

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по применению лекарственного средства
ЦЕФАЗОЛИН-БЕЛМЕД

Торговое название: Цефазолин-Белмед.

Международное непатентованное название: Цефазолин (Cefazolin).

Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Описание: порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Очень гигроскопичен.

Состав: каждый флакон содержит: *действующее вещество:* цефазолина (в виде цефазолина натриевой соли) – 500 мг или 1000 мг.

Каждая ампула с растворителем содержит: вода для инъекций-Белмед - 2 мл или 5 мл.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Цефалоспорины первого поколения.

Код АТС: J01DB04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Полусинтетический антибиотик группы цефалоспоринов I поколения для парентерального применения. Имеет широкий спектр действия. Активность цефазолина и распространенность приобретенной устойчивости микроорганизмов к нему может зависеть от региона и активности использования данного антибиотика в клинической практике. В этой связи, желательно проводить уточнение спектра клинической противомикробной активности с учетом противомикробных руководств (стандартов).

Механизм действия

Механизм действия цефазолина основан на подавлении синтеза бактериальной клеточной стенки бактерии в фазе роста вследствие блокирования пенициллин-связывающих белков, таких как транспептидазы. Это приводит к бактерицидному эффекту.

Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

Эффективность цефазолина зависит, по существу, от продолжительности времени поддержания концентрации препарата выше минимальной ингибирующей концентрации для данного возбудителя.

Спектр активности:

Обычно чувствительные микроорганизмы:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Proteus mirabilis

Микроорганизмы, у которых возможно появление приобретенной резистентности:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus pneumoniae (с промежуточной устойчивостью к пенициллину)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Микроорганизмы с природной резистентностью:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus (метициллин-устойчивые)

Streptococcus pneumoniae (пенициллин-устойчивые)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis

Proteus vulgaris

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробные микроорганизмы:

Bacteroides fragilis

Прочие микроорганизмы:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella spp.

Mycoplasma spp.

Фармакокинетика

При приеме внутрь препарат разрушается в желудочно-кишечном тракте, поэтому цефазолин вводят только парентерально. После в/м введения быстро всасывается; около 90 % введенной дозы связывается с белками крови. Максимальная концентрация цефазолина в крови при в/м введении наблюдается через 1 ч после инъекции. При в/м введении в дозах 0,5 г или 1 г C_{max} составляет 37 и 64 мкг/мл, через 8 ч сывороточные концентрации составляют 3 и 7 мкг/мл, соответственно. При в/в введении в дозе 1 г C_{max} — 185 мкг/мл, концентрация в сыворотке через 8 ч — 4 мкг/мл. $T_{1/2}$ из крови — примерно 1,8 ч при в/в и 2 ч после в/м введения. Терапевтические концентрации сохраняются в плазме крови на протяжении 8-12 ч. Проникает в суставы, ткани сердечно-сосудистой системы, в брюшную полость, почки и мочевыводящие пути, плаценту, среднее ухо, дыхательные пути, кожу и мягкие ткани. Концентрация в ткани желчного пузыря и желчи значительно выше, чем в сыворотке крови. В синовиальной жидкости уровень цефазолина становится сравнимым с уровнем в сыворотке примерно через 4 ч после введения. Плохо проходит через ГЭБ.

Проходит через плацентарный барьер, обнаруживается в амниотической жидкости. Секретируется (в незначительных количествах) в грудное молоко. Объем распределения — 0,12 л/кг.

Не биотрансформируется. Выводится преимущественно почками в неизмененном виде: в течение первых 6 ч — примерно 60 %, через 24 ч — 70-80 %. После в/м введения в дозах 0,5 г и 1,0 г максимальная концентрация в моче составляет 2400 мкг/мл и 4000 мкг/мл, соответственно. Незначительное количество препарата выделяется с желчью. У пациентов с нарушениями функций почек $T_{1/2}$ лекарственного средства может увеличиваться от 20 до 40 ч. У пациентов с циррозом печени $T_{1/2}$ лекарственного средства значительно снижается.

Данные о фармакокинетике у пожилых людей и детей отсутствуют.

Показания к применению

Цефазолин показан для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами:

Инфекции дыхательных путей: вызванные *S. pneumonia*, *S. aureus* (в том числе штаммы, продуцирующие бета-лактамазу) и *S. pyogenes*.

Инъекционный бензатин пенициллин считается препаратом выбора в лечении и профилактике стрептококковой инфекции, в том числе профилактике ревматизма.

Цефазолин эффективен в ликвидации стрептококка из носоглотки, однако данные об эффективности цефазолина в последующей профилактике ревматизма отсутствуют.

Инфекции мочевыводящих путей: вызванные *E. coli*, *P. mirabilis*.

Инфекции кожи и ее структур: вызванные *S. aureus* (в том числе штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), *S. pyogenes* и другие штаммы стрептококков.

Инфекции желчных путей: вызванные *E. coli*, различные штаммы стрептококков, *P. mirabilis* и *S. aureus*.

Инфекции костей и суставов: вызванные *S. aureus*.

Генитальные инфекции (включая простатит, эпидидимит): вызванные *E. coli*, *P. mirabilis*.

Септицемия: вызванная *S. pneumonia*, *S. aureus* (в том числе штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), *P. mirabilis*, *E. coli*.

Эндокардит: вызванный *S. pyogenes* (в том числе штаммы, продуцирующие бета-лактамазы). Соответствующие исследования культуры и восприимчивости должны быть выполнены, чтобы определить чувствительность возбудителя к цефазолину.

Чтобы уменьшить развитие лекарственно-устойчивых бактерий и поддерживать эффективность цефазолина и других антибактериальных препаратов, цефазолин должен использоваться только для лечения или профилактики инфекций с доказанным или предполагаемым чувствительным микроорганизмом. Когда информация о культуре и восприимчивости доступна, должны быть рассмотрены условия для выбора или изменения антибактериальной терапии. В отсутствие таких данных, сведения местной эпидемиологии и восприимчивости могут способствовать эмпирическому выбору терапии.

Способ применения и дозы

Препарат вводят внутримышечно. Режим дозирования устанавливается индивидуально с учетом тяжести течения заболевания, вида возбудителя и его чувствительности к цефазолину.

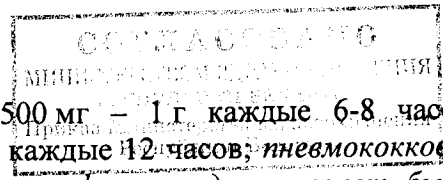
Взрослым и детям старше 12 лет (с массой тела ≥ 40 кг)

Дозировка зависит от чувствительности возбудителя и тяжести заболевания.

При инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, обычная доза составляет 1-2 г в сутки, которые вводят в два или три приема каждые 8 или 12 часов.

При инфекциях, вызванных менее чувствительными организмами, обычная доза составляет 3-4 г в день, которые вводят в три или четыре дозы каждые 6 или 8 часов.

Обычная доза для лечения инфекций легкой степени тяжести, вызванных чувствительными грамположительными кокками: 250 мг – 500 мг цефазолина каждые 8



часов; *инфекций средней тяжести и тяжелых*: 500 мг – 1 г каждые 6-8 часов; *неосложненных инфекций мочевыводящих путей*: 1 г каждые 12 часов; *пневмококковой пневмонии*: 500 мг каждые 12 часов. При *тяжелых инфекциях* доза может быть увеличена до 6 г в день, разделенных на 3 или 4 введения каждые 6 или 8 часов.

При *тяжелых, жизнеугрожающих инфекциях* (эндокардит, септицемия): 1-1,5 г каждые 6 часов. В редких случаях, доза может быть увеличена до 12 г/день.

В *кардиохирургии* профилактическое введение цефазолина может быть продолжено в течение от 48 часов до 3-5 дней после завершения операции, в зависимости от клинической ситуации. Следует учитывать официальные национальные рекомендации.

Дети в возрасте 1 месяца и старше (с массой тела менее 40 кг)

Инфекции, вызванные чувствительными организмами: 25-50 мг/кг массы тела в сутки. Разовые дозы рекомендуется вводить каждые 6, 8 или 12 часов. *Инфекции, вызванные менее чувствительными организмами, или в случае тяжелого течения*: до 100 мг/кг массы тела в сутки. Разовые дозы рекомендуется вводить каждые 6 или 8 часов.

Продолжительность лечения зависит от реакции возбудителя и клинической картины. Терапия должна продолжаться еще несколько дней после разрешения симптомов, до эрадикации возбудителя.

Недоношенные дети и новорожденные

Безопасность не установлена, применение не рекомендуется.

При назначении цефазолина *пациентам с нарушением функции почек* необходима коррекция режима дозирования. У взрослых дозу препарата снижают и увеличивают интервал между ее введениями. Все рекомендованные дозы применяются после первоначальной нагрузочной дозы, соответствующей тяжести инфекции. Далее рекомендуются следующие режимы дозирования цефазолина у взрослых пациентов с нарушением функции почек:

- *при клиренсе креатинина 55 мл/мин и более* можно вводить полную дозу;
- *при клиренсе креатинина 35-54 мл/мин* можно вводить полную дозу, но интервалы между введениями необходимо увеличить до 8 ч;
- *при клиренсе креатинина менее 11-34 мл/мин* вводят $\frac{1}{2}$ дозы с интервалом между введениями 12 ч;
- *при клиренсе креатинина 10 мл/мин и менее* вводят $\frac{1}{2}$ дозы с интервалом между введениями 18-24 ч.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, режим лечения зависит от условий диализа.

При нарушении функции почек у детей сначала вводится обычная разовая доза препарата, последующие дозы корректируют с учетом степени почечной недостаточности:

- *при клиренсе креатинина 70-40 мл/мин* препарат вводят в дозе, составляющей 60% от обычной суточной дозы, разделенной на 2 введения с интервалом 12 ч;
- *при клиренсе креатинина 40-20 мл/мин* препарат вводят в дозе, составляющей 25% от обычной суточной дозы, разделенной на 2 введения с интервалом 12 ч;
- *при клиренсе креатинина менее 5-20 мл/мин* препарат вводят в дозе, составляющей 10% от обычной суточной дозы, разделенной на 2 введения с интервалом 24 ч.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется при нормальной функции почек. Поскольку у пациентов пожилого возраста часто наблюдается снижение функций почек, применять с осторожностью, тщательно подбирая дозу, желательно под контролем функции почек.

Взрослые с нарушениями функции печени

Рекомендации по дозированию при нарушениях функции печени отсутствуют.

Приготовление раствора для внутримышечной инъекции

Для внутримышечного введения содержимое флакона 0,5 г препарата растворяют в 2 мл, 1 г – в 4 мл стерильной воды для инъекций, тщательно встряхивая до полного растворения. Полученный раствор вводят глубоко в мышцу.

Для применения пригодны только прозрачные свежеприготовленные растворы препарата.

Побочное действие

Со стороны иммунной системы: кожная сыпь, зуд, покраснение, дерматит, крапивница, гипертермия, ангионевротический отек, анафилактический шок, экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, ринит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эозинофилия, артралгия, сывороточная болезнь, бронхоспазм.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: гранулоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, нейтропения; лимфопения, лейкоцитоз, гранулоцитоз, моноцитоз, базофилия, нарушение коагуляции (свертывания) и, как следствие, кровотечения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения/тромбоцитоз, гипопротромбинемия, снижение гемоглобина и/или уровня гематокрита, анемия, увеличение протромбинового времени, панцитопения.

При длительном лечении: суперинфекция, вызванная устойчивыми к препарату возбудителями; кандидоз полости рта.

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: повышение уровня АЛТ и АСТ и щелочной фосфатазы, крайне редко – транзиторный гепатит и холестатическая желтуха, гипербилирубинемия.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек (повышение уровня азота мочевины в крови, гиперкреатининемия); в таких случаях дозу препарата снижают, и лечение проводят под контролем динамики этих показателей. Редко сообщалось об интерстициальном нефрите и других нарушениях функции почек (нефропатия, некроз сосочков почки, почечная недостаточность).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: плеврит, одышка или затрудненное дыхание, кашель.

Неврологические расстройства: головная боль, головокружение, парестезии, тревожные состояния, возбуждение, гиперактивность, судороги, кошмарные сновидения, бессонница, сонливость, нарушение цветового зрения, спутанность сознания и эпилептическая активность, приливы.

Реакции в месте введения: боль, уплотнение, отек в месте инъекции, отмечали случаи развития флебита при внутривенном введении, тромбофлебит.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: увеличение гамма-глутамил трансферазы, билирубина и/или лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, протеинурия, гипо- и гипергликемия, положительный тест Кумбса.

Другие побочные эффекты: общая слабость, боль в груди, бледность кожи, тахикардия, геморрагии. В редких случаях возможно появление аногенитального зуда, генитального кандидоза и вагинита.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к цефазолину, другим цефалоспорином; беременность. Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) на другие бета-лактамы антибиотики (пенициллины, карбапенемы и монобактамы) в анамнезе.

Препарат не назначают недоношенным детям и детям первого месяца жизни.

С осторожностью: почечная недостаточность, заболевания кишечника (в т.ч. колит в анамнезе).

Передозировка

Парентеральное введение необоснованно высоких доз препарата может вызвать головокружение, парестезии и головную боль. При передозировке цефазолином или его кумуляции у пациентов с хронической почечной недостаточностью могут возникать

нейротоксические явления, при этом отмечаются повышенная судорожная готовность, генерализованные клонико-тонические судороги, рвота, тахикардия.

Лечение: прекратить применение препарата, при необходимости – провести противосудорожную, десенсибилизирующую терапию. В случае тяжелой передозировки рекомендуется поддерживающая терапия и мониторинг гематологической, почечной, печеночной функций и системы свертывания крови до стабилизации состояния пациента. Препарат выводится из организма при гемодиализе; перитонеальный диализ менее эффективен.

Меры предосторожности

Пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, карбапенемы, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам, поэтому следует помнить о возможности развития перекрестных аллергических реакций.

С осторожностью следует использовать у пациентов с нетяжелой гиперчувствительностью к другим бета-лактамам антибиотикам, а также у пациентов с аллергической реактивностью (например, аллергический ринит или бронхиальная астма) в связи с повышенным риском серьезных реакций гиперчувствительности.

Во время лечения цефазолином возможно получение положительных (прямой и непрямой) проб Кумбса и ложноположительной реакции мочи на глюкозу. Препарат не влияет на результаты глюкозурических тестов, проведенных с помощью ферментных методов.

Антибиотик-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит.

При развитии тяжелой и упорной диареи на фоне терапии цефазолином следует принимать во внимание возможность возникновения антибиотик-ассоциированной диареи или псевдомембранозного колита. Это потенциально летальные осложнения терапии, поэтому введение цефазолина должно быть немедленно прекращено и начато соответствующее лечение. Для лечения диареи не допускается назначение препаратов, угнетающих перистальтику ЖКТ. Следует соблюдать осторожность при назначении цефазолина пациентам с заболеваниями ЖКТ в анамнезе (особенно колитом).

Почечная недостаточность.

У пациентов с нарушениями функции почек следует отрегулировать режим применения ЛС, учитывая степень нарушения функции почек. Функцию почек следует периодически мониторировать у пациентов из групп риска, которые получают цефазолин: тяжелобольные пациенты, которым цефазолин вводят в максимальных дозах, одновременное назначение цефазолина с нефротоксическими препаратами (аминогликозиды, петлевые диуретики).

У пациентов с почечной недостаточностью применение цефазолина может быть связано с судорогами.

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

Развитие микробной устойчивости.

Длительное применение цефазолина может спровоцировать селекцию цефазолин-резистентных штаммов микроорганизмов. Пациентов следует тщательно обследовать с целью своевременного выявления суперинфекции такими штаммами и проведения соответствующих лечебных мероприятий.

Нарушение свертываемости крови.

В исключительно редких случаях лечение цефазолином может привести к нарушениям свертываемости крови. К факторам риска относятся: дефицит витамина К или влияние других механизмов на свертываемость крови (парентеральное питание, недоедание, нарушение функции печени и почек, тромбоцитопения, вызванная лекарственными средствами, например, гепарином или пероральными антикоагулянтами), заболевания, ассоциированные с нарушениями свертывания (гемофилия), заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, при которых может возникнуть или усиливаться кровотечение, или пациенты, стабилизированные на антикоагулянтной терапии. У этих пациентов следует

контролировать протромбиновое время или МНО. При необходимости (пониженном содержании витамина К) следует дополнительно вводить витамин К (10 мг в неделю). Цефазолин нельзя вводить интратекально из-за возможности развития тяжелых токсических реакций со стороны центральной нервной системы, в том числе судорог.

Один флакон Цефазолин-Белмед 500 мг содержит 1,05 ммоль (24,1 мг) натрия. Один флакон Цефазолин-Белмед 1000 мг содержит 2,1 ммоль (48,2 мг) натрия. Это необходимо учитывать у людей, контролирующих потребление натрия (находящихся на диете с низким содержанием натрия).

Применение во время беременности и в период лактации. Безопасность применения цефазолина во время беременности не установлена. Цефазолин может быть назначен беременной женщине, только если польза от назначения лекарственного средства превышает возможный риск для плода.

Цефазолин проникает в материнское молоко в низких концентрациях и, следовательно, во время кормления грудью его можно применять с осторожностью только после оценки соотношения польза/риск. В случае развития у детей диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек грудное вскармливание необходимо прекратить. Следует иметь ввиду также возможность сенсibilизации.

Применение у детей. Препарат не назначают недоношенным детям и детям в возрасте до 1 месяца.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Цефазолин не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Тем не менее, существует вероятность развития побочных эффектов, которые могут повлиять на способность управлять транспортом и другими механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антикоагулянты

Цефалоспорины могут очень редко быть причиной кровотечений (см. раздел «Меры предосторожности»). В случае одновременного применения с пероральными антикоагулянтами (например, варфарин) или гепарином в высоких дозах рекомендуется контролировать параметры коагуляции.

Витамин К1

Некоторые цефалоспорины, такие как цефамандол, цефазолин и цефотетан могут вмешиваться в метаболизм витамина К1, особенно в случае дефицита витамина К1. Это может потребовать дополнительного введения витамина К1.

Пробенецид

Из-за его ингибирующего влияния на почечный диурез (канальцевую секрецию), применение пробенецида приводит к увеличению концентрации и времени удерживания цефазолина в крови.

Аминогликозиды/Диуретики

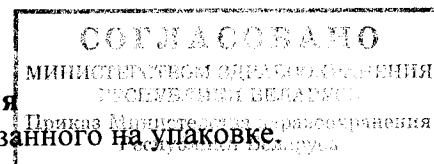
Нельзя исключить, что цефазолин усиливает действие нефротоксических аминогликозидов и быстродействующих диуретиков (например, фуросемида). Поэтому во время сопутствующей терапии этими препаратами рекомендуется контролировать функции почек.

Цефазолин несовместим с лекарственными средствами, содержащими амикацин, амобарбитал натрия, блеомицина сульфат, кальция глюцептат, кальция глюконат, циметидина гидрохлорид, колестиметат натрия, эритромицина глюцептат, канамицина сульфат, окситетрациклина гидрохлорид, пентобарбитала натрия, полимиксина В сульфат и тетрациклина гидрохлорид.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.



Срок годности лекарственного средства и растворителя

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 500 мг или 1000 мг во флаконы. Флаконы в комплекте с растворителем (вода для инъекций-Белмед в ампулах 2 мл или 5 мл) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку в следующем количестве: для дозировки 500 мг - 1 флакон и 1 ампула 2 мл растворителя или 5 флаконов и 5 ампул по 2 мл растворителя и перегородкой из картона или 5 флаконов и 5 ампул по 2 мл растворителя (растворитель в контурной ячейковой упаковке); для дозировки 1000 мг - 1 флакон и 1 ампула 5 мл растворителя или 5 флаконов и 5 ампул по 5 мл растворителя и перегородкой из картона или 5 флаконов и 5 ампул по 5 мл растворителя (растворитель в контурной ячейковой упаковке).

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

