

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Цефазолин-АКОС, 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Цефазолин-АКОС, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефазолин.

Цефазолин-АКОС, 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 0,5 г цефазолина (в виде цефазолина натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий – 24 мг (см. раздел 4.4).

Цефазолин-АКОС, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 1 г цефазолина (в виде цефазолина натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий – 48 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Цефазолин-АКОС показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца для лечения бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к цефазолину микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих и половых путей;
- инфекции желчевыводящих путей;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, включая остеомиелит;

- бактериальный эндокардит, сепсис;
- для интраоперационной профилактики развития инфекций (профилактическое назначение цефазолина может снизить вероятность развития инфекции в послеоперационном периоде).

Чувствительность антибиотиков *in vitro* 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 составляет 1–2 г; кратность введения – 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 6 г. Средняя продолжительность лечения составляет 7–10 дней. В соответствии с принципами антибактериальной терапии курс лечения следует продолжить как минимум в течение 2–3 дней после разрешения лихорадки или до получения подтверждения эрадикации возбудителя.

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

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

Профилактика интраоперационных инфекций

За 30 мин – 1 ч до операции внутривенно или внутримышечно следует ввести первоначальную дозу цефазолина – 1 г. При продолжительных операциях (2 ч и дольше) непосредственно во время операции дополнительно вводится 0,5–1 г препарата. Дозы и время введения зависят от типа и продолжительности операции. В течение 24 ч после

операции вводится по 0,5–1 г препарата внутривенно или внутримышечно с интервалом 6–8 ч.

Если возможность развития инфекции представляет собой большую опасность для пациента (например, после операции на сердце или серьезной ортопедической операции, такой как полная замена сустава), рекомендуется продолжать введение препарата в течение 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 применение препарата, активного по отношению к анаэробам.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Цефазолин-АКОС у детей в возрасте до 1 месяца на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

У детей в возрасте 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 рекомендуемой дозы 100 мг/кг.

Коррекция дозы у детей с нарушением функции почек

Детям с нарушенной функцией почек (как и взрослым) может потребоваться более низкая доза, чтобы избежать кумуляции. Такое снижение дозы может быть основано на

определении уровня препарата в крови. Если это невозможно, доза может быть скорректирована в зависимости от клиренса креатинина, в соответствии со следующими рекомендациями. При нарушении функции почек следует назначить соответствующую начальную дозу. Последующая доза должна зависеть от степени нарушения функции почек, тяжести инфекции и восприимчивости возбудителя.

Клиренс креатинина (мл/мин*1,73 м ²)	Доза (% от средней суточной дозы)	Интервалы между введениями (ч)
70–40	60 %	12 ч
39–20	25 %	12 ч
19–5	10 %	24 ч

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

Способ применения

Внутривенно (струйно, капельно) или внутримышечно.

Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!

Дозы до 1 г можно вводить путем медленной внутривенной инъекции, большие дозы препарата Цефазолин-АКОС следует вводить путем внутривенной инфузии.

Внутривенно струйно раствор препарата Цефазолин-АКОС вводят медленно в течение 3–5 мин.

Максимальная разовая доза препарата Цефазолин-АКОС для внутримышечного введения составляет 1 г, препарат следует вводить глубоко только в крупные мышцы.

Следует применять исключительно свежеприготовленный и прозрачный раствор.

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефазолину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактикоидные реакции) к цефалоспорином или любым другим бета-лактамам антибиотикам (пенициллины, монобактамы, карбапенемы) в анамнезе.

Лидокаин

При использовании лидокаина в качестве растворителя необходимо исключить наличие противопоказаний к применению лидокаина. Противопоказания к применению лидокаина приведены в общей характеристике лекарственного препарата лидокаина.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

До начала применения цефазолина следует собрать аллергологический анамнез пациента в связи с возможностью 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 гиперчувствительности 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, аллергический диатез, сенная лихорадка), так как на фоне наличия подобных состояний риск реакций гиперчувствительности возрастает.

Диарея, ассоциированная с применением антибактериальных препаратов

Развитие тяжелой и персистирующей диареи во время лечения и в первые недели после завершения терапии может быть проявлением псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*. Так как данное состояние является жизнеугрожающим, цефазолин следует немедленно отменить и назначить специфическую антибактериальную терапию (например, ванкомицин или метронидазол). Показано применение 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 случаи развития псевдомембранозного колита в течение двух месяцев с момента проведения антибактериальной терапии.

Нейротоксичность

Сообщалось о случаях развития нейротоксичности, связанной с лечением цефалоспоридами. Симптомы включают энцефалопатию, судороги и/или миоклонус. Факторы риска включают пожилой возраст, почечную недостаточность, заболевания центральной нервной системы и внутривенное введение. При появлении симптомов нейротоксичности следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

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. раздел 4.2). 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 нефротоксичных 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 ее 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, почечную и/или печеночную недостаточность, тромбоцитопению, 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).

Влияние на лабораторные показатели

На фоне применения цефазолина возможны ложноположительные реакции определения концентрации глюкозы в моче при использовании реактива Бенедикта или Фелинга, таблеток Clinitest, но не при использовании ферментативных методов определения, а также ложноположительные результаты прямой и непрямой пробы Кумбса. Это может произойти у новорожденных, чьи матери принимали цефалоспорины до родов.

При длительном применении препарата необходим контроль картины периферической крови.

Прием этанола во время лечения

Вследствие возможности развития дисульфирамоподобных реакций на фоне применения цефазолина в период лечения пациентам следует воздержаться от употребления алкоголя.

Инtrateкальное введение

Цефазолин не следует вводить интратекально вследствие возможности тяжелого токсического поражения центральной нервной системы (включая развитие судорог).

Цефазолин не подходит для лечения менингита из-за его плохой проницаемости в спинномозговую жидкость.

У пациентов с гипертонией или сердечной недостаточностью необходимо учитывать содержание натрия в растворе для инъекций.

Вспомогательные вещества

При лечении пациентов, соблюдающих диету с низким содержанием соли, необходимо учитывать, что 0,5 г препарата содержит около 24 мг (1,044 ммоль) натрия, 1 г препарата содержит около 48 мг (2,088 ммоль) натрия.

Дети

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Цефазолин способен снижать эффективность пероральных контрацептивов. По этой причине следует применять дополнительные меры контрацепции во время лечения препаратом.

Цефазолин не следует применять одновременно 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 одновременном применении с цефазолином возможно усиление нефротоксических свойств других антибактериальных препаратов (например, аминогликозидов, колистина, полимиксина В); йодсодержащих контрастных препаратов; высоких доз метотрексата; некоторых противовирусных препаратов (например, ацикловира, фоскарнета); 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 одновременного применения данных препаратов.

При одновременном применении цефазолина и пробенсцида снижается почечный клиренс цефазолина, что приводит к увеличению времени выведения цефазолина и повышению его плазменной концентрации.

В редких случаях цефалоспорины способны вызывать нарушения свертываемости крови. При необходимости одновременного 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 вызвать дисульфирамоподобные реакции при одновременном применении с этанолом.

Цефазолин фармацевтически несовместим с антибиотиками группы аминогликозидов (гентамицином, канамицином, амикацином и др.); тетрациклинов (окситетрациклином, тетрациклином и др.); колистиметатом натрия; полимиксином В; эритромицином (в виде глюкогептонатовой соли); барбитуровыми производными (амобарбиталом, пентобарбиталом); блеомицином; солями кальция (кальция глюкогептонатом, кальция глюконатом); циметидином; аскорбиновой кислотой.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Цефазолин проникает через плаценту. Доклинические исследования цефазолина на животных не показали наличия прямой или непрямой репродуктивной токсичности. Тем не менее, так как данных по безопасности применения цефазолина недостаточно, применение цефазолина при беременности допустимо только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Цефазолин проникает в грудное молоко в крайне небольших количествах, при применении цефазолина в терапевтических дозах воздействие на новорожденного ребенка маловероятно. Если у находящегося на грудном вскармливании новорожденного развивается диарея или симптомы кандидоза, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние цефазолина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами выявлено не было. Тем не менее, так как на фоне применения цефазолина возможно развитие таких нежелательных реакций, как тошнота, рвота, головокружение и судороги, следует соблюдать осторожность при выполнении данных видов деятельности и воздержаться от них в случае развития указанных нежелательных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты).

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Кандидоз полости рта (при длительном 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 реакции носят кратковременный характер и являются обратимыми
	Очень редко	Нарушения свертываемости крови и, как следствие, повышенная кровоточивость, анемия, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, гемолитическая анемия

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
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, снижение артериального давления, отек языка, отек лица, анальный и/или генитальный зуд)
Нарушения метаболизма и питания	Редко	Гипергликемия, гипогликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Редко	Головокружение, головная боль, парестезия, миоклонус, недомогание, общая слабость, кошмарные сновидения, вертиго, гиперактивность, нервозность или тревожность, бессонница или сонливость, нарушение цветовосприятия, спутанность сознания, повышение судорожной активности головного мозга
	Частота неизвестна	Судороги
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
	Часто	Потеря аппетита, диарея, тошнота, рвота, боль в животе

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Желудочно-кишечные нарушения	Очень редко	Псевдомембранозный колит. Данное состояние требует немедленного начала лечения (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Преходящее повышение активности печеночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, 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) эритема, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек (отек Квинке)
	Редко	Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса – Джонсона)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	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
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Боль в месте инъекции после внутримышечного введения, иногда с развитием уплотнения
	Нечасто	Тромбофлебит и флебит (при внутривенном введении)

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Лабораторные и инструментальные данные	Частота неизвестна	Ложноположительная реакция Кумбса, гиперкреатининемия, увеличение протромбинового времени, ложноположительная реакция мочи на глюкозу

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, дом 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 312 21-92-78

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

<http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки включают головную боль, вертиго, парестезию, агитацию, миоклонию, 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.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства системного действия. Другие бета-лактамы антибактериальные препараты. Цефалоспорины первого поколения. Цефазолин.

Код АТХ: J01DB04.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цефалоспориновый полусинтетический антибиотик I поколения для парентерального применения. Действует бактерицидно, блокируя пенициллинсвязывающие 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.

Эффективность в основном зависит от времени, в течение которого уровень препарата остается выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) возбудителя.

Механизмы развития резистентности

Резистентность к цефазолину может быть обусловлена следующими механизмами:

- Инактивация бета-лактамазами: Цефазолин обладает высокой стабильностью к пенициллиназам грамположительных бактерий, но лишь низкой стабильностью к многочисленным кодируемым плазмидами бета-лактамаз, например, бета-лактамазам расширенного спектра действия (так называемые беталактамазы расширенного спектра, ESBLs) или хромосомно кодируемым беталактамазам типа AmpC.
- Снижение сродства ПБП к цефазолину: Приобретенная резистентность пневмококков и других стрептококков основана на модификации существующих ПБП в результате мутации. Устойчивость метициллин-(оксациллин)-резистентных стафилококков, напротив, обусловлена образованием дополнительного ПБП с пониженным сродством к цефазолину.

- Недостаточное проникновение цефазолина через внешнюю клеточную стенку может привести к недостаточному ингибированию RBP's у грамотрицательных бактерий.
- Цефазолин может активно выводиться из клетки с помощью эффлюксных насосов. Существует частичная или полная перекрестная устойчивость цефазолина с другими цефалоспоридами и пенициллинами.

Цефазолин тестируется с использованием стандартной серии разведений. Были определены следующие минимальные ингибирующие концентрации для чувствительных и устойчивых микроорганизмов:

EUCAST (Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам)

Предельно допустимые значения:

Патоген	Чувствительность	Устойчивость
Стрептококки группы «вириданс»	$\leq 0,5$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
Не относящиеся к конкретным видам (Исключение: <i>Staphylococcus</i> spp. ¹)	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

¹ Для *Staphylococcus* spp. принимается результат теста на оксациллин или цефокситин.

Метициллин-(оксациллин)-резистентные стафилококки оцениваются как устойчивые к цефалоспоридам независимо от результата теста.

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 meningitidis*, *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), *Streptococcus 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.*

Резистентные 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 5 лет) сообщалось о частоте резистентности микроорганизмов > 50 %;

***Во внебольничных условиях распространенность резистентности не превышает 10 %.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном приеме цефазолин не всасывается, поэтому он применяется только парентерально. После внутримышечного введения цефазолин быстро всасывается из места инъекции. По сравнению с большинством других цефалоспоринов, концентрация цефазолина в плазме крови выше и сохраняется дольше.

После внутримышечного или внутривенного введения препарата его концентрация в плазме крови изменяется следующим образом:

Концентрация (мкг/мл) в плазме крови после внутримышечного введения							
Доза	30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	10 ч
0,5 г	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3	—
1 г	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1	< 4,1

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

У пациентов, проходящих перитонеальный диализ (2 л/ч), средние уровни в сыворотке крови после 24-часового введения раствора 50 мг/л и 150 мг/л составили 10 мкг/мл и 30 мкг/мл соответственно. При введении 50 мг/л средний пиковый уровень составил 29 мкг/мл (3 пациента) или 72 мкг/мл (6 пациентов) при введении 150 мг/л.

Распределение

Степень связывания цефазолина с белками плазмы крови составляет 65–92 %, объем распределения – около 11 литров/1,73 м². 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 г цефазолина его концентрация в моче достигает 4000 мкг/мл. В отсутствие обструкции желчевыводящих путей через 90–120 мин 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 плацентарный 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. Цефазолин проходит через капиллярные мембраны в костях и достигает бактерицидных концентраций как в здоровых, так и пораженных остеомиелитом костях. Концентрация цефазолина в суставной жидкости сопоставима с концентрацией в плазме крови. В терапевтических концентрациях обнаруживается в асцитической и плевральной жидкостях, воспалительном экссудате.

Биотрансформация

Цефазолин не метаболизируется в организме человека.

Элиминация

Большая часть введенного цефазолина выводится почками за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в микробиологически активной форме. В течение первых 6 ч с момента введения почками выводится 60–90 % цефазолина, в течение суток – 70–95 % от введенной дозы. Небольшая часть цефазолина выводится из организма вместе с желчью.

Цефазолин может подвергаться диализу (гемо- и перитонеальному диализу). Экстракция при 6-часовом диализе составляет 23 %.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Период полувыведения цефазолина у пациентов с нарушением функции почек может удлиняться до 20–40 ч.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования мутагенности и долгосрочные исследования на животных для определения канцерогенного потенциала не проводились. Исследования репродуктивной функции у

крыс в дозах 500 мг или 1 г цефазолина/кг массы тела не выявили влияния на репродуктивную способность и развитие плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке/флакон в коробке) для того, чтобы защитить от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 г или 1 г действующего вещества во флаконы из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, вместимостью 10 мл или 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми, с пластмассовыми крышками.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 или 10 флаконов с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

50 флаконов с листком-вкладышем помещают в коробку из картона для поставки в стационары.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора препарата

Для внутримышечного введения 0,5 г препарата растворяют в 2–3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, 0,5 % раствора лидокаина или воды для инъекций, 1 г – в 4–5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, 0,5 % раствора лидокаина или воды для инъекций.

Для внутривенного струйного введения разовую дозу препарата растворяют в 10 мл воды для инъекций.

Для внутривенного капельного введения препарат растворяют в 50–100 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Во время разведения флаконы необходимо энергично встряхивать до полного растворения.

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.

После восстановления образуется прозрачный раствор.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ПАО «Синтез»

Адрес: 640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Электронная почта: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ПАО «Синтез»

Адрес: 640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Адрес электронной почты: info@binnopharmgroup.ru

Кыргызская Республика

АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: +996 99 901-50-45, +7 499 504-15-19

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001860)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 27.02.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цефазолин-АКОС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>.