

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

Орпин®, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1 г.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество цефазолин натрия в пересчете на цефазолин - 1 г.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок белого или почти белого цвета.

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

Бактериальные инфекции, вызванные 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;
- профилактика развития инфекций в предоперационном и 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. Рекомендуется 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 - 1-4 г; кратность введения - 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза - 6 г.

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

Средняя продолжительность лечения составляет 7-10 дней.

Взрослые

Рекомендуемые дозы для взрослых в зависимости от характера инфекции указаны в таблице 1.

Таблица 1

Характер 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 и тяжелой степени тяжести	0,5-1 г	Каждые 6-8 ч
Тяжелые, жизнеугрожающие инфекции (например, сепсис, бактериальный эндокардит)*	1-1,5 г	Каждые 6 ч

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

Профилактика развития инфекций при проведении хирургических операций

Доза и время введения зависят от типа и продолжительности операции.

Внутривенно или внутримышечно за 30 мин - 1 ч до операции вводят 1,0 г цефазолина. Доза является достаточной при незначительных хирургических вмешательствах небольшой продолжительности.

При продолжительных операциях (2 ч и более) во время операции дополнительно вводят 0,5-1,0 г внутривенно или внутримышечно. В течение 24 ч после операции вводят по 0,5-1,0 г 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 послеоперационное 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 назначение препарата, активного против анаэробов.

Пациенты с нарушением функции почек

Требуется изменение режима дозирования в соответствии со значениями клиренса креатинина (таблица 2). Все рекомендуемые дозы вводятся после начальной дозы, соответствующей показанию и тяжести инфекции (см. таблицу 1).

Таблица 2

Клиренс креатинина, (мл/мин/1,73 м²)	Концентрация креатинина в плазме, (мг/100 мл)	% от начальной дозы	Интервал между введениями, час
55 и более	1,5 и менее	100	Коррекция не требуется
35-54	1,6-3,0	100	8
11-34	3,1-4,5	50	12
10 и менее	4,6 и более	50	18-24

У пациентов, находящихся на гемодиализе, схема дозирования зависит от применяемого режима диализа.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Применение у детей от 1 месяца до 18 лет

Суточная доза, достаточная для лечения большинства инфекций легкой и средней степени тяжести, - 25-50 мг/кг; при тяжелой инфекции суточная доза может быть увеличена до 100 мг/кг. Кратность введения суточной дозы - 3-4 раза в сутки.

Безопасность применения препарата у новорожденных не установлена.

Применение у детей с нарушением функции почек

Коррекцию режима дозирования проводят в зависимости от значений клиренса креатинина (таблица 3). Все рекомендуемые дозы вводят после начальной дозы, которая должна соответствовать тяжести инфекции (см. таблицу 1).

Таблица 3

Клиренс креатинина, (мл/мин/1,73 м²)	% средней суточной дозы	Интервал между введениями, час
--	--------------------------------	---------------------------------------

70-40	60	12
39-20	25	12
19-5	10	24

Способ применения

Цефазолин предназначен только для парентерального введения - препарат вводят глубоко внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно).

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

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к цефазолину; наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности (напри мер, анафилактикоидные реакции) к цефалоспорином и любым другим бета-лактамом антибиотикам (пенициллины, монобактамы, карбапенемы); период новорожденности до 1 месяца, в том числе недоношенные дети.

При использовании раствора лидокаина в качестве растворителя - см. инструкцию по применению лидокаина.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Совместный прием других нефро токсичных препаратов, нетяжелые реакции повышенной чувствительности к пенициллинам в анамнезе, хроническая почечная недостаточность, заболевания кишечника (в том числе колит в анамнезе), детский возраст с 1 до 12 месяцев.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Из-за возможности развития перекрестной гиперчувствительности между цефалоспорином и другими бета-лактамом антибиотиками перед назначением цефазолина необходимо собрать аллергологический анамнез пациента. Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми реакциями повышенной чувствительности к цефалоспорином или любым другим бета-лактамом антибиотикам в анамнезе.

На фоне терапии цефазолином было описано развитие тяжелых, в том числе фатальных, аллергических реакций. В случае развития тяжелой реакции гиперчувствительности необходимо отменить цефазолин и назначить соответствующую симптоматическую терапию.

Необходимо особо внимательно наблюдать за пациентами со склонностью к аллергическим реакциям (аллергический ринит, бронхиальная астма), 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 *Clostridium difficile* ассоциированной диареи - псевдомембранозного колита. Поскольку данное состояние является жизнеугрожающим, цефазолин следует немедленно отменить и назначить специфическую антибактериальную терапию (например, ванкомицин или метронидазол). Показано проведение симптоматической поддерживающей терапии, включая коррекцию водноэлектролитного баланса, алиментарных нарушений. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника. 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 псевдо- мембранозного колита в течение двух месяцев с момента проведения антибактериальной терапии.

Нарушение функции почек

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

Развитие бактериальной резистентности и суперинфекций

Долговременное применение цефазолина может спровоцировать появление резистентных штаммов бактерий. Необходимо 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. Такие заболевания, как гемофилия, изъязвление слизистой оболочки желудка и/или двенадцати перстной кишки, могут стать причиной развития или усиления выраженности кровотечения. Учитывая вышесказанное, необходимо контролировать показатели коагулограммы у пациентов с данными заболеваниями. В случае снижения свертываемости крови следует назначить терапию витамином К (10 мг/неделя).

Применение препарата у детей

Не назначают цефазолин недоношенным и новорожденным детям в течение первого месяца жизни, так как безопасность применения цефазолина для данной группы пациентов на сегодняшний день не установлена.

Содержание натрия

При назначении препарата пациентам с диетой, ограничивающей потребление поваренной соли, надо учитывать, что 1 г препарата содержит примерно 48 мг натрия.

Влияние на лабораторные показатели

На фоне применения цефазолина возможны ложноположительные реакции определения концентрации глюкозы в моче при использовании реактива Бенедикта или Фелинга, а также ложноположительные результаты прямой и непрямой пробы Кумбса.

При длительном применении препарата необходим контроль картины периферической крови.

Прием этанола во время лечения

Во время лечения цефазолином следует воздержаться от употребления алкоголя из-за возможности развития дисульфирамоподобных реакций на фоне применения препарата.

Инtrateкальное введение

Препарат не следует вводить интратекально из-за возможности тяжелого токсического поражения центральной нервной системы, включая развитие судорог.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Цефазолин может снижать эффективность пероральных контрацептивов, поэтому в период лечения препаратом необходимо применять дополнительные меры контрацепции.

Не следует назначать цефазолин вместе с другими антибактериальными препаратами, проявляющими бактериостатическое действие (в том числе с тетрациклинами, сульфаниламидами, эритромицином, хлорамфениколом), поскольку в исследованиях *in vitro* выявлен антагонизм между данными препаратами.

При одновременном применении с цефазолином может наблюдаться усиление нефротоксических свойств 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 одновременного применения данных препаратов с цефазолином надо тщательно контролировать функцию почек.

Следует избегать совместного применения цефазолина и “петлевых” диуретиков, включая фуросемид, поскольку последние, блокируя канальцевую секрецию цефазолина, увеличивают его концентрацию в плазме крови.

Пробенецид при одновременном назначении с цефазолином снижает почечный клиренс цефазолина, что приводит к увеличению времени выведения цефазолина и повышению его концентрации в плазме крови.

В редких случаях цефалоспорины могут приводить к нарушению свертываемости крови. При необходимости их совместного применения с пероральными антикоагулянтами, особенно в высоких дозах, следует контролировать показатели коагулограммы.

Некоторые цефалоспориновые антибиотики (например, цефамандол, цефотетан и цефазолин), подавляя кишечную микро флору, могут приводить к нарушению метаболизма витамина К и снижению его образования в организме, особенно у пациентов с исходным дефицитом. Учитывая это, при лечении цефазолином может потребоваться назначение препаратов витамина К.

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

Цефазолин может вызывать дисульфирамоподобные реакции при одновременном применении с этанолом.

Цефазолин фармацевтически несовместим с антибиотиками группы аминогликозидов (гентамицин, канамицин, амикацин и др.), тетрациклинов (окситетрациклин, тетрациклин и др.), колистиметатом натрия, полимиксином В, эритромицином (в виде глюкогептоната), барбитуровыми производными (амобарбитал, пентобарбитал), блеомицином, солями кальция (кальция глюкогептонатом, кальция глюконатом), циметидином, аскорбиновой кислотой.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Несмотря на то, что цефазолин проникает через плаценту, доклинические исследования препарата на животных не показали наличия прямой или непрямой репродуктивной токсичности. Тем не менее назначение препарата при беременности из-за недостаточности данных по безопасности применения допустимо только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Цефазолин выделяется с грудным молоком в крайне незначительных количествах, поэтому воздействие на новорожденного при применении препарата в терапевтических дозах

маловероятно. Если у находящегося на грудном вскармливании новорожденного развивается диарея или симптомы кандидоза, следует прекратить грудное вскармливание или отменить препарат.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто при применении цефазолина наблюдаются побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта - диарея, тошнота, умеренная боль или дискомфорт в животе. Возможны аллергические реакции различной степени выраженности, включая кожную сыпь, зуд, крапивницу, а в редких случаях - ангионевротический отёк и анафилактические реакции.

Местные реакции проявляются в виде болезненности, уплотнения или гиперемии в месте внутримышечного введения, при внутривенном введении возможно развитие флебита. В отдельных случаях отмечаются обратимые изменения лабораторных показателей (повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, незначительная лейкопения или тромбоцитопения).

Серьёзные нежелательные реакции встречаются крайне редко и, как правило, связаны с гиперчувствительностью к β -лактамным антибиотикам. В целом, цефазолин характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью при соблюдении рекомендованных доз и режимов введения.

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). При группировке по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их тяжести.

Инфекции и паразитарные 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 (данные нежелательные явления обычно носят кратковременный характер и являются обратимыми); очень редко - нарушения свертываемости крови и, 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 псевдо мембранозного колита (данное состояние требует немедленного лечения (см. также раздел «Особые указания»)).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - преходящее повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинамино трансферазы (АЛТ), аспартатамино трансферазы (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) 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.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: частота неизвестна - ложноположительная реакция Кумбса, гиперкреатининемия, увеличение протромбинового времени, ложноположительная реакция мочи на глюкозу.

Общие расстройства и реакции в месте введения: часто - боль в месте инъекции после внутримышечного введения, иногда с развитием уплотнения; нечасто - тромбофлебит и флебит - при внутривенном введении.

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)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

** Несмотря на то, что большинство случаев отмечались у пациентов с почечной недостаточностью, которые получали цефепим в дозах, выше рекомендованных, в некоторых случаях нейротоксичность отмечалась у пациентов, которым проводилась коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности.*

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

В случае развития судорог цефазолин необходимо немедленно отменить, тщательно контролировать показатели жизнедеятельности, при необходимости проводить симптоматическую терапию. При развитии 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 средства; цефалоспорины первого поколения.

Код АТХ: J01DB04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цефазолин относится к цефалоспориновым антибиотикам первого поколения и проявляет выраженное бактерицидное действие. Механизм его действия основан на ингибировании синтеза клеточной стенки бактерий. Препарат связывается с пенициллинсвязывающими белками (РВР) - ферментами, участвующими в финальной стадии формирования пептидогликана, который является основным структурным компонентом клеточной стенки микроорганизма. Блокирование этих ферментов нарушает процессы поперечного сшивания пептидогликановых цепей, что приводит к потере прочности клеточной стенки, осмотической нестабильности и последующему лизису бактериальной клетки.

Цефазолин активен преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, а также ряда грамотрицательных бактерий - *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

Препарат неактивен против *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (ESBL).

Фармакодинамический эффект цефазолина является зависимым от времени: клиническая эффективность определяется продолжительностью поддержания концентрации препарата в плазме выше минимальной подавляющей концентрации ($T > MIC$). Для достижения оптимального бактерицидного эффекта необходимо, чтобы концентрация цефазолина превышала МПК возбудителя не менее 60–70 % интервала дозирования.

Таким образом, цефазолин оказывает быстрое и стойкое бактерицидное действие,

обусловленное нарушением синтеза клеточной стенки чувствительных микроорганизмов, и сохраняет высокую эффективность при соблюдении рациональных схем дозирования.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Цефазолин вводится внутривенно или внутримышечно, его биодоступность при парентеральном введении составляет 100 %. После внутримышечного введения препарат быстро и полностью абсорбируется из места инъекции. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 0,5–1 часа и составляет около 60–70 мкг/мл после введения дозы 1 г. После внутривенного введения пик концентрации наблюдается уже через 5–10 минут, достигая 180–200 мкг/мл.

Абсорбция не зависит от пола, возраста и массы тела, однако может быть замедлена при нарушении кровообращения в месте инъекции или воспалительных процессах в мягких тканях.

Распределение

Цефазолин хорошо распределяется в биологических жидкостях и тканях организма. Высокие концентрации отмечаются в печени, почках, лёгких, сердце, коже, мягких тканях, костях и синовиальной жидкости.

Связывание с белками плазмы крови высокое - от 74 до 86 %, преимущественно с альбумином. Объём распределения невелик (0,12–0,15 л/кг), что указывает на ограниченное проникновение препарата в межклеточное пространство.

Цефазолин проникает через плацентарный барьер и в незначительных количествах выделяется с грудным молоком. Проникновение в спинномозговую жидкость ограничено, поэтому препарат не применяется для лечения менингита.

Биотрансформация

Цефазолин практически не подвергается метаболизму. Основная часть препарата циркулирует в крови в неизменённом виде, что обеспечивает стабильную концентрацию и предсказуемую фармакокинетику. Незначительное количество может подвергаться гидролизу с образованием неактивных метаболитов, не обладающих фармакологической активностью.

Отсутствие значимого печёночного метаболизма позволяет применять препарат без коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции печени.

Элиминация

Цефазолин выводится преимущественно почками в неизменённом виде - до 80–85 % дозы в течение 24 часов. Выведение происходит путём клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Средний период полувыведения у здоровых взрослых составляет

1,8–2,2 часа.

При внутривенном введении препарат полностью элиминируется из плазмы в течение 8–12 часов. Небольшое количество цефазолина экскретируется с желчью, однако этот путь имеет минимальное клиническое значение.

Почечный клиренс составляет около 3,5 мл/мин/кг и напрямую коррелирует с клиренсом креатинина.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью выведение цефазолина замедляется, что приводит к удлинению периода полувыведения. При клиренсе креатинина < 55 мл/мин $T_{1/2}$ увеличивается до 4–5 часов, при выраженной почечной недостаточности (< 10 мл/мин) - до 20 часов.

Для предотвращения кумуляции и токсических реакций рекомендуется коррекция дозы и увеличение интервала между введениями в зависимости от степени нарушения функции почек. Цефазолин эффективно удаляется из организма при гемодиализе, частично - при перитонеальном диализе.

Печеночная недостаточность

Поскольку цефазолин не подвергается значительному метаболизму в печени, нарушение её функции не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата. Коррекция дозы у пациентов с печёночной недостаточностью обычно не требуется. Тем не менее при сочетании с почечной недостаточностью возможна умеренная задержка выведения, требующая индивидуальной оценки дозировки.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические параметры цефазолина у пациентов пожилого возраста в целом сопоставимы с таковыми у взрослых с сохранённой функцией почек. Однако у лиц старше 65 лет нередко наблюдается физиологическое снижение клубочковой фильтрации, что приводит к замедлению выведения препарата из организма и увеличению периода полувыведения.

У пожилых пациентов средний $T_{1/2}$ цефазолина может возрастать до 3–5 часов, а почечный клиренс - снижаться примерно на 30–40 % по сравнению с молодыми взрослыми. Несмотря на это, фармакокинетика остаётся линейной, а концентрации препарата в плазме - предсказуемыми.

В связи с возможным снижением функции почек у пожилых пациентов рекомендуется индивидуальная коррекция дозы или увеличение интервала между введениями, особенно при наличии сопутствующих заболеваний почек, сердечной недостаточности или приёме нефротоксичных лекарственных средств.

Цефазолин обычно хорошо переносится пожилыми пациентами. Побочные реакции не отличаются по характеру и частоте от таковых у лиц среднего возраста. Следует контролировать функцию почек (уровень креатинина, клиренс креатинина) в течение курса терапии и избегать неоправданно высоких доз.

Таким образом, при применении цефазолина у пожилых пациентов безопасность и эффективность сохраняются, однако требуется тщательный клинико-лабораторный контроль и индивидуальный подход к выбору дозы с учётом состояния выделительной функции.

Дети

Фармакокинетика цефазолина у детей аналогична таковой у взрослых, однако клиренс у новорождённых и грудных детей снижен из-за физиологически незрелой функции почек. У детей старше 1 месяца период полувыведения составляет около 2 часов, у новорождённых - до 4–5 часов.

Препарат равномерно распределяется в тканях, концентрации в плазме и интерстициальной жидкости сопоставимы с таковыми у взрослых.

Дозы подбираются с учётом массы тела и возраста ребёнка, а также состояния функции почек. Цефазолин хорошо переносится детьми, включая новорождённых, и не оказывает отрицательного влияния на рост и развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Цефазолин не следует смешивать в одном шприце или инфузионной системе с другими лекарственными средствами, особенно с антибиотиками других групп, поскольку возможно физико-химическое взаимодействие, приводящее к образованию осадка, помутнению раствора или снижению активности препарата. Наиболее выраженная несовместимость наблюдается при сочетании с аминогликозидами (гентамицином, тобрамицином и др.), с которыми цефазолин образует нерастворимые комплексы; такие препараты следует вводить отдельно, используя отдельные системы или шприцы, с интервалом не менее одного часа. Также цефазолин несовместим с ванкомицином, полимиксинами, эритромицином, тетрациклинами, гепарином и растворами, содержащими гидрокарбонаты натрия, поскольку в щелочной среде происходит разрушение β -лактамного кольца и потеря антибактериальной активности. Не рекомендуется смешивать препарат с растворами, содержащими ионы металлов (цинк, медь и др.), а также с растворами, имеющими повышенный щелочной pH, такими как аминфиллин или трометамол,

поскольку они ускоряют гидролиз цефазолина. Для разведения и приготовления растворов препарата следует использовать только совместимые растворители — воду для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы. Раствор необходимо готовить непосредственно перед введением, а при хранении использовать в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С. Цефазолин нельзя вводить одновременно с другими лекарственными средствами через один катетер или инфузионную систему; при необходимости комбинированной терапии препараты должны вводиться последовательно, с обязательным промыванием системы физиологическим раствором. Соблюдение данных условий позволяет избежать потери активности и обеспечить стабильность и безопасность препарата при применении.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 г цефазолина в стеклянный флакон (нейтральное стекло I гидролитический класс), укупоренный резиновой бромбутилкаучуковой пробкой и закатанный алюминиевым колпачком с пластмассовой крышечкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в картонную пачку (для стационаров).

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

Приготовление раствора

Внутримышечное введение

1 г препарата растворяют в 2,5 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида. Примерный конечный объем и примерная конечная концентрация полученного раствора указаны в таблице 4.

Таблица 4

Дозировка	Объем растворителя	Примерный конечный объем	Примерная конечная концентрация

1 г	2,5 мл	3,0 мл	330 мг/мл
-----	--------	--------	-----------

Возможно растворение 1 г препарата в 4 мл 0,5% раствора лидокаина.

Максимальная доза для внутри мышечного введения - 1 г. Препарат вводят только в крупные мышцы (например, в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы).

Раствор, содержащий лидокаин, *нельзя вводить внутривенно.*

Внутривенное струйное введение

1 г растворяют в 10 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида; вводят медленно в течение 3-5 мин.

Внутривенное капельное введение

1 г растворяют в 50-100 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида; вводят в течение 20-30 мин со скоростью 60-80 капель в мин.

Для приготовления инфузионного раствора также можно использовать 10% раствор декстрозы, 5% раствор декстрозы с 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствор декстрозы в растворе Рингера лактата, раствор Рингера лактата, 5% или 10% раствор инвертного сахара в стерильной воде для инъекций, раствор Рингера, 5% раствор натрия гидрокарбоната. В данном случае 1 г препарата растворяют в 5 мл воды для инъекций и затем разводят в 50-100 мл одного из вышеперечисленных растворителей. Вводят приготовленный раствор в течение 20-30 мин (скорость введения 60-80 капель в мин).

Флакон после прибавления раствора теля следует энергично встряхивать до полного растворения порошка. Желтая окраска раствора, которая может появляться после растворения порошка, не означает какого-либо изменения свойств препарата или потери его терапевтической активности.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «МД Трейд», Россия

119602, Россия, Москва, улица Мичуринский проспект, Олимпийская деревня, д. 4, стр. 32,
тел./ факс: +7 (495) 434-46-95,

эл. адрес: mdtrademoscow@gmail.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителя направлять по адресу

ООО «МД Трейд», Россия

119602, Россия, Москва, улица Мичуринский проспект, Олимпийская деревня, д. 4, стр. 32,
тел./ факс: +7 (495) 434-46-95,

эл. адрес: mdtrademoscow@gmail.com

**8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Орпин® доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC .