



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (499) 578 02 30; (495) 698 15 74

28.11.2017 № 014-2949/17

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Цефазолин

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо ООО «Рузфарма» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Цефазолин (МНН: Цефазолин).

Приложение: на 14 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко



2188212

# "РУЗФАРМА"

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

Исх.: № 267

От: 16 ноября 2017 г.

## Информационное письмо

о новых данных по безопасности и изменении инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г» производства ООО «Рузфарма», Россия (регистрационное удостоверение ЛСР-009187/08 от 20.11.2008 г., дата внесения изменений в регистрационное удостоверение 28.09.2017 г.).

Уважаемые специалисты о области здравоохранения!

Компания ООО «Рузфарма», Россия выражает вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности лекарственного препарата «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г», производства ООО «Рузфарма», Россия, внесенных в Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата на основании решения МЗ РФ от 28.09.2017 № 20-3-4035486/ИД/ИЗМ о внесении изменений в регистрационные документы, содержащиеся в регистрационном досье.

Сведения о новых данных по безопасности, внесенных в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата «Цефазолин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г», представлены в таблице ниже.

Старая редакция	Новая редакция
<b>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА</b> <i>Фармакодинамика:</i> цефалоспориновый антибиотик I поколения для парентерального применения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Имеет широкий спектр действия, активен в отношении грамположительных <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (не продуцирующие и продуцирующие пеницилиназу); <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> и грамотрицательных <i>Neisseria meningitidis</i> ,	<b>Фармакологические свойства</b> <i>Фармакодинамика</i> Цефалоспориновый полусинтетический антибиотик I поколения для парентерального применения. Действует бактерицидно, блокируя пенициллин-связывающие белки (например, транспептидазы), нарушает синтез клеточной стенки микроорганизмов. Имеет широкий спектр действия. Распространенность приобретенной резистентности может иметь географические различия, а также изменяться с течением времени, необходимо учитывать местную информацию, особенно в случае лечения тяжелых инфекций.

*Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Treponema* spp., *Leptospira* spp. микроорганизмов. Активен в отношении *Haemophilus influenzae*, некоторых штаммов *Enterobacter* spp. и *Enterococcus* spp.

Неэффективен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, индолположительных штаммов *Proteus* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Serratia* spp., анаэробных микроорганизмов, метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus* spp.

**Фармакокинетика:** время достижения максимальной концентрации (ТС<sub>max</sub>) при внутримышечном (в/м) введении в дозе 1г составляет 1ч; максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) -64 мкг/мл; после внутривенного (в/в) введения ТС<sub>max</sub> в конце инфузии, после в/в введения 1г С<sub>max</sub> - 180 мкг/мл. Проникает в суставы, ткани сердечно-сосудистой

системы, в брюшную полость, почки и мочевыводящие пути, плаценту, среднее ухо, дыхательные пути, кожу и мягкие ткани. В небольших количествах

выделяется с грудным молоком. Концентрация в ткани желчного пузыря и желчи значительно выше, чем в сыворотке крови. При обструкции желчного пузыря концентрация в желчи меньше, чем в плазме. Объем распределения - 0,12 л/кг. Связь с белками плазмы - 85%. Период полувыведения (Т<sub>1/2</sub>) при в/м введении - 1,8 ч., при в/в

введении -2 ч. При нарушении функции почек Т<sub>1/2</sub> - 20-40 ч.

Выводится преимущественно почками в неизменном виде: в течение первых 6 ч - 60-90%, через 24 ч - 70-95%. С<sub>max</sub> в моче 4000 мкг/мл после в/м введения 1г.

## Микроорганизмы, чувствительные к цефазолину.

Грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus* (чувствительный к метициллину); *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheria*, *Bacillus anthracis*.

Грамотрицательные микроорганизмы: *Neisseria meningitides*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Treponema* spp., *Leptospira* spp.

## Микроорганизмы, умеренно чувствительные к цефазолину.

Грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*\*; *Staphylococcus haemolyticus*\*; *Staphylococcus hominis*\*; *Streptococcus pneumoniae*\* (умеренно чувствительный к пенициллинам);

Грамотрицательные аэробы: *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*\*\*; *Klebsiella oxytoca*\*\*\*, *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*.

## Микроорганизмы, обладающие природной устойчивостью к цефазолину.

Грамположительные аэробы: *Enterococcus* spp.; *Staphylococcus aureus* (устойчивый к метициллину); *Staphylococcus pneumoniae* (устойчивый к пенициллину).

Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter baumannii*; *Citrobacter freundii*; *Enterobacter* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis*; *Proteus vulgaris*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Serratia marcescens*; *Stenotrophomonas maltophilia*.

Анаэробы: *Bacteroides fragilis*.

Прочие микроорганизмы: *Chlamydia* spp.; *Chlamydophila* spp.; *Legionella* spp.; *Mycoplasma* spp.

Резистентность к пенициллину *Streptococcus pneumoniae* вследствие наличия перекрестной резистентности к цефалоспорином нечувствительны к цефалоспорином, включая цефазолин.

\* в некоторых регионах частота резистентности микроорганизмов может превышать 50%;

\*\* актуальные данные по распространенности резистентности отсутствуют, в исследованиях (давностью более 5лет) сообщалось о частоте резистентности микроорганизмов > 50%;

\*\*\* во внебольничных условиях распространенность резистентности не превышала 10%.

## **Фармакокинетика**

При пероральном приеме цефазолин не всасывается, поэтому препарат применяется только парентерально. После внутримышечного (в/м) введения цефазолин быстро всасывается из места инъекции, по сравнению с большинством других цефалоспоринов, концентрации препарата в плазме крови выше и сохраняется дольше. После в/м или внутривенного (в/в) введения 1,0 г



препарата его концентрация в плазме крови изменяется следующим образом:

Концентрации (мкг/мл) в плазме крови после внутримышечного введения							
Доза	30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	10 ч
1,0 г	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1	<4,1

Концентрации (мкг/мл) в плазме крови после внутривенного введения						
Доза	5 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	4 ч
1,0 г	188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Связь препарата с белками плазмы крови составляет 70 - 90%. Цефазолин хорошо проникает в различные органы и ткани, включая легкие, печень, кожу и мягкие ткани, суставы, сердце, брюшину, среднее ухо, миндалины, стенку желчного пузыря, аппендикс, а также в физиологические жидкости организма. Очень высокие концентрации препарата создаются в почках - после введения 1,0 г цефазолина его концентрация в моче достигает 4000 мкг/мл. В отсутствие обструкции желчевыводящих путей, через 90 - 120 минут после введения препарата, цефазолин обнаруживается в желчи в большей концентрации, чем в плазме крови. Следует учитывать, что у пациентов с нарушенной проходимостью желчевыводящих путей, концентрация препарата в желчи может быть значительно ниже плазменной. Препарат проникает через плацентарные барьер, обнаруживается в грудном молоке. Проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ) в незначительных количествах, на фоне воспаления мягкой мозговой оболочки концентрация препарата в СМЖ составляет 0 - 0,4 мкг/мл. Препарат проходит через капиллярные мембраны в костях и достигает бактерицидных концентраций как в здоровых, так и пораженных остеомиелитом костях. Концентрация препарата в суставной жидкости сопоставима с концентрацией в плазме крови. В терапевтических концентрациях обнаруживается в асцитической и плевральной жидкостях, воспалительном экссудате.

Цефазолин не метаболизируется в организме человека. Большая часть введенного препарата выводится с мочой за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в микробиологически активной форме. В течении первых 6 ч с момента введения с мочой выводится 60 - 90% препарата, в течение суток - 70 - 95% от введенной дозы. Небольшая часть препарата выводится из организма вместе с желчью. Период полувыведения у пациентов с нарушениями функции почек ( $T_{1/2}$ ) может удлиниться до 20 - 40 ч.

<p><b>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</b>  Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к цефазолину микроорганизмами: верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих и желчевыводящих путей, органов малого таза, кожи и мягких тканей, костей и суставов; эндокардит, сепсис, перитонит, средний отит, остеомиелит, мастит; раневые, ожоговые и послеоперационные инфекции; сифилис, гонорея.  Профилактика хирургических инфекций в пред- и послеоперационном периоде.</p>	<p><b>Показания к применению</b>  Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к цефазолину микроорганизмами:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• инфекции дыхательных путей;</li> <li>• инфекции мочевыводящих и половых путей;</li> <li>• инфекции желчевыводящих путей;</li> <li>• инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, включая остеомиелит;</li> <li>• бактериальный эндокардит, сепсис;</li> <li>• интраоперационная профилактика развития инфекций (профилактическое назначение цефазолина может снизить вероятность развития инфекции в послеоперационном периоде).</li> </ul> <p>Чувствительность антибиотиков <i>in vitro</i> меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности. При наличии возможности следует провести определение чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам. Терапия может быть начата эмпирически, до получения результатов теста на чувствительность к антибиотикам.</p>
<p><b>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</b>  Повышенная чувствительность к препаратам группы цефалоспоринов и другим бета-лактамым антибиотикам; беременность и период лактации; новорожденные (до 1 месяца).</p>	<p><b>Противопоказания</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• повышенная чувствительность к цефазолину,</li> <li>• наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности (например, анафилактоидных реакций) к цефалоспорином или любым другим бета-лактамым антибиотикам (пенициллины, монобактамы, карбапенемы);</li> <li>• период новорожденности до 1 месяца, в том числе недоношенные дети.</li> </ul> <p>При использовании раствора лидокаина в качестве растворителя – см. инструкцию по применению лидокаина.</p>
<p><b>С ОСТОРОЖНОСТЬЮ</b>  Почечная/печеночная недостаточность, псевдомембранозный энтероколит, детский возраст до 1 года.</p>	<p><b>С осторожностью</b>  Совместный прием других нефротоксичных препаратов, нетяжелые реакции повышенной чувствительности к пенициллинам в анамнезе. Хроническая почечная недостаточность, заболевания кишечника (в т.ч. колит в анамнезе), детский возраст с 1 до 12 месяцев.</p>
<p>Раздел отсутствует</p>	<p><b>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</b>  Цефазолин проникает через плаценту. Доклинические исследования препарата на животных не показали наличия прямой или непрямо репродуктивной токсичности. Тем не менее, так как данных по безопасности применения препарата недостаточно, назначение</p>

цефазолина при беременности допустимо только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Цефазолин выделяется в грудное молоко в крайне небольших количествах, при применении препарата в терапевтических дозах воздействие на новорожденного маловероятно. Если у находящегося на грудном вскармливании новорожденного развивается диарея или симптомы кандидоза, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенно (струйно и капельно), внутримышечно.

- Средняя суточная доза для взрослых - 1 г; кратность введения - 2 раза в сутки.

- Максимальная суточная доза - 6 г (в редких случаях - 12 г); кратность введения может быть увеличена до 3-4 раз в сутки.

- Средняя продолжительность лечения составляет 7 - 10 дней.

- Для профилактики послеоперационной инфекции - 1 г за 30 минут до операции, 0,5 - 1 г во время операции и по 0,5 - 1 г - каждые 6 - 8 ч в течение суток после операции.

- Больным с нарушениями функции почек требуется изменение режима дозирования, в соответствии со значениями клиренса креатинина (КК). При КК 55 мл/мин и более, или при содержании креатинина в плазме 1,5 мг % и менее, можно вводить полную дозу. При КК 54-35 мл/мин или при содержании креатинина в плазме 3 - 1,6 мг % - можно вводить полную дозу с интервалом между инъекциями 12 часов. При КК 34 - 11 мл/мин или содержанием креатинина в плазме 4,5 - 3,1 мг % - 1/2 средней дозы с интервалом 12 ч. Больным с КК 10 мл/мин и менее, или при содержании креатинина в плазме 4,6 мг % и более - 1/2 средней дозы каждые 18-24 ч. Все рекомендуемые дозы вводят после начальной дозы.

Средняя суточная доза для детей (старше 1 месяца) - 20-50 мг/кг; при тяжелом течении инфекции доза может быть увеличена до 100 мг/кг/сут. Кратность введения - 3-4 раза в сутки. У детей с нарушениями функции почек, коррекцию режима дозирования производят в зависимости от значений КК. При КК 70-40 мл/мин - 60% от средней

### Способ применения и дозы

Цефазолин предназначен только для парентерального введения - препарат следует вводить в/в (струйно или капельно) или глубоко в/м. Дозы препарата и продолжительность курса лечения устанавливаются индивидуально, с учетом тяжести течения и локализации инфекции, а также потенциальной чувствительности возбудителя.

Средняя суточная доза для взрослых - 1 - 4 г; кратность введения - 3 - 4 раза в сутки. Максимальная суточная доза - 6 г. Средняя продолжительность лечения составляет 7 - 10 дней.

В соответствии с принципами антибактериальной терапии курс лечения следует продолжать как минимум в течении 2 - 3 дней после разрешения лихорадки или до получения подтверждения эрадикации возбудителя.

### Применение препарата у взрослых

Вид инфекции	Разовая доза	Частота введения
Инфекции легкой степени тяжести, вызванные чувствительными грамположительными кокками	0,5 - 1,0 г	каждые 8 часов
Пневмококковая пневмония	0,5 г	каждые 12 часов
Острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей	1,0 г	каждые 12 часов
Инфекции средней или тяжелой степени тяжести	0,5-1,0 г	каждые 6 - 8 часов
Жизнеугрожающие инфекции (например, сепсис, бактериальный эндокардит)*	1,0 - 1,5 г	каждые 6 часов

\* В редких случаях применяются дозы до 12 г в сутки.

### Профилактика интраоперационных инфекций

За 30 мин - 1 ч до операции в/в или в/м следует ввести первоначальную дозу цефазолина - 1,0 г. При продолжительных операциях (2 ч и дольше) непосредственно во время операции дополнительно вводится 0,5 г - 1,0 г препарата. Дозы и время введения зависят от типа и продолжительности операции. В течение 24 ч после операции вводится по 0,5 г - 1,0 г препарата в/в или в/м с интервалом 6 - 8 ч. Если возможность развития инфекции представляет собой большую опасность для пациента (например, после операции на сердце



суточной дозы вводят через 12 ч. При КК 40-20 мл/мин - 25 % средней суточной дозы с интервалом 12 ч. Детям с КК 5 – 20 мл/мин - 10% средней суточной дозы каждые 24 ч. Все рекомендуемые дозы вводят после начальной дозы.

Приготовление растворов:

Для внутримышечного введения препарат растворяют в 4-5 мл воды для инъекций, 0,9% растворе хлорида натрия или 0,25 – 0,5% растворе прокаина.

Для внутривенного капельного введения препарат растворяют в 100 – 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% растворе декстрозы; инфузию проводят в течение 20 – 30 минут (скорость введения 60 – 80 капель в минуту).

Для внутривенного струйного введения разовую дозу препарата разводят в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят медленно в течение 3-5 минут.

Во время разведения флаконы энергично встряхивают до полного растворения.

или серьезной ортопедической операции, такой как полная замена сустава), рекомендуется продолжать введение препарата в течении 3 - 5 дней. Важно соблюдать указанные выше сроки, чтобы во время выполнения хирургического разреза в сыворотке крови и тканях уже присутствовали достаточные концентрации антибиотика. В случае повышенного риска развития анаэробной инфекции (например, после оперативного вмешательства на толстой кишке) рекомендуется дополнительное назначение препарата, активного против анаэробов.

Коррекция дозы у взрослых пациентов с нарушением функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин x 1,73 м <sup>2</sup> )	Концентрация креатинина (мг/100 мл)	Доза (% от начальной)	Интервалы между введениями
≥55	≤1,5	100%	коррекции не требуется
35-54	1,6 - 3,0	100%	8ч
11 - 34	3,1 - 4,5	50%	12ч
≤10	≥4,6	50%	18 - 24ч

Все рекомендуемые дозы вводят после начальной дозы, соответствующей показанию и тяжести инфекции. У пациентов, находящихся на гемодиализе, схема дозирования зависит от применяемого режима диализа.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется.

Применение у детей от 1 месяца до 18 лет

Для лечения большинства инфекций легкой и средней степени тяжести достаточной является суточная доза 25 - 50 мг/кг, разделенная на 3 - 4 введения.

В случае тяжелых инфекций суточная доза может быть увеличена до максимальной рекомендованной дозы – 100 мг/кг.

Безопасность применения препарата у новорожденных не установлена.

Коррекция дозы у детей с нарушением функции почек

Детям, у которых клиренс креатинина (КК) составляет 70 - 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, вводится 60% средней суточной дозы цефазолина через 12 ч.

Детям, у которых КК составляет 39 - 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> вводится 25% средней суточной дозы препарата через 12 ч.

При КК 19 - 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> назначается 10% средней суточной дозы цефазолина с интервалом в 24ч.

Все рекомендуемые дозы вводят после начальной дозы, соответствующей тяжести инфекции.

Приготовление раствора

Для внутримышечного введения 1 г растворяют в 4 мл воды для инъекций или 0,5% растворе лидокаина. Для внутривенного струйного

введения разовую дозу препарата разводят в 10 мл воды для инъекций, затем вводят медленно, в течение 3 - 5 мин. Для внутривенного капельного введения препарат разводят 50 - 100 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Во время разведения флаконы необходимо энергично встряхивать до полного растворения.

Дозы до 1 г можно вводить путем медленной внутривенной инъекции в течение 3 - 5 мин. Большие дозы препарата следует вводить путем внутривенной инфузии в течении 20 - 30 мин.

Максимальная разовая доза для внутримышечного введения составляет 1 г, препарат следует вводить только в крупные мышцы.

Раствор, содержащий лидокаин нельзя вводить внутривенно.

Для приготовления инфузионного раствора можно использовать следующие растворители:

- 0,9% раствор натрия хлорида;
- 5% раствор декстрозы или 5% раствор декстрозы с 0,9% раствором натрия хлорида;

Следует применять исключительно свежеприготовленные и прозрачные растворы. Возможная желтоватая окраска, появляющаяся после растворения порошка, не является указанием на какое-либо изменение свойств лекарственного препарата или на отличия в его терапевтической эффективности.

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции: гипертермия, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, бронхоспазм, эозинофилия, отек Квинке, артралгия, анафилактический шок, мультиформная эритема, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

Со стороны нервной системы: судороги.

Со стороны мочевыделительной системы: у больных с заболеваниями почек при лечении большими дозами (6г) - нарушение функции почек (в этих случаях дозу снижают и лечение проводят под контролем динамики содержания азота мочевины и креатинина в крови).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, редко - холестатическая желтуха, псевдомембранозный энтероколит, гепатит.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз,

### Побочное действие

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции представлены в соответствии с частотой их развития: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

#### Инфекции и паразитарные инвазии

*нечасто:* кандидоз полости рта (при долговременном применении);

*редко:* генитальный кандидоз, вагинит.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*редко:* лейкопения, гранулоцитопения, нейтропения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, гранулоцитоз, моноцитоз, лимфоцитоз, тромбоцитоз, лимфоцитопения, базофилия, эозинофилия. Как правило, данные нежелательные явления носят кратковременный характер и являются обратимыми;

*очень редко:* нарушения свертываемости крови и,



гемолитическая анемия.

Лабораторные показатели:  
положительная реакция Кумбса,  
повышение активности «печеночных»  
трансаминаз, гиперкреатининемия,  
увеличение протромбинового времени.

Местные реакции: при в/м введении –  
болезненность в месте введения, при в/в  
введении - флебит.

Прочие – дисбактериоз, суперинфекция,  
вызываемая устойчивыми к антибиотикам  
штаммами, кандидомикоз (в т.ч.  
кандидозный стоматит).

как следствие, повышенная кровоточивость,  
анемия, агранулоцитоз, апластическая анемия,  
панцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

*нечасто*: лихорадка, артралгия;

*очень редко*: анафилактический шок (развитие  
отека гортани с сужением просвета дыхательных  
путей, повышение частоты сердечных  
сокращений, одышка, падение артериального  
давления, отек языка, отек лица, анальный и/или  
генитальный зуд).

Нарушения со стороны обмена веществ и  
питания

*редко*: гипергликемия или гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы

*нечасто*: развитие судорог (у пациентов с  
нарушением функции почек при применении  
препарата в высоких дозах при несоблюдении  
режима дозирования);

*редко*: головокружение, недомогание, общая  
слабость, кошмарные сновидения, вертиго,  
гиперактивность, нервозность или тревожность,  
бессонница или сонливость, нарушение  
цветовосприятия, спутанность сознания,  
повышение судорожной активности головного  
мозга.

Нарушения со стороны сосудов

*редко*: «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы,  
органов грудной клетки и средостения

*редко*: плевральный выпот, боль в груди,  
бронхоспазм, одышка, кашель, развитие острого  
респираторного дистресс-синдрома, ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного  
тракта

*часто*: потеря аппетита, диарея, тошнота, рвота,  
боль в животе.

*очень редко*: развитие псевдомембранозного  
колита. Данное состояние требует немедленного  
начала лечения (см. также раздел «Особые  
указания»).

Нарушения со стороны печени и  
желчевыводящих путей

*редко*: преходящее повышение активности  
«печеночных» трансаминаз:  
аланинаминотрансферазы (АЛТ),  
аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной  
фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы,  
лактатдегидрогеназы, повышение концентрации  
билирубина в плазме крови, транзиторный  
гепатит, холестатическая желтуха

Нарушения со стороны кожи и подкожных  
тканей

*часто*: сыпь;

*нечасто*: эритема, экссудативная (полиморфная)

	<p>эритема, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек (отек Квинке);  <i>редко</i>: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).  <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u>  <i>редко</i>: интерстициальный нефрит, протеинурия, преходящее повышение концентрации мочевины в плазме крови (как правило, у пациентов, получающих терапию в сочетании с другими нефротоксическими препаратами), нефропатия неуточненная и другие проявления нефротоксичности.  <u>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</u>  <i>частота неизвестна</i>: ложноположительная реакция Кумбса, гиперкреатининемия, увеличение протромбинового времени, ложноположительная реакция мочи на глюкозу.  <u>Общие расстройства и реакции в месте введения</u>  <i>часто</i>: боль в месте инъекции после внутримышечного введения, иногда с развитием уплотнения;  <i>нечасто</i>: тромбоз и флебит – при внутривенном введении</p>
<p><b>ПЕРЕДОЗИРОВКА</b>  Симптомы: боль, воспалительные реакции и флебит в месте введения; головокружение, головная боль, парестезии, возможно развитие судорог (особенно у пациентов с заболеваниями почек).  Лабораторные показатели: повышенный уровень креатинина, азота мочевины крови, ферментов печени и билирубина; положительная реакция Кумбса; тромбоцитоз и тромбоцитопения, эозинофилия, лейкопения, а также увеличение протромбинового времени.  Лечение: немедленно прекратить введение препарата, тщательно контролировать жизненные функции организма и соответствующие лабораторные показатели; терапия – симптоматическая. В тяжелых случаях возможно проведение гемодиализа.  Перитонеальный диализ не эффективен.</p>	<p><b>Передозировка</b>  <i>Симптомы</i>: головная боль, вертиго, парестезии, ажитация, миоклония, судороги.  Лабораторные признаки: повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина, положительная реакция Кумбса, тромбоцитопения или тромбоцитоз, эозинофилия, лейкопения и увеличение протромбинового времени.  <i>Лечение</i>: в случае развития судорог цефазолин необходимо немедленно отменить, следует тщательно контролировать показатели жизнедеятельности, при необходимости проводить симптоматическую терапию, в случае развития судорог может потребоваться назначение противосудорожных препаратов. В случае тяжелой передозировки и неэффективности других методов лечения возможно проведение гемодиализа. Перитонеальный диализ не эффективен.</p>
<p><b>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ</b>  Не следует применять цефазолин вместе с антибактериальными препаратами,</p>	<p><b>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</b>  Цефазолин способен снижать эффективность пероральных контрацептивов. По этой причине следует применять дополнительные меры</p>

имеющими бактериостатический механизм действия (тетрациклины, сульфаниламиды, эритромицин, хлорамфеникол), поскольку исследования *in vitro* показали, что между ними существует антагонизм.

При одновременном применении цефазолина и "петлевых диуретиков" происходит блокада его канальцевой секреции.

При одновременном применении пероральных антикоагулянтов или высоких доз гепарина необходим контроль параметров свертываемости крови.

Аминогликозиды увеличивают риск поражения почек. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами (взаимная инактивация).

Препараты, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение, увеличивают концентрацию в крови и повышают риск развития токсических реакций.

контрацепции во время лечения препаратом.

Цефазолин не следует назначать совместно с другими антибактериальными препаратами, обладающими бактериостатическим действием (например, тетрациклины, сульфаниламиды, эритромицин, хлорамфеникол), так как в исследованиях *in vitro* был выявлен антагонизм между данными препаратами.

При совместном применении с цефазолином возможно усиление нефротоксических свойств других антибактериальных препаратов (например, аминогликозидов, колистина, полимиксина В), йод-содержащих контрастных препаратов, высоких доз метотрексата, некоторых противовирусных препаратов (например, ацикловир, фоскарнет), пентамидина, циклоспорина, такролимуса, платиносодержащих препаратов и диуретиков (например, фуросемида). При необходимости их совместного применения с цефазолином следует тщательно контролировать функцию почек.

При одновременном применении с «петлевыми» диуретиками (например, фуросемидом) происходит блокада канальцевой секреции цефазолина, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови. По этой причине следует избегать совместного применения данных препаратов.

При совместном назначении цефазолина и пробенецида снижается почечный клиренс цефазолина, что приводит к увеличению времени выведения препарата и повышению его плазменной концентрации.

В редких случаях цефалоспорины способны вызывать нарушения свертываемости крови. При необходимости совместного применения с пероральными антикоагулянтами, особенно в высоких дозах, следует контролировать показатели коагулограммы. Некоторые цефалоспориновые антибиотики, например, цефамандол, цефотетан и цефазолин, подавляя кишечную микрофлору, способны нарушать метаболизм витамина К, что снижает его образование в организме, особенно у пациентов с исходным дефицитом. Может потребоваться назначение препаратов витамина К.

При одновременном применении с препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов (например, нестероидными противовоспалительными препаратами) увеличивается риск развития кровотечений.

Цефазолин может вызывать дисульфирамоподобные реакции при одновременном применении с этанолом.

Цефазолин фармацевтически несовместим с



	<p>антибиотиками группы аминогликозидов (гентамицином, канамицином, амикацином и др.), тетрациклинов (окситетрацилин, тетрацилин и др.), колистиметатом натрия, полимиксином В, эритромицином (в виде глюкогептонатовой соли), барбитуровыми производными (амобарбитал, пентобарбитал), блеомицином, солями кальция (кальция глюкогептонатом, кальция глюконатом), циметидином, аскорбиновой кислотой.</p>
<p><b>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</b></p> <p>Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, карбапенемы, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам (особенно у пациентов с аллергическими заболеваниями).</p> <p>Во время лечения цефазолином возможно получение положительных прямой и непрямой проб Кумбса, а также ложноположительной реакции мочи на сахар.</p> <p>При назначении препарата возможно обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенно колита. При наличии тяжелой стойкой диареи необходимо учитывать вероятность развития псевдомембранозного колита, связанного с применением антибиотика. В этом случае немедленно прекращают лечение цефазолином и назначают соответствующее лечение (применение препаратов, влияющих на перистальтику, противопоказано).</p> <p>Безопасность применения у недоношенных детей и детей первого года жизни не установлена.</p>	<p><b>Особые указания</b></p> <p><u>Реакции гиперчувствительности</u></p> <p>До начала применения цефазолина следует собрать аллергологический анамнез пациента. Вследствие возможности развития перекрестной гиперчувствительности между цефалоспоридами и другими бета-лактамами антибиотиками. На фоне терапии цефазолином было описано развитие тяжелых, в том числе фатальных, аллергических реакций. В случае развития тяжелой реакции гиперчувствительности необходима отмена цефазолина, назначение соответствующей симптоматической терапии. Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми реакциями повышенной чувствительности к цефалоспоридам или любым другим бета-лактамам антибиотикам в анамнезе. Необходимо особенно внимательное наблюдение за пациентами со склонностью к аллергическим реакциям (аллергический ринит, бронхиальная астма), так как на фоне наличия подобных состояний риск реакций гиперчувствительности возрастает.</p> <p><u>Диарея, ассоциированная с применением антибактериальных препаратов</u></p> <p>Развитие тяжелой и персистирующей диареи во время лечения и в первые недели после завершения терапии может быть проявлением <i>Clostridium difficile</i> ассоциированной диареи – псевдомембранозного колита. Так как данное состояние является жизнеугрожающим, цефазолин следует немедленно отменить и назначить специфическую антибактериальную терапию (например, ванкомицин или метронидазол). Показано проведение симптоматической поддерживающей терапии, включая коррекцию водно-электролитного баланса, алиментарных нарушений. Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника противопоказано. В особенно тяжелых случаях, при резистентности инфекции к проводимой антибактериальной терапии, может потребоваться выполнение колэктомии. Следует уделить особое внимание тщательному сбору анамнеза пациента, так как описаны</p>

случаи развития псевдомембранозного колита в течение двух месяцев с момента проведения антибактериальной терапии.

#### Нарушение функции почек

Вследствие кумуляции препарата в организме, у пациентов со сниженной функцией почек дозу препарата следует подбирать в соответствии с выраженностью почечной недостаточности (см. также раздел «Способ применения и дозы»). Хотя применение цефазолина редко вызывает нарушение функции почек и развитие почечной недостаточности, рекомендуется оценивать функцию почек на фоне применения препарата, особенно у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, при применении высоких доз препарата и/или других нефротоксических препаратов (например, аминогликозидов, петлевых диуретиков).

#### Развитие бактериальной резистентности и суперинфекций

Долговременное применение цефазолина может спровоцировать появление резистентных штаммов бактерий. Следует тщательно контролировать состояние пациентов на предмет возможности развития суперинфекции и предпринимать соответствующие меры в случае её развития.

#### Снижение свертываемости крови и кровотечения

В редких случаях на фоне применения цефазолина возможно снижение свертываемости крови. Факторы риска включают дефицит витамина К, парентеральное питание, дефицит питания, почечная и/или печеночная недостаточность, тромбоцитопения, терапию антикоагулянтами. Кроме того, такие заболевания, как гемофилия, изъязвление слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки могут стать причиной развития или усиления выраженности кровотечения. Следовательно, необходимо контролировать показатели коагулограммы у пациентов с известным наличием данных заболеваний. В случае, если выявляется снижение свертываемости крови следует назначить терапию витамином К (10 мг/неделя).

#### Применение препарата у детей

Цефазолин не следует назначать недоношенным и новорожденным детям в течение 1 месяца жизни, так как на сегодняшний день данных, свидетельствующих о безопасности его применения в данной популяции пациентов, не представлено.

#### Содержание натрия

1 г цефазолина содержит примерно 48 мг натрия, что следует учитывать при назначении препарата