

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЦЕФАЗОЛІН-ДАРНИЦЯ
(CEFAZOLIN-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: cefazolin;

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

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Цефалоспорины першої генерації. Код АТС J01D B04.

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 та інших β -лактамних антибіотиків.

Спосіб застосування та дози.

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

Цефазолін вводять внутрішньом'язово та 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) розчиняють у 2-3 мл (4-5 мл) 0,9 % розчину натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій, ретельно струшуючи до повного розчинення. Вводять глибоко у верхній зовнішній квадрант великого сідничного м'яза.

Для внутрішньовенного струминного введення разову дозу препарату розчиняють у 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій та повільно вводять протягом 3-5 хвилин.

При внутрішньовенному краплинному введенні 500 мг або 1000 мг препарату розводять 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 у 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; введення здійснюють протягом 20-30 хв (швидкість введення – 60-80 крапель/хв). Під час розведення флакони енергійно струшують до повного розчинення. Добові дози при внутрішньовенному введенні залишаються такими ж, як і для внутрішньом'язового введення.

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-Дарниця 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.

В 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 встановлюють 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 – 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 призначають 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 проводять 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 призначають після початкової ударної дози.

Тривалість лікування у середньому становить 7-10 днів.

Побічні реакції.

Порушення з боку імунної системи: висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, дерматит, кропив'янка, медикаментозна гарячка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса—Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), еозинофілія, артралгія, сироваткова хвороба, бронхоспазм.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: повідомлялось про випадки лейкопенії, агранулоцитозу, нейтропенії; лімфопенія, гемолітична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія /тромбоцитоз, гіпопротромбінемія, зниження гематокриту, збільшення протромбінового часу, панцитопенія.

Шлунково-кишкові розлади: анорексія, нудота, блювання, біль у животі, діарея, метеоризм, симптоми псевдомембранозного коліту, які можуть з'явитися під час або після лікування, при тривалому застосуванні може розвинути дисбактеріоз, кандидомікоз шлунково-кишкового тракту (у тому числі кандидозний стоматит).

Розлади гепатобіліарної системи: у поодиноких випадках спостерігалось транзиторне підвищення рівня АЛТ, АСТ та лужної фосфатази, транзиторний гепатит і холестатична жовтяниця, гіпербілірубінемія.

Розлади з боку сечовидільної системи: порушення функції нирок (транзитові підвищення рівня азоту сечовини в крові, гіперкреатинемія) без клінічних ознак ниркової недостатності. Рідко повідомлялося про інтерстиціальний нефрит та інші порушення функції нирок (нефропатія, некроз сосочків нирки, ниркова недостатність).

Неврологічні розлади: головний біль, запаморочення, парестезії, тривожні стани, збудження, гіперактивність, судоми.

Реакції у місці введення: біль, ущільнення, набряк у місці ін'єкції, відзначали випадки розвитку флебіту при внутрішньовенному введенні.

Інші побічні ефекти: загальна слабкість, блідість шкіри, тахікардія, геморагії. У поодиноких випадках можлива поява аногенітального свербіжу, генітального кандидозу та вагініту. Позитивний тест Кумбса. При тривалому застосуванні може розвинути суперінфекція, спричинена стійкими до препарату збудниками.

Передозування.

Симптоми: запаморочення, парестезії та 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 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. Препарат виводиться з організму шляхом гемодіалізу; перитонеальний діаліз менш ефективний.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності.

При необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Діти.

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

Особливості застосування.

Перед початком кожного нового курсу лікування цефазоліном слід встановити, чи були у пацієнта в анамнезі реакції гіперчутливості до цефазоліну, цефалоспоринів, пеніцилінів, інших бета-лактамних антибіотиків, інших лікарських засобів.

Існує можливість перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами і цефалоспоринами. Повідомлялося про тяжкі реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію) на обидва препарати.

Антибіотики слід обережно призначати пацієнтам, в анамнезі яких були будь-які форми алергічних реакцій, особливо на лікарські засоби.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, не можна виключати можливість тяжких гострих алергічних реакцій, у тому числі анафілактичного шоку – навіть якщо у докладному анамнезі немає відповідних вказівок. При розвитку таких реакцій необхідно вводити адреналін (епінефрин), глюкокортикостероїди та проводити інші невідкладні заходи.

Цефалоспорини можуть абсорбуватись на поверхні мембран еритроцитів і взаємодіяти з антитілами, спрямованими проти препарату. Це може призводити до псевдопозитивного 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.

Лікування антибактеріальними препаратами, особливо при тяжких захворюваннях у людей літнього віку, а також у ослаблених пацієнтів, дітей, може призвести до виникнення антибіотик-асоційованої діареї, колітів, у тому числі псевдомембранозного коліту. Тому при виникненні діареї під час або після лікування цефазоліном необхідно виключити ці діагнози, у тому числі псевдомембранозний коліт. Застосування цефазоліну необхідно припинити у разі тяжкого та/або з домішками крові проносу та провести відповідну терапію. За відсутності необхідного лікування може розвинути токсичний мегаколон, перитоніт, шок.

Слід з обережністю призначати пацієнтам, які мають в анамнезі захворювання шлунково-кишкового тракту, особливо коліт. Тривале застосування антибактеріальних препаратів може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, грибків та розвитку суперінфекції, що потребує прийняття відповідних заходів.

При призначенні цефазоліну пацієнтам із порушеннями функції нирок добову дозу слід знизити для уникнення токсичної дії. Корекція дози для пацієнтів геріатричної групи з нормальною функцією нирок не потрібна.

Інtrateкальне введення препарату не рекомендується. Були повідомлення про тяжкі токсичні реакції з боку центральної нервової системи, у тому числі судоми при застосуванні саме такого шляху введення препарату, а також при перевищенні доз препарату на фоні ниркової дисфункції.

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

Пацієнтам із порушенням синтезу або недостатністю вітаміну К (наприклад, хронічні захворювання печінки, нирок, літній вік, недоїдання, тривала антибіотикотерапія), при тривалій терапії

антикоагулянтами, що передувала призначенню цефазоліну, слід контролювати протромбінний час.

Під час лікування препаратом можуть відзначатися псевдопозитивні результати глюкозуричних тестів, що проводяться неферментативними методами. Препарат не впливає на результати глюкозуричних тестів, що проводяться ферментативними методами.

Для використання придатні тільки прозорі свіжоприготовані розчини препарату. Розчин цефазоліну не можна змішувати в одному об'ємі з іншими антибіотиками.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні Цефазоліну-Дарниця з:

пробенецидом – уповільнюється екскреція цефазоліну, що сприяє його кумуляції, тривалому підвищенню концентрації препарату в сироватці крові;

антикоагулянтами – підвищується ризик кровотечі;

аміноглікозидами та петльовими діуретиками (фуросемід, кислота етакринова) – підвищується ризик нефротоксичності; порушується функція нирок внаслідок блокади каналцевої секреції цефазоліну, при цьому дозу препарату знижують і лікування проводять під контролем вмісту азоту сечовини і креатиніну в сироватці крові;

етанолом – можливі дисульфірамоподібні реакції.

Не слід застосовувати цефазолін разом з антибактеріальними препаратами, що мають *бактеріостатичний механізм дії* (тетрацикліни, сульфаніламід, еритроміцин, хлорамфенікол).

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

Може виникати перехресна реактивність між цефазоліном та препаратами пеніцилінової групи.

Подібно до інших антибіотиків, цефазолін може знижувати терапевтичний ефект *БЦЖ-вакцини, вакцини проти тифу*, тому така комбінація не рекомендується.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цефазолін – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик першого покоління для парентерального введення. Механізм антимікробної дії пов'язаний із пригніченням ферменту транспептидази, блокадою біосинтезу мукопептиду у клітинній стінці бактерії. Цефазолін – антибіотик широкого спектра дії, активний відносно багатьох грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. До препарату чутливі грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis* (стафілококи, резистентні до метициліну, також стійкі до цефазоліну), $\square$ -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 у 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 у крові триває 8-12 годин. Препарат добре проникає у тканини і рідини організму, проникає через запалену синовіальну оболонку у суглоби та у черевну порожнину. Цефазолін легко проникає крізь плацентарний бар'єр. Препарат у незначній кількості метаболізується у печінці та виділяється із жовчю. Значна частина введеної дози препарату (близько 60-90 %) екскретується у перші 6 годин, через 24 години – 70-95 % та виводиться у незміненому вигляді з сечею. Незначна кількість препарату може виділятися у 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.

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність. Препарат не бажано змішувати з іншими лікарськими засобами.

Розчин цефазоліну не слід змішувати з іншими антибіотиками в одному шприці або в одній інфузійній системі.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Приготовлені розчини зберігання не підлягають.

Упаковка.

По 0,5 г або 1 г порошку у флаконі; по 1, 5 або 40 флаконів в упаковці. По 1 флакону по 0,5 г порошку та 1 ампулі розчинника (Вода для ін'єкцій-Дарниця в ампулі по 5 мл) в упаковці. По 1 флакону по 1 г порошку та 1 ампулі розчинника (Вода для ін'єкцій-Дарниця в ампулі по 10 мл) в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.