидоза и вагинита. При длительном применении может развиваться суперинфекция, вызванная устойчивыми к лекарственному средству возбудителями.

*Лабораторные показатели:* гипогликемия/гипергликемия. Положительный тест Кумбса.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Приготовленные растворы хранению не подлежат.

**Упаковка**

По 0,5 г порошка во флаконе, по 5 флаконов в упаковке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).