

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.04.2017 № 478
Реєстраційне посвідчення
№ UA/6216/01/01,
UA/6216/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.10.2018 № 1920

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

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.

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

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Цефалоспорины першого покоління. Код АТХ J01D B04.

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 лікарського засобу 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 лікарського засобу), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheria*, *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 лікарського засобу.

Фармакокінетика.

При внутрішньом'язовому введенні лікарський засіб 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 лікарського засобу визначається одразу після введення і становить 185 мкг/мл.

Терапевтична концентрація у крові триває 8–12 годин. Лікарський засіб 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. Лікарський засіб у незначній кількості метаболізується у печінці та виділяється із жовчю. Значна частина введеної дози лікарського засобу (близько 60–90 %) екскретується у перші 6 годин, через 24 години – 70–95 % та виводиться у незміненому вигляді з сечею. Незначна кількість лікарського засобу може проникати 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекційно-запальні захворювання, 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.

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 лікарського засобу в сироватці крові;

антикоагулянтами (наприклад, варфарин, гепарин) – підвищується ризик кровотечі. Упродовж застосування цефазоліну з антикоагулянтами у високих дозах слід контролювати параметри коагуляції;

вітамін К: деякі цефалоспоринової групи, такі як цефазолін, можуть призвести до порушення метаболізму вітаміну К, особливо у випадках його дефіциту, що може потребувати додаткового введення вітаміну К;

аміноглікозидами та петльовими діуретиками (фуросемід, кислота етакринова), *іншими нефротоксичними лікарськими засобами* (у т.ч. *колістин, поліміксин В, ванкоміцин*) – підвищується ризик нефротоксичності; порушується функція нирок внаслідок блокади каналцевої секреції цефазоліну, при цьому дозу лікарського засобу слід зменшити і лікування проводити під контролем вмісту азоту сечовини і креатиніну в сироватці крові.

Супутнього лікування з нефротоксичними лікарськими засобами слід уникати;

етанолом – можливі дисульфірамоподібні реакції.

Не слід застосовувати цефазолін разом з антибактеріальними лікарськими засобами, 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 лікарськими засобами пеніцилінової групи.

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

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 годин між застосуванням останньої дози антибіотика і живої вакцини.

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.

Особливості застосування.

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

Гіперчутливість. Перед початком кожного нового курсу лікування цефазоліном слід встановити, чи були у пацієнта в анамнезі реакції гіперчутливості до цефазоліну, цефалоспоринів, пеніцилінів, інших β -лактамних антибіотиків, інших лікарських засобів. Існує можливість перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами і цефалоспоринами. Повідомлялося про тяжкі реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію) на обидва лікарські засоби.

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), глюкокортикоїди та проводити інші невідкладні заходи.

Цефалоспоринони можуть абсорбуватися на поверхні мембран еритроцитів і взаємодіяти з антитілами, спрямованими проти лікарського засобу. 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.

Антибіотикоасоційований коліт/надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. Лікування антибактеріальними лікарськими засобами, особливо при тяжких захворюваннях у людей літнього віку, а також в ослаблених пацієнтів, дітей може призвести до виникнення антибіотикоасоційованої діареї, колітів, у 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. 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 тяжкої та/або з домішками крові діареї та провести відповідну терапію. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід. У разі відсутності необхідного лікування може розвинутися токсичний мегаколон, перитоніт, шок.

Слід з обережністю призначати пацієнтам, які мають в анамнезі захворювання шлунково-кишкового тракту, особливо коліт. Тривале застосування антибактеріальних лікарських засобів може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів, грибків та розвитку суперінфекції, що потребує прийняття відповідних заходів, зокрема – періодично досліджувати чутливість мікрофлори до лікарського засобу.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю дози та/або інтервал між застосуванням лікарського засобу можуть бути скориговані залежно від ступеня порушення функції нирок. При призначенні цефазоліну пацієнтам із порушеннями

функції нирок добову дозу слід зменшити або подовжити інтервал між введеннями лікарського засобу для уникнення токсичної дії.

У разі ниркової недостатності зі швидкістю клубочкової фільтрації до 55 мл/хв слід прийняти до уваги можливість кумуляції цефазоліну. Хоча цефазолін рідко є причиною порушення функції нирок, рекомендується оцінювати функцію нирок, особливо тяжкохворим пацієнтам, які отримують максимальні дози лікарського засобу і пацієнтам, які отримують супутню терапію іншими потенційно нефротоксичними лікарськими засобами (в т.ч. аміноглікозидами, сильнодіючими діуретиками).

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

Корекція дози для пацієнтів геріатричної групи з нормальною функцією нирок не потрібна.

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

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

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 (наприклад, хронічні захворювання печінки, нирок, літній вік, недоїдання, тривала антибіотикотерапія), при тривалій терапії антикоагулянтами, що передувала призначенню цефазоліну, слід контролювати протромбіновий час. У разі наявності показань слід призначити екзогенний вітамін К (10 мг на тиждень).

Вплив на результати лабораторних досліджень. Під час лікування цефазоліном можуть відзначатися псевдопозитивні результати глюкозуричних тестів, що проводяться неферментативними методами. Лікарський засіб не впливає на результати глюкозуричних тестів, що проводяться ферментативними методами.

Натрій. Лікарський засіб містить натрій, що необхідно враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності.

При необхідності застосування цефазоліну годування груддю слід припинити.

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Цефазолін вводити внутрішньом'язово та внутрішньовенно (краплинно та струминно).

Цефазолін не можна вводити інtrateкально!

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 лікарського засобу розчинити у 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій та повільно вводити протягом 3–5 хвилин.

При внутрішньовенному краплинному введенні 500 мг або 1000 мг лікарського засобу 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 здійснювати протягом 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.

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.

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 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 – призначати половину терапевтичної дози кожні 18–24 години.

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

Дітям віком від 1 місяця лікарський засіб 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.

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

При кліренсі креатиніну:

- 40–70 мл/хв – 60 % добової дози лікарського засобу, 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 у середньому становить 7–10 днів.

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати дітям віком до 1 місяця та недоношеним дітям.

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 лікарського засобу, у разі необхідності – провести протисудомну, десенсибілізуючу терапію. У випадку тяжкого передозування рекомендована підтримуюча терапія та моніторинг гематологічної, ниркової, печінкової функцій і системи коагуляції крові до стабілізації стану пацієнта. Лікарський засіб виводиться з організму шляхом гемодіалізу; перитонеальний діаліз менш ефективний.

Побічні реакції.

З боку органів зору: порушення колірного зору.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель, риніт, біль у грудях, задишка, плевральний випіт, інтерстиціальна пневмонія, дихальна недостатність.

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: у поодиноких випадках спостерігалось транзиторне підвищення рівня АЛТ, АСТ та лужної фосфатази, транзиторний гепатит і холестатична жовтяниця, гіпербілірубінемія.

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

З боку нервової системи: загальна слабкість, головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, парестезії, безсоння/сонливість, гіперактивність, підвищена збудливість

(нервозність), тривожні стани, нічні кошмари, вертиго, припливи, сплутанність свідомості, епілептогенна активність, судоми.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, артеріальна гіпертензія.

З боку крові та лімфатичної системи: повідомлялось про випадки лейкопенії/лейкоцитозу, гранулоцитозу/гранулоцитопенії, агранулоцитозу, нейтропенії; лімфопенія, гемолітична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія/тромбоцитоз, гіпопротромбінемія, зниження гемоглобіну та/або гематокриту, збільшення протромбінового часу, коагулопатії та геморагії, панцитопенія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи медикаментозну гарячку, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, ексудативна мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), еозинофілія, артралгія, сироваткова хвороба, бронхоспазм.

Можливі реакції гіперчутливості до будь-якого компонента лікарської засобу, антибіотиків класу цефалоспоринів, пеніцилінів або інших β -лактамних антибіотиків (монобактами і карбапенемам) або до будь-якої допоміжної речовини, включаючи L-аргінін.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: блідість шкіри, геморагії, висипи на шкірі, свербіж, гіперемія шкіри, дерматит, кропив'янка, локальне підвищення проникності кровоносних судин з розвитком ангіоневротичного набряку, у т.ч. суглобів, слизових оболонок.

Загальні розлади та реакції у місці введення: біль, ущільнення, набряк у місці ін'єкції, відзначали випадки розвитку флебіту при внутрішньовенному введенні. У поодиноких випадках можлива поява аногенітального свербіжу, генітального кандидозу та вагініту. При тривалому застосуванні може розвинути суперінфекція, спричинена стійкими до лікарського засобу збудниками.

Лабораторні показники: гіпоглікемія/гіперглікемія. Позитивний тест Кумбса.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготовлені розчини зберігання не підлягають.

Несумісність.

Лікарський засіб не бажано змішувати з іншими лікарськими засобами.

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

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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



Бро- 01-00-000-19 12 2012