

Склад

діюча речовина: цефазолін;

1 флакон містить цефазоліну (у вигляді цефазоліну натрієвої солі) 1000 мг.

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. Цефалоспорины. Код АТХ J01D B04.

Фармакодинаміка

Цефазолін – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик першого покоління для парентерального введення. Механізм антимікробної дії пов'язаний з пригніченням ферменту транспептидази, блокадою біосинтезу мукопептиду у клітинній стінці бактерії. Цефазолін – антибіотик широкого спектра дії, активний відносно багатьох грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. До препарату чутливі грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis* (стафілококи, резистентні до метициліну, також стійкі до цефазоліну), β -гемолітичні стрептококи групи А та інші штами стрептококів (багато штамів ентерококів резистентні до препарату), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*; а також грамнегативні мікроорганізми: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Treponema spp.*, *Leptospira spp.*

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

Фармакокінетика

При внутрішньом'язовому введенні препарат швидко всмоктується; близько 90 % введеної дози зв'язується з білками плазми крові. Максимальна концентрація в крові при внутрішньом'язовому введенні спостерігається через 1 годину після ін'єкції та становить 37-64 мкг/мл. При внутрішньовенному застосуванні максимальна концентрація препарату визначається одразу після введення і становить 185 мкг/мл.

Терапевтична концентрація в крові зберігається 8-12 годин. Препарат добре проникає в тканини і рідини організму, проникає через запалену синовіальну оболонку у суглоби та в черевну порожнину. Цефазолін легко проникає крізь плацентарний бар'єр. Препарат у незначній кількості метаболізується в печінці та виводиться з жовчю. Значна частина введеної дози препарату (близько 60-90 %) екскретується в перші 6 годин, через 24 години – 70-95 % та виводиться у незмінену вигляді з сечею. Незначна кількість препарату виділяється в грудне молоко.

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.

Показання

Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів;
- інфекції сечостатевої системи;
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекції жовчовивідних шляхів;
- інфекції кісток і суглобів;
- ендокардит;
- сепсис;
- профілактика інфекцій під час хірургічних втручань.

Протипоказання

Гіперчутливість до цефазоліну, до будь-якого антибіотика цефалоспоринового ряду.

Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (наприклад, анафілактичних реакцій) до будь-якого іншого типу бета-лактамних антибактеріальних засобів (пеніцилінів, монобактамів, карбапенемів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Пробенецид: зниження ниркового кліренсу цефазоліну, що сприяє його кумуляції та тривалому підвищенню концентрації препарату в крові.

Антикоагулянти (наприклад, варфарин, гепарин): посилення ефекту пероральних антикоагулянтів та підвищення ризику кровотеч. Цефалоспорини також можуть дуже рідко призводити до порушень згортання крові (див. розділ «Особливості застосування»). Впродовж застосування цефазоліну з антикоагулянтами у високих дозах слід контролювати параметри коагуляції.

Вітамін К: деякі цефалоспорини, такі як цефазолін, цефамандол, цефотетан, можуть призвести до порушення метаболізму вітаміну К, особливо у випадках його дефіциту, що може потребувати додаткового введення вітаміну К.

Аміноглікозиди, петльові діуретики (фуросемід, кислота етакринова), інші нефротоксичні препарати (в т.ч. колістин, поліміксин В, ванкоміцин, йодовмісні контрастні речовини, сполуки органоплатину, метотрексат у високих дозах, деякі противірусні засоби (наприклад, ацикловір, фоскарнет), пентамідин, циклоспорин, такролімус): не можна виключати підвищення ризику нефротоксичності внаслідок блокади каналцевої секреції цефазоліну. Супутнього лікування з нефротоксичними препаратами слід уникати. За необхідності такої комбінації дозу препарату слід знижувати і лікування проводити під контролем функції нирок (азот сечовини, креатинін крові).

Бактеріостатичні антибактеріальні засоби (тетрацикліни, сульфаніламід, еритроміцин, хлорамфенікол): не слід застосовувати разом, можливе зниження бактерицидного ефекту цефазоліну. У дослідженні *in vitro* при застосуванні в комбінації з бактеріостатичними антибіотиками спостерігався антагоністичний ефект.

Інші бета-лактамі антибіотики: можливий розвиток перехресних алергічних реакцій.

Гормональні контрацептиви: як і при застосуванні інших антибіотиків, знижується ефективність гормональних контрацептивів, тому рекомендується використовувати додаткові (негормональні) методи контрацепції під час лікування.

Жива вакцина проти тифу, БЦЖ-вакцина: подібно до інших антибіотиків цефазолін може знижувати терапевтичний ефект живих вакцин. Слід дотримуватися інтервалу не менше 24 годин між застосуванням останньої дози антибіотика і живої вакцини.

Етанол: можливі дисульфірамоподібні реакції.

Лабораторні дослідження: можливий хибнопозитивний результат глюкозуричних тестів при застосуванні неферментних методів з використанням розчинів Бенедикта, Фелінга або таблеток Clinitest; цефазолін не впливає на ферментні методи вимірювань глюкози в сечі. Пряма та непряма проба Кумбса може давати хибнопозитивні результати.

Розчин цефазоліну не можна змішувати в одній ємності з іншими антибіотиками.

Особливості застосування

При призначенні цефазоліну слід дотримуватися офіційних рекомендацій з антибіотикотерапії та рекомендацій з профілактики антибіотикорезистентності.

Гіперчутливість. У разі будь-якої відомої гіперчутливості до пеніцилінів або інших бета-лактамних антибіотиків слід взяти до уваги можливість у пацієнта перехресних алергічних реакцій з цефалоспоринами (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні цефазоліну, як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки тяжких гострих реакцій гіперчутливості (анафілаксії), іноді з летальним наслідком, навіть якщо у докладному анамнезі пацієнта не було відповідних вказівок. При розвитку таких реакцій застосування препарату слід негайно припинити, ввести адреналін (епінефрин), глюкокортикоїди та вжити інші адекватні невідкладні заходи.

Перед початком кожного нового курсу лікування пацієнта слід розпитати про наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до цефазоліну, до інших цефалоспоринів або до будь-якого іншого бета-лактамного антибіотика. З обережністю слід застосовувати цефазолін пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжких реакцій гіперчутливості до пеніцилінів або інших бета-лактамних антибіотиків.

Цефазолін слід з особливою обережністю вводити пацієнтам з алергічною реактивністю (наприклад, алергічним ринітом або бронхіальною астмою, будь-якою формою алергічних реакцій, особливо на лікарські засоби), оскільки збільшується ризик розвитку серйозних реакцій гіперчутливості.

Антибіотик-асоційований коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. Лікування антибактеріальними препаратами, особливо при тяжких захворюваннях у пацієнтів літнього віку, а також у ослаблених пацієнтів, дітей, може призвести до розвитку антибіотик-асоційованої діареї, колітів, в тому числі псевдомембранозного коліту. Тяжкість проявів псевдомембранозного коліту може коливатися від легкої до такої, що загрожує життю, тому важливо

розглядати можливість даного діагнозу в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування цефазоліну виникла діарея. Необхідно припинити терапію цефазоліном у разі тяжкої та/або з домішками крові діареї та застосувати специфічну терапію проти *Clostridium difficile*. За відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.

Антибіотики широкого спектра дії слід з обережністю призначати пацієнтам, які мають в анамнезі захворювання шлунково-кишкового тракту, особливо коліт.

Тривале застосування антибактеріальних препаратів, у т.ч. цефазоліну, може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, грибків та розвитку суперінфекції. Пацієнтів слід ретельно контролювати для виявлення можливої суперінфекції. Якщо під час лікування розвивається суперінфекція, слід вжити відповідних заходів, зокрема – періодично досліджувати чутливість мікрофлори до препарату.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю дози та/або інтервал між застосуванням препарату можуть бути скориговані залежно від ступеня порушення функції нирок.

У разі ниркової недостатності зі швидкістю клубочкової фільтрації менше 55 мл/хв слід брати до уваги можливість кумуляції цефазоліну. Тому добову дозу слід відповідно знизити або інтервал між введеннями препарату подовжити для уникнення його токсичної дії.

Хоча цефазолін рідко є причиною порушення функції нирок, рекомендується оцінювати функцію нирок, особливо тяжкохворим пацієнтам, які отримують максимальні дози препарату, пацієнтам, які отримують супутню терапію іншими потенційно нефротоксичними препаратами (в т.ч. аміноглікозидами, сильнодіючими діуретиками).

Застосування високих доз цефазоліну пацієнтам з нирковою недостатністю може бути пов'язано з ризиком розвитку судом.

Пацієнтам геріатричної групи з нормальною функцією нирок корекція дози не потрібна.

Порушення згортання крові. Цефазолін може зрідка призводити до порушень згортання крові. Тому пацієнтам із захворюваннями, які можуть спричиняти кровотечі (наприклад, виразки травного тракту), пацієнтам з дефектами коагуляції (успадкованими: наприклад, гемофілія; набутими: наприклад, при тромбоцитопенії, пацієнтам із порушенням синтезу або недостатністю вітаміну К при парентеральному харчуванні, недоїданні, при хронічних захворюваннях

печінки, нирок або пацієнтам літнього віку), а також пацієнтам при тривалій антибіотикотерапії, пацієнтам після попередньої тривалої терапії антикоагулянтами необхідний регулярний контроль протромбінового часу (або міжнародного нормалізованого співвідношення). За наявності показань слід призначити екзогенний вітамін К (10 мг на тиждень).

Вплив на результати лабораторних досліджень. Під час лікування препаратом можуть відзначатися хибнопозитивні результати глюкозуричних тестів, що проводяться неферментними методами. Препарат не впливає на результати глюкозуричних тестів, що проводяться ферментними методами.

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

Інtrateкальне введення. Не рекомендується інtrateкальне введення цефазоліну. Були повідомлення про тяжкі токсичні реакції з боку центральної нервової системи, в тому числі судоми, при застосуванні саме такого шляху введення.

При тривалому лікуванні препаратом рекомендується регулярно контролювати картину крові, показники функціонального стану печінки та нирок.

Натрій. Кожний грам препарату Цефазолін-БХФЗ містить 2,2 ммоль (50,61 мг) натрію, що необхідно враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Для застосування придатні тільки прозорі свіжоприготовані розчини препарату. Розчин цефазоліну не можна змішувати в одній ємності з іншими антибіотиками.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

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

Застосування у період вагітності або годування груддю

Цефазолін проникає через плацентарний бар'єр. Дослідження на тваринах не показали прямої чи опосередкованої репродуктивної токсичності. Дані щодо застосування цефазоліну вагітним жінкам обмежені. Тому препарат протипоказаний у період вагітності.

Цефазолін проникає у грудне молоко в низьких концентраціях. При необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Спосіб застосування та дози

Перед початком терапії необхідно виключити наявність у пацієнта підвищеної чутливості до антибіотика, зробивши шкірну пробу.

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

Приготування розчинів для ін'єкцій та інфузій

Для внутрішньом'язового введення вміст флакона 500 мг (1000 мг) розчинити у 2-3 мл (4-5 мл) 0,9 % розчину натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій, ретельно струшуючи до повного розчинення. Вводити глибоко у верхній зовнішній квадрант великого сідничного м'яза. Для внутрішньовенного струминного введення разову дозу препарату розчинити у 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій та повільно вводити впродовж 3-5 хвилин.

При внутрішньовенному краплинному введенні 500 мг або 1000 мг препарату слід розводити у 50-100 мл води для ін'єкцій або 0,9 % розчину натрію хлориду, або в одному з наступних розчинів: 5 % розчин глюкози, 10 % розчин глюкози, 5 % розчин глюкози в розчині лактату натрію для інфузій, 0,9 % розчин натрію хлориду з 5 % розчином глюкози для внутрішньовенної інфузії, 0,45 % розчин натрію хлориду з 5 % розчином глюкози для внутрішньовенної інфузії, 5 % розчин лактату натрію або 10 % розчин інвертованого цукру у воді для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій з лактатом або без лактату; вводити слід впродовж 20-30 хвилин (швидкість введення – 60-80 крапель/хв). Під час розведення флакони енергійно струшувати до повного розчинення. Добові дози при внутрішньовенному введенні залишаються такими ж, як і для внутрішньом'язового введення.

Свіжоприготовлений розчин (333 мг/мл) жовтого кольору, прозорий, зберігає свою фізичну і хімічну стабільність впродовж 24 годин при кімнатній температурі.

Дозування

Середня добова доза для дорослих зазвичай становить 1000-4000 мг, максимальна добова доза – 6000 мг.

Тип інфекції	Разова доза	Частота
Інфекції, спричинені грампозитивними мікроорганізмами	250-500 мг	кожні 8 годин
Інфекції дихальних шляхів середньої тяжкості, спричинені пневмококами, та інфекції сечовидільних шляхів	1 г	кожні 12 годин
Інфекції, спричинені грамнегативними мікроорганізмами	500 мг – 1 г	кожні 6-8 годин
Інфекції, які загрожують життю (сепсис, ендокардит, перитоніт, деструктивна пневмонія, гострий гематогенний остеомієліт, ускладнені урологічні інфекції)	1-1,5 г	кожні 6-8 годин

Для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень у дорослих рекомендується вводити Цефазолін-БХФЗ внутрішньом'язово або внутрішньовенно:

- у дозі 1000 мг за 0,5-1 годину до початку хірургічного втручання;
- при тривалих операціях (2 години і більше) – додатково 500-1000 мг у процесі операції;
- після операції – у дозі 500-1000 мг 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.

У дорослих пацієнтів із порушенням функції нирок режим дозування слід 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 в 2 рази, інтервал між введеннями становить 12 годин;
- менше 10 мл/хв – призначають половину терапевтичної дози кожні 18-24 години.

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

Дітям віком від 1 місяця препарат призначати у дозі 25-50 мг/кг на добу (у тяжких випадках – до 100 мг/кг на добу), розподілений на 3-4 прийоми.

Максимальна добова доза для дітей – 100 мг/кг маси тіла.

У дітей з порушеннями функції нирок корекцію дози слід проводити залежно від кліренсу креатиніну.

При кліренсі креатиніну:

- 40-70 мл/хв – 60 % добової дози препарату, розподіленої для введення з інтервалом 12 годин;
- 20-40 мл/хв – 25 % добової дози, розподіленої для введення з інтервалом 12 годин;
- 5-20 мл/хв – 10 % середньої добової дози кожні 24 години.

Усі рекомендовані дози призначати після початкової ударної дози.

Тривалість лікування в середньому становить 7-10 днів.

Діти

Препарат не застосовувати дітям віком до 1 місяця та недоношеним дітям.

Передозування

Симптоми. Парентеральне введення високих доз цефалоспоринів може спричинити запаморочення, парестезії та головний біль. Можливий розвиток алергічних реакцій; можливі нейротоксичні явища, в т.ч. підвищена судомна готовність, генералізовані судоми, блювання і тахікардія, особливо у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. Можливі такі відхилення лабораторних

показників як підвищення рівня креатиніну, азоту сечовини крові, печінкових ферментів і білірубину, позитивний тест Кумбса, тромбоцитоз/тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія та подовження протромбінового часу.

Лікування. Припинити застосування препарату, за необхідності – провести протисудомну, десенсибілізуючу терапію. У випадку важкого передозування рекомендована підтримуюча терапія та моніторинг гематологічної, ниркової, печінкової функцій і системи коагуляції крові до стабілізації стану пацієнта. Специфічного антидоту не існує. Препарат виводиться з організму шляхом гемодіалізу; перитонеальний діаліз менш ефективний.

Побічні реакції

Травний тракт: нудота, блювання, анорексія, діарея, метеоризм, спазми/біль у животі; при тривалому застосуванні може розвинути дисбактеріоз. При тяжкій та постійній діареї необхідно розглянути можливість псевдомембранозного ентероколіту, що вимагає відміни цефазоліну та негайного лікування цього ускладнення. Застосування протиперистальтичних засобів протипоказано (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепатобіліарна система: транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ, рівня білірубину та/або лактатдегідрогенази та лужної фосфатази в плазмі крові, транзиторна холестатична жовтяниця, транзиторний гепатит.

Система крові та лімфатична система: нейтропенія, лейкопенія/лейкоцитоз, тромбоцитопенія/тромбоцитоз, еозинофілія, лімфопенія, базофілія, моноцитоз, гранулоцитоз/гранулоцитопенія, агранулоцитоз, зниження рівня гемоглобіну та/або гематокриту, анемія, в т.ч. апластична, гемолітична, панцитопенія, гіпопротромбінемія, подовження протромбінового часу, коагулопатії та геморагії, позитивна пряма та непряма реакція Кумбса.

Нервова система: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, слабкість, безсоння/сонливість, підвищена збудливість (нервозність), тривожні стани, нічні кошмари, вертиго, гіперактивність, парестезії, судоми (зазвичай при недоцільно високих дозах препарату на фоні ниркової дисфункції); припливи, порушення колірного зору, сплутаність свідомості, епілептогенна активність.

Імунна система: медикаментозна гарячка, дуже рідко – анафілактоїдні реакції/анафілаксія (в т.ч. анафілактичний шок, набряк гортані, ларингоспазм/бронхоспазм, падіння артеріального тиску, тахікардія, задишка, набряк язика, набряк обличчя, анальний свербіж, свербіж статевих органів), інтерстиціальна пневмонія/пневмоніт, сироваткоподібний синдром.

Шкіра та підшкірна клітковина: шкірний висип (екзантема), дерматити, гіперемія шкіри, кропив'янка, свербіж, еритема, мультиформна ексудативна еритема, локальне підвищення проникності кровоносних судин з розвитком ангіоневротичного набряку, в т.ч. суглобів, слизових оболонок, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), синдром Стівенса-Джонсона. Можливі пустульозні висипання.

Дихальна система: плевральний випіт, біль у грудях, задишка або дихальна недостатність, кашель, риніт.

Сечовидільна система: порушення функції нирок (транзиторні підвищення рівня азоту сечовини крові, протеїнурія, гіперкреатиніємія) без клінічних ознак ниркової недостатності. Рідко – інтерстиціальний нефрит, можливо з піурією, еозинофілурією, та інші прояви нефротоксичності (токсична нефропатія, папілонекроз, ниркова недостатність), зазвичай у пацієнтів, які одночасно отримували інші потенційно нефротоксичні препарати.

Дані досліджень на тваринах показали, що цефазолін – потенційно нефротоксичний препарат. Хоча нефротоксичність не була продемонстрована у людей, слід розглядати її можливість, особливо у пацієнтів, які отримують високі дози протягом тривалого періоду. Роль цефазоліну у розвитку інтерстиціального нефриту чи іншої нефропатії остаточно не встановлена.

Місцеві реакції: флебіт/тромбофлебіт у місці введення препарату (рідко), біль та/або індурація при внутрішньом'язовому введенні.

Побічні ефекти, пов'язані з біологічною дією препарату: тривалий прийом цефалоспоринів може призвести до надмірного росту стійких до препарату збудників, особливо *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* і *Candida*, що може стати причиною розвитку суперінфекцій, наприклад кандидозу (у т.ч. кандидомікозу шлунково-кишкового тракту, кандидозного стоматиту, кандидозу статевих органів, вагініту), аногенітального свербіжу.

Інші: блідість шкіри, артеріальна гіпертензія, артралгії, гіпоглікемія/гіперглікемія.

Термін придатності

Для препарату 3 роки.

Для препарату в комплекті з розчинником 3 роки з моменту виготовлення препарату.

Для води для ін'єкцій стерильної 4 роки.

Умови зберігання

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).