

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «22» января 2021 г.
№ N035931

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Зинацеф®**

Торговое название
Зинацеф®

Международное непатентованное название
Цефуроксим

Лекарственная форма
Порошок для приготовления раствора для инъекций, 750 мг

Состав
Один флакон содержит
активное вещество – цефуроксим натрия 789 мг, эквивалентно
цефуроксиму 750 мг.

Описание
Порошок от белого до кремового цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Антибактериальные препараты для системного использования. Бета-
лактамы антибактериальные прочие. Цефалоспорины второго
поколения. Цефуроксим.
Код АТХ J01DC02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После внутримышечной инъекции цефуроксима средние пиковые концентрации в сыворотке 27-35 мкг/мл для дозы 750 мг достигаются в течение 30-60 минут после введения. После внутривенного введения 750 мг концентрации в сыворотке составляют примерно 50 мкг/мл через 15 минут. АUC и C_{max} увеличиваются линейно с увеличением дозы в пределах диапазона одной дозы от 250 до 1000 мг после внутримышечного и

внутривенного введения. Нет данных о накоплении цефуроксима в сыворотке у здоровых добровольцев после повторного внутривенного введения доз 1500 мг каждые 8 часов.

Распределение

Связь с белками плазмы составляет от 33 % до 50 % (в зависимости от метода измерения). Средний объем распределения находится в диапазоне от 9,3 до 15,8 л/1,73 м² после внутримышечного или внутривенного введения дозы от 250 до 1000 мг. Концентрации цефуроксима, превышающие минимальные уровни подавления распространенных патогенных микроорганизмов, могут быть достигнуты в миндалинах, тканях носовых пазух, слизистой оболочке бронхов, костях, плевральной жидкости, суставной жидкости, синовиальной жидкости, интерстициальной жидкости, желчи, мокроте и водянистой влаге глаз.

Цефуроксим проникает через гематоэнцефалический барьер при воспалении менингеальных оболочек.

Метаболизм

Цефуроксим не подвергается метаболизму.

Выведение

Цефуроксим выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения цефуроксима после парентерального введения составляет приблизительно 70 минут.

В течение 24 часов после парентерального введения цефуроксим практически полностью (85-90 %) выводится с мочой в неизменном виде, причем большая часть препарата – в течение первых 6 часов.

Средний почечный клиренс находится в диапазоне от 114 до 170 мл/мин/1,73 м² после внутримышечного или внутривенного введения дозы от 250 до 1000 мг.

При конкурентном назначении пробенецида выведение цефуроксима замедляется, что приводит к повышению его уровня в сыворотке плазмы.

Особые группы пациентов

У новорожденных в первые недели жизни период полувыведения цефуроксима может быть в 3-5 раз продолжительнее, чем у взрослых.

Однако у младенцев старшего возраста (в возрасте > 3 недель) и у детей период полувыведения, составляющий 60 - 90 минут, аналогичен периоду, наблюдаемому у взрослых.

Пациентам с выраженным нарушением функции почек (т.е. клиренс креатинина <20 мл/мин) рекомендуется снижать дозировку цефуроксима, чтобы компенсировать его более медленное выведение.

Цефуроксим эффективно выводится с помощью гемодиализа и перитонеального диализа.

Фармакодинамика

Зинацеф® относится к цефалоспориновым антибиотикам II поколения. Зинацеф® обладает бактерицидной активностью в отношении широкого спектра возбудителей, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу.

Зинацеф® активен в отношении ампициллин- и амоксициллинустойчивых штаммов.

Бактерицидное действие препарата Зинацеф® связано с подавлением синтеза клеточной стенки бактерий в результате связывания с основными белками-мишенями.

Распространенность приобретенной резистентности зависит от географического месторасположения и времени, и для некоторых видов может быть очень высокой. Рекомендуется обращаться к местным сведениям о резистентности штаммов, особенно в случае лечения тяжелых инфекций.

Зинацеф® активен в отношении следующих микроорганизмов:

(*) была продемонстрирована клиническая эффективность в ходе клинических исследований
Большинство чувствительных штаммов
<u>Грам-положительные аэробы:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ¹ (восприимчивые к метициллину штаммы)* Коагулазонегативные стафилококки (восприимчивые к метициллину) <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Beta-hemolytic streptococci</i>
<u>Грам-отрицательные аэробы:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> включая ампициллин-резистентные штаммы* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria gonorrhoea</i> * включая штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Shigella spp.</i>
<u>Грам-положительные анаэробы:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Спирохеты:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> *
Микроорганизмы с возможной резистентностью
<u>Грам-положительные аэробы:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Viridans group streptococcus</i>
<u>Грам-отрицательные аэробы:</u> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Citrobacter spp.</i> не включая <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> не включая <i>E. aerogenes</i> и <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella spp.</i> включая <i>K. pneumoniae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> не включая <i>P. penneri</i> и <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>
<u>Грам-положительные анаэробы:</u> <i>Clostridium spp.</i> не включая <i>C. difficile</i>

¹ Все метициллин-устойчивые бактерии *S.aureus* устойчивы к цефуроксиму.

<u>Грам-отрицательные анаэробы:</u> <i>Bacteroides spp.</i> не включая <i>B. fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i>
Резистентные микроорганизмы
<u>Грам-положительные аэробы:</u> <i>Enterococcus spp.</i> включая <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Грам-отрицательные аэробы:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas spp.</i> включая <i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Грам-положительные анаэробы:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Грам-отрицательные анаэробы:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Другие:</u> <i>Chlamydia species</i> <i>Mycoplasma species</i> <i>Legionella species</i>

Показания к применению

Зинацеф® показан для лечения перечисленных ниже инфекций у взрослых и детей, в том числе у новорожденных:

- Внебольничная пневмония
- Обострение хронического бронхита
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
- Инфекции мягких тканей: воспаление подкожно-жировой клетчатки (целлюлит), рожистое воспаление и раневые инфекции
- Внутрибрюшные инфекции
- Профилактика инфекционных осложнений при операциях на желудочно-кишечном тракте (включая пищевод), при ортопедических операциях, операциях на сердце, сосудах и гинекологических операциях (включая кесарево сечение).

При лечении и профилактике инфекций, где есть вероятность наличия анаэробных организмов, следует вводить цефуроксим с дополнительными соответствующими антибактериальными средствами.

В большинстве случаев препарат Зинацеф® используется в качестве монотерапии, но также может применяться в сочетании с

аминогликозидными антибиотиками или же в комбинации с метронидазолом, особенно для профилактики инфекций при операциях на толстой кишке и в гинекологии.

При необходимости препарат Зинацеф® может применяться для ступенчатой терапии до перехода на пероральный прием препарата Зиннат® в виде суспензии или таблеток при терапии пневмонии и обострения хронического бронхита.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для внутримышечного или внутривенного введения. В одну область внутримышечной инъекции вводить за 1 раз не более 750 мг.

Дозировка

Взрослые и дети весом ≥ 40 кг

Показание	Дозировка
Внебольничная пневмония и обострение хронического бронхита	750 мг каждые 8 часов (внутривенно или внутримышечно)
Инфекции мягких тканей: целлюлит, рожистое воспаление и раневые инфекции.	
Внутрибрюшные инфекции	
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит	1,5 г каждые 8 часов (внутривенно или внутримышечно)
Тяжелые инфекции	750 мг каждые 6 часов (внутривенно) 1,5 г каждые 8 часов (внутривенно)
Профилактика при операциях на желудочно-кишечном тракте, гинекологических операциях (включая кесарево сечение) и ортопедических операциях.	1,5 г с индукцией анестезии. Можно дополнить двумя дозами по 750 мг (внутримышечно) через 8 часов и 16 часов
Профилактика при сердечно-сосудистых операциях и операциях на пищеводе	1,5 г с индукцией анестезии с последующим внутримышечным введением 750 мг каждые 8 часов в течение следующих 24 часов

Дети весом < 40 кг

	Младенцы и дети старше 3 недель и дети весом < 40 кг	Младенцы (с рождения до 3-х недель)
Внебольничная пневмония	От 30 до 100 мг/кг/день (внутривенно), вводимые в виде 3 или 4 разделенных доз; доза 60 мг/кг/день подходит для большинства инфекций	От 30 до 100 мг/кг/день (внутривенно), вводимые в виде 2 или 3 разделенных доз
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит		
Инфекции мягких тканей: целлюлит, рожистое воспаление и раневые инфекции		
Внутрибрюшные инфекции		

Нарушение функции почек

Цефуроксим выводится из организма в основном через почки. Следовательно, пациентам с выраженным нарушением функции почек рекомендуется снизить дозировку препарата Зинацеф, чтобы компенсировать его более медленное выведение.

Клиренс креатинина	T _{1/2} (ч)	Доза (мг)
> 20 мл/мин/1,73 м ²	1,7-2,6	Нет необходимости снижать стандартную дозу препарата (750 мг-1,5 г 3 раза в сутки)
10-20 мл/мин/1,73 м ²	4,3-6,5	750 мг два раза в день
< 10 мл/мин/1,73 м ²	14,8-22,3	750 мг один раз в день
Пациенты, находящиеся на гемодиализе	3,75	В конце каждого сеанса диализа необходимо вводить внутривенно или внутримышечно дополнительную дозу, равную 750 мг; дополнительно к парентеральному введению цефуроксима натрия можно добавлять к раствору для перитонеального диализа (обычно 250 мг на каждые 2 л раствора для диализа).
Пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся в отделении интенсивной терапии на непрерывном артериовенозном гемодиализе (CAVH) или на высокоскоростной гемофильтрации (HF)	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 мг два раза в день; если используется гемофильтрация с низкой скоростью, то применяются дозы, рекомендованные для пациентов с нарушением функции почек

Инструкция по приготовлению раствора для инъекций

Для внутримышечного введения

Добавить 3 мл воды для инъекций во флакон, содержащий 750 мг препарата Зинацеф®. Осторожно встряхнуть до образования непрозрачной суспензии.

Для внутривенного введения

Добавить 6 мл воды для инъекций во флакон, содержащий 750 мг препарата Зинацеф®.

Побочные действия

Побочные реакции случаются очень редко и имеют преходящий характер. Нежелательные реакции различаются по частоте согласно следующей классификации: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100 - < 1/10$, нечасто $\geq 1/1000 - < 1/100$, редко $\geq 1/10000 - < 1/1000$, очень редко $< 1/10000$.

Часто

- нейтропения, эозинофилия
- транзиторное повышение печеночных ферментов
- реакции в месте инъекции (боль, тромбоз)

Боль после внутримышечного введения чаще возникает при введении высоких доз, тем не менее, это не должно служить причиной для отмены лечения.

Нечасто

- лейкопения, снижение концентрации гемоглобина, ложноположительный тест Кумбса
- кожная сыпь, крапивница, зуд
- расстройство желудочно-кишечного тракта
- транзиторное повышение уровня билирубина (особенно у пациентов с предшествующей патологией печени)

Редко

- повышенный рост грибов рода *Candida*
- тромбоцитопения
- лихорадка лекарственной этиологии

Очень редко

- гемолитическая анемия

Цефалоспорины относятся к классу антибиотиков, которые адсорбируются на поверхности мембран эритроцитов и взаимодействуют с антителами, направленными на данную лекарственную субстанцию, что может привести к ложноположительной реакции Кумбса либо гемолитической анемии.

- кишечинальный нефрит
- анафилаксия
- кожный васкулит
- псевдомембранозный колит
- экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз

- повышение уровня креатинина, азота мочевины и снижение клиренса креатинина

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному компоненту препарата или другим цефалоспориновым антибиотикам
- пациенты с известной гиперчувствительностью к цефалоспориновым антибиотикам
- тяжелая гиперчувствительность (например, анафилактическая реакция) к любому другому типу бета-лактамовых антибактериальных веществ (пенициллины, монобактамы и карбапенемы)

Лекарственные взаимодействия

Как и другие антибиотики, препарат Зинацеф® может влиять на кишечную флору, приводя к снижению резорбции эстрогенов и снижению эффективности оральных контрацептивов.

Препарат Зинацеф® не влияет на тесты по определению глюкозурии, основанные на ферментных методах.

Было выявлено незначительное влияние на снижение показателей методов Бенедикта, Фехлинга и Клинитеста, тем не менее, ложноположительных реакций не наблюдалось.

В случае определения уровня глюкозы в крови с использованием гексокиназы или глюкозооксидазы, пациенты должны сообщить о том, что они применяют цефуросим.

Зинацеф® не влияет количественное определение креатинина при помощи алкалина пикрата.

Цефуросим выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Одновременное применение с пробенецидом не рекомендовано. Одновременный прием с пробенецидом продлевает выведение антибиотика и повышает пиковый уровень в сыворотке.

Совместимость растворов

Раствор препарата Зинацеф® (5 мг/мл) в 5 % или 10 % растворе ксилитола может храниться до 24 часов при температуре не выше 25 °С. Зинацеф® совместим с водными растворами, содержащими до 1 % лидокаина гидрохлорида. Препарат Зинацеф® совместим с наиболее широко применяемыми инфузионными растворами. При смешивании со следующими растворами препарат стабилен до 24 часов при комнатной температуре:

- 0.9 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы для инъекций;
- 0.18 % раствор натрия хлорида и 4 % раствор декстрозы для инъекций;
- 5 % раствор декстрозы и 0.9 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы и 0.45 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы и 0.225 % раствор натрия хлорида;
- 10 % раствор декстрозы для инъекций;

- раствор Рингера;
- раствор Рингера лактат;
- М/б натрия лактата раствор
- раствор Хартмана.

Стабильность препарата Зинацеф® в 0.9 % растворе натрия хлорида и в 5 % растворе декстрозы не нарушается в присутствии гидрокортизона натрия фосфата.

Со следующими растворами препарат Зинацеф® совместим и стабилен в течение 24 часов при комнатной температуре:

- гепарин (10 ЕД/мл и 50 ЕД/мл) в 0.9 % растворе натрия хлорида;
- хлорид калия (10 мЭк/л и 40 мЭк/л) в 0.9 % растворе натрия хлорида.

Особые указания

Сообщалось о серьезных, а иногда и смертельных реакциях гиперчувствительности при применении цефуроксима, как и в случае использования других бета-лактамовых антибиотиков.

В случае тяжелых реакций гиперчувствительности лечение цефуроксимом должно быть немедленно прекращено, и предприняты соответствующие меры.

Перед началом лечения должно быть установлено, имеет ли пациент в анамнезе реакции гиперчувствительности на цефуроксим, на другие цефалоспорины или любые бета-лактамовые антибиотики. С осторожностью следует назначать препарат пациентам с анафилактической реакцией на пенициллины и другие бета-лактамовые антибиотики в анамнезе.

При одновременном приеме с аминогликозидами и диуретиками повышается риск возникновения нефротоксических эффектов, поэтому необходимо контролировать функцию почек при применении такой комбинации препаратов, особенно у пациентов пожилого возраста, пациентов с заболеваниями почек и у пациентов, получающих препарат в высокой дозе.

Как и в случае использования других антибиотиков, при применении цефуроксима возможный избыточный рост грибов рода *Candida*. Длительное использование препарата может привести к росту нечувствительных штаммов (*Enterococci*, *Clostridium difficile*), что может потребовать прекращения лечения.

При лечении менингита препаратом Зинацеф® у некоторых детей отмечалось снижение слуха легкой и средней степени тяжести, при этом в цереброспинальной жидкости определялись положительные культуры *Haemophilus influenzae* через 18-36 часов терапии. Подобные явления отмечались также при применении других антибиотиков, но их клиническое значение неизвестно.

Псевдомембранозный колит наблюдается при использовании широкого спектра антибиотиков, степень тяжести которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Следовательно, очень важно иметь в виду возможность его возникновения у пациентов с тяжелой диареей, возникшей

во время или после курса лечения антибиотиками. Если у пациента наблюдается продолжительная или значительная диарея, спазмы в области живота, лечение должно быть отменено немедленно и пациент должен быть направлен на дальнейшее обследование.

Внутрибрюшные инфекции

Из-за спектра действия цефуроксима он не подходит для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными неферментирующими бактериями.

Влияние на диагностические тесты

Развитие положительного результата теста Кумбса', связанного с использованием цефуроксима, может помешать проведению перекрестной пробы на совместимость крови.

Может наблюдаться небольшое взаимовлияние методов определения редуцирующих сахаров (Бенедикта, Фелинга, Клинитеста). Тем не менее, это не должно привести к ложным положительным результатам, что может происходить с некоторыми другими цефалоспоринами.

Так как в тесте феррицианида может возникнуть ложный отрицательный результат, рекомендуется использовать методы глюкозооксидазы или гексокиназы для определения уровней глюкозы в крови/плазме у пациентов, получающих цефуроксим натрия.

Порошок Зинацеф для приготовления раствора для инъекций и инфузий содержит натрий. Это следует учитывать пациентам, которые находятся на контролируемой натриевой диете.

Фертильность

Нет данных о воздействии цефуроксима натрия на репродуктивную функцию человека. Исследования репродуктивной функции животных не показали наличие воздействия на репродуктивную функцию.

Беременность

Данные об использовании цефуроксима у беременных женщин ограничены. Исследования на животных показали отсутствие репродуктивной токсичности. Зинацеф следует назначать беременным женщинам, только если польза от применения перевешивает риск.

Было доказано, что цефуроксим проникает через плаценту и достигает терапевтических уровней в околоплодной жидкости и пуповинной крови после внутримышечного или внутривенного введения препарата матери.

Период лактации

Цефуроксим выделяется в материнское молоко в небольших количествах. Не ожидается появление побочных реакций при приеме терапевтических доз, хотя нельзя исключать риск диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек. Необходимо принять решение в отношении прекращения грудного кормления или прекращения / воздержания от терапии цефуроксимом, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нет сообщений.

Передозировка

Симптомы: повышение возбудимости коры головного мозга с развитием судорог, энцефалопатии и комы. Передозировка может возникнуть у пациентов с нарушением функции почек при отсутствии коррекции дозировки.

Лечение: симптоматическое, гемодиализ, перитонеальный диализ.

Форма выпуска и упаковка

По 750 мг препарата помещают в стеклянные флаконы типа I или III, герметично закупоренные пробками бромбутиловыми или бутиловыми, ламинированными фторкаучуком, обжатые колпачками алюминиевыми с отрывными пластиковыми крышками.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

После приготовления раствора для инъекций – 5 часов при температуре не выше 25 °С или 48 часов при температуре не выше 4 °С (в холодильнике).

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ACS Dobfar S.p.A., Италия

Via A. Fleming, 2 37135 Verona, Italy

Упаковщик

ACS Dobfar S.p.A., Италия

Via A. Fleming, 2 37135 Verona, Italy

Держатель регистрационного удостоверения

ГлаксоСмитКляйн С.п.А, Италия

Strada Provinciale Asolana, 90 – 43056, Polo Di Torrile, Italy

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

***Адрес организации, принимающей на территории Республики
Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции
(товара), и ответственной за пострегистрационное наблюдение за
безопасностью лекарственного средства***

Товарищество с ограниченной ответственностью "ГСК Казахстан"
Казахстан, город Алматы, Медеуский район, Проспект Нұрсұлтан
Назарбаев, дом 273, почтовый индекс 050059
Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96
Номер факса: + 7 727 258 28 90
Адреса электронной почты: EAEU.PV4customers@gsk.com (безопасность),
kaz.med@gsk.com (жалобы на качество, запросы медицинской информации)

*Утвержденную инструкцию по медицинскому применению также смотрите на сайте
www.ndda.kz*