ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zinforo 600 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Ceftarolinfosamilacetat (1:1) 1 H_2O, entsprechend 600 mg Ceftarolinfosamil.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 30 mg Ceftarolinfosamil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung.

Blasses gelblich-weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zinforo wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 2 Monaten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen *(complicated skin and soft tissue infections,* cSSTI)
- Ambulant erworbene Pneumonie *(community-acquired pneumonia,* CAP)

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 33 kg: siehe Tabelle 1.

Tabelle 1 Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 33 kg

Infektion	Dosierung	Häufigkeit	Infusionsdauer (Minuten)	Behandlungs-dauer (Tage)
cSSTI	600 mg	Alle 12 Std.	60	5-14
CAP	600 mg	Alle 12 Std.	60	5-7

Kinder im Alter von 2 Monaten bis < 12 Jahren und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von < 33 kg: siehe Tabelle 2. Die jeweiligen empfohlenen Behandlungsdauern sind dieselben wie die in Tabelle 1 angegebenen.

Tabelle 2 Dosierung bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis < 12 Jahren und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von < 33 kg

Alter und Körpergewicht	Dosierung	Häufigkeit	Infusionsdauer (Minuten)
≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre und Körpergewicht < 33 kg	12 mg/kg*	Alle 8 Std.	60
≥ 2 Jahre bis < 12 Jahre	12 mg/kg*	Alle 8 Std.	60
≥ 2 Monate bis < 2 Jahre	8 mg/kg	Alle 8 Std.	60

* Die alle 8 Stunden gegebene Dosis sollte 400 mg nicht überschreiten

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Menschen mit Kreatinin-Clearance-Werten von > 50 ml/min ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz
Bei einer Kreatinin-Clearance (CrCL) von ≤ 50 ml/min sollte die Dosis wie in den Tabellen 3 und 4 angegeben, angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2). Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche basieren auf PK-Modellen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von < 33 kg sowie bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren mit ESRD zu empfehlen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis < 2 Jahren mit mäßiger oder schwerwiegender Niereninsuffizienz oder mit ESRD zu empfehlen.

Tabelle 3 Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 33 kg mit Niereninsuffizienz

Kreatinin-Clearance[a] (ml/min)	Dosierung	Häufigkeit	Infusionsdauer (Minuten)
> 30 bis ≤ 50	400 mg	Alle 12 Std.	60
≥ 15 bis ≤ 30	300 mg	Alle 12 Std.	60
Terminale Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease,* ESRD), einschließlich Hämodialyse[b]	200 mg	Alle 12 Std.	60

[a] berechnet mittels der Cockcroft-Gault-Formel
[b] Zinforo sollte an den Hämodialyse-Tagen nach der Hämodialyse angewendet werden

Tabelle 4 Dosierung bei Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von < 33 kg mit Niereninsuffizienz

Kreatinin-Clearance[a] (ml/min)	Alter und Körpergewicht	Dosierung[b]	Häufigkeit	Infusionsdauer (Minuten)
> 30 bis ≤ 50	≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre und Körpergewicht < 33 kg	8 mg/kg[c]	Alle 8 Std.	60
	≥ 2 Jahre bis < 12 Jahre	8 mg/kg[c]	Alle 8 Std.	60
≥ 15 bis ≥ 30	> 12 Jahre bis < 18 Jahre und Körpergewicht < 33 kg	6 mg/kg[d]	Alle 8 Std.	60
	≥ 2 Jahre bis < 12 Jahre	6 mg/kg[d]	Alle 8 Std.	60

[a] berechnet mittels der Schwartz-Formel

[b] Die Dosis basiert auf der CrCL. Die CrCL sollte engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend der sich verändernden Nierenfunktion angepasst werden

[c] Die alle 8 Stunden gegebene Dosis sollte 300 mg nicht überschreiten

[d] Die alle 8 Stunden gegebene Dosis sollte 200 mg nicht überschreiten

Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit Leberinsuffizienz wird eine Dosisanpassung als nicht notwendig angesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zinforo bei Kindern im Alter von unter 2 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung
Zinforo wird als intravenöse Infusion angewendet. Die Dauer beträgt bei allen Infusionsvolumina (50 ml, 100 ml oder 250 ml) 60 Minuten (siehe Abschnitt 6.6).

Die Infusionsvolumina für Kinder und Jugendliche variieren je nach Gewicht des Kindes. Die Konzentration der Infusionslösung sollte während der Zubereitung und Anwendung 12 mg/ml Ceftarolinfosamil nicht übersteigen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen Cephalosporin-Antibiotika.
Plötzlich einsetzende und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen
Schwere und gelegentlich tödlich ausgehende Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine, Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika in der Vorgeschichte sind möglicherweise auch überempfindlich gegen Ceftarolinfosamil. Zinforo ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine in der Vorgeschichte. Außerdem ist es kontraindiziert bei Patienten mit plötzlicher

und schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion jeglicher anderen Art auf Penicilline oder Carbapeneme in der Vorgeschichte, sollte Zinforo mit Vorsicht angewendet werden. Sollte während der Behandlung mit Zinforo eine schwere allergische Reaktion auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen, und es sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö
Im Zusammenhang mit Ceftarolinfosamil wurde über Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis berichtet, deren Schweregrad sich von leicht bis lebensbedrohlich bewegen kann. Deshalb ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Anwendung von Ceftarolinfosamil auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Unter diesen Umständen sollte der Abbruch der Therapie mit Ceftarolinfosamil und die Anwendung unterstützender Maßnahmen zusammen mit der Anwendung einer spezifischen Behandlung von *Clostridium difficile* in Betracht gezogen werden.

Nichtempfindliche Erreger
Superinfektionen können während oder nach der Behandlung mit Zinforo auftreten.

Patienten mit vorbestehendem Anfallsleiden
Im Rahmen toxikologischer Studien sind Krampfanfälle bei Konzentrationen aufgetreten, die 7-25-mal so hoch waren wie die Ceftarolin C_{max}-Spiegel beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3). Erfahrungen aus klinischen Studien mit Ceftarolinfosamil bei Patienten mit bestehendem Anfallsleiden sind sehr begrenzt. Deshalb sollte Zinforo bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Direkter Antiglobulintest (Coombs-Test) Serokonversion und potenzielles Risiko für hämolytische Anämie
Während der Behandlung mit Cephalosporinen kann es zur Entwicklung eines positiven direkten Antiglobulintests (DAGT) kommen. Die Inzidenz des Auftretens einer DAGT-Serokonversion betrug in den vier gepoolten zulassungsrelevanten Studien 10,7 % bei Patienten, die Ceftarolinfosamil alle 12 Stunden (600 mg angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden) erhielten und in einer Studie 32,3 % bei Patienten, die Ceftarolinfosamil alle 8 Stunden (600 mg angewendet über 120 Minuten alle 8 Stunden) erhielten (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien gab es keinen Hinweis auf Hämolyse bei Patienten, die unter Behandlung einen positiven DAGT entwickelten. Allerdings kann die Möglichkeit, dass eine hämolytische Anämie in Zusammenhang mit Cephalosporinen einschließlich einer Behandlung mit Zinforo auftritt, nicht ausgeschlossen werden. Patienten, bei denen während oder nach der Behandlung mit Zinforo eine Anämie auftritt, sollten im Hinblick auf diese Möglichkeit untersucht werden.

Limitation der klinischen Daten
Für die folgenden Patientengruppen liegen zur Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie mit Ceftarolin keine Erfahrungen vor: immunsupprimierte Patienten, Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, Patienten mit schwerer zugrunde liegender Lungenerkrankung, Patienten mit PORT-Risikoklasse V und/oder ambulant erworbener Pneumonie, die zum Zeitpunkt der Behandlung eine Beatmung benötigen, ambulant erworbene Pneumonie aufgrund von Methicillin-resistentem *S. aureus* oder Patienten, die intensivmedizinische Betreuung benötigen. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten.

Für die folgenden Patientengruppen liegen zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen mit Ceftarolin keine Erfahrungen vor: immunsupprimierte Patienten, Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, nekrotisierender Fasziitis, perirektalem Abzess und Patienten mit Brandverletzungen dritten Grades sowie Patienten mit großflächigen Brandverletzungen. Es liegen begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten mit Infektionen des diabetischen Fußes vor. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Ceftarolinfosamil wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Das Wechselwirkungspotenzial von Ceftarolin oder Ceftarolinfosamil bezüglich Arzneimittel, die über CYP450-Enzyme metabolisiert werden, wird als gering angenommen, da sie *in-vitro* weder Inhibitoren noch Induktoren von CYP450-Enzymen sind. Ceftarolin oder Ceftarolinfosamil werden *in vitro* nicht über CYP450-Enzyme metabolisiert. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass gleichzeitig angewendete CYP450-Induktoren oder -Inhibitoren die Pharmakokinetik von Ceftarolin beeinflussen.

Ceftarolin ist *in-vitro* weder ein Substrat noch ein Inhibitor der renalen Aufnahmetransporter (OCT2, OAT1 und OAT3). Deshalb sind Arzneimittelwechselwirkungen von Ceftarolin mit Arzneistoffen, die Substrate oder Inhibitoren (z. B. Probenecid) dieser Transporter sind, nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Daten zur Anwendung von Ceftarolinfosamil bei Schwangeren liegen nicht oder begrenzt vor. Tierexperimentelle Studien, die mit Ratte und Kaninchen durchgeführt wurden, geben bei Expositionen im Bereich der therapeutischen Konzentrationen keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität. Nach Anwendung von Ceftarolinfosamil während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit bei der Ratte war kein Effekt auf das Geburtsgewicht oder das Wachstum der Rattenjungen festzustellen, obwohl geringfügige Veränderungen des fetalen Gewichtes und eine verzögerte Ossifikation des Interparietalknochens beobachtet wurden, wenn Ceftarolinfosamil während der Organogenese angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, die Anwendung von Zinforo während der Schwangerschaft zu vermeiden, es sei denn der klinische Zustand der Frau verlangt die Behandlung mit einem Antibiotikum mit dem antibakteriellen Profil von Zinforo.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Ceftarolinfosamil oder Ceftarolin in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Unter Berücksichtigung des Nutzens der Therapie für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Behandlung unterbrochen bzw. von einer Behandlung mit Zinforo abgesehen wird.

Fertilität
Die Auswirkungen von Ceftarolinfosamil auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Ceftarolinfosamil geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht. Es kann Schwindel auftreten, der möglicherweise einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gepoolte Phase-3-Studien
In vier zulassungsrelevanten klinischen Studien wurden 1305 erwachsene Patienten mit Zinforo behandelt (600 mg angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 3 % der mit Zinforo behandelten Patienten auftraten, waren Diarrhö, Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Pruritus und waren im Allgemeinen von leichtem bis mäßigem Schweregrad.

Weitere Phase-3-Studien
Eine Studie in Asien mit 381 erwachsenen CAP-Patienten, die mit Zinforo (600 mg angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden) behandelt wurden, hat gezeigt, dass das Sicherheitsprofil von Zinforo bei diesen Patienten dem ähnlich ist, welches in den gepoolten Phase-3-Studien zu cSSTI und CAP beobachtet wurde.

Es wurde eine Studie mit 506 erwachsenen cSSTI-Patienten durchgeführt (600 mg angewendet über 120 Minuten alle 8 Stunden). Die häufigsten Nebenwirkungen, die in ≥ 3 % der mit Zinforo behandelten Patienten auftraten, waren Übelkeit, Kopfschmerzen und Ausschlag. Das Sicherheitsprofil von Zinforo war ähnnlich dem, welches zuvor in den gepoolten Phase-3-Studien beobachtet wurde mit Ausnahme der erhöhten Inzidenz des Auftretens von sowohl Ausschlag bei asiatischen Patienten (siehe unten) als auch einer DAGT-Serokonversion (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der klinischen Studien und den Erfahrungen nach Markteinführung mit Zinforo ermittelt. Die Nebenwirkungen sind geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit. Die Häufigkeitskategorien basieren auf den folgenden Konventionen: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 5 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse, basierend auf Erfahrungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			*Clostridium difficile* Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, verlängerte Prothrombinzeit (PT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verlängert, erhöhter INR (*International Normalised Ratio*)	Agranulozytose	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems		Ausschlag, Pruritus	Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Überempfindlichkeit (z. B. Urtikaria, Lippen- und		

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			Gesichtsschwellung) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)		
Erkrankungen des Nerven-systems		Kopfschmerzen, Schwindel			
Gefäß-erkrankungen		Phlebitis			
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts		Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdomina-lschmerz			
Leber- und Gallenerkrank ungen		Erhöhte Transaminase-Werte			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhter Blutkreatinin-Wert		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort		Pyrexie, Reaktionen am Infusionsort (Erythem, Phlebitis, Schmerz)			
Unter-suchungen	Positiver direkter Coombs-Test (siehe Abschnitt 4.4)				

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag
Ausschlag wurde häufig beobachtet, sowohl in den gepoolten Phase-3-Studien zu cSSTI mit Anwendung von Zinforo alle 12 Stunden (600 mg angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden), als auch in der Studie zu cSSTI mit einer Anwendung alle 8 Stunden (600 mg angewendet über 120 Minuten alle 8 Stunden). Die Häufigkeit des Ausschlags betrug jedoch in einer Subgruppe von asiatischen Patienten, die Zinforo alle 8 Stunden erhielten, sehr häufig (18,5 %).

Kinder und Jugendliche
Die Bewertung zur Sicherheit bei Kindern basiert auf Sicherheitsdaten aus 2 Studien, in denen 227 pädiatrische Patienten im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren mit cSSTI oder CAP Zinforo erhielten. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei diesen 227 Kindern mit dem bei der erwachsenen Population beobachteten vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Begrenzte Daten von Patienten, die höhere als die empfohlenen Zinforo-Dosierungen erhielten, zeigen ähnliche Nebenwirkungen auf, wie sie bei Patienten beobachtet wurden, die die empfohlenen Dosierungen erhielten. Eine relative Überdosierung könnte bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz auftreten. Die Behandlung einer Überdosierung sollte sich nach der üblichen medizinischen Praxis richten.

Ceftarolin kann durch Hämodialyse eliminiert werden; über einen Dialysezeitraum von 4 Stunden wurden ca. 74 % der angewendeten Dosis im Dialysat wiedergefunden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Cephalosporine, ATC-Code: J01DI02

Die aktive Wirkform nach Anwendung von Zinforo ist Ceftarolin.

Wirkmechanismus
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ceftarolin bakterizid wirkt und die Bakterienzellwand-Synthese beim Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und beim Penicillin-unempfindlichen *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) hemmen kann, was auf seine Affinität zu den modifizierten Penicillin-bindenden Proteinen (PBPs), die in diesen Erregern zu finden sind, zurückzuführen ist. Demzufolge fallen die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Ceftarolin gegen einen Teil dieser Erreger, die getestet wurden, in den empfindlichen Bereich (siehe Abschnitt zur Resistenz unten).

Resistenz
Ceftarolin ist nicht wirksam gegen Bakterienstämme der *Enterobacteriaceae*, die Extended-Spectrum-Betalactamasen (ESBLs) aus den TEM-, SHV- oder CTX-M-Familien bilden, gegen Serin-Carbapenemasen (wie KPC), Klasse-B-Metallo-Betalactamasen oder Klasse C (AmpC)-Cephalosporinasen. Erreger, die diese Enzyme exprimieren und die folglich resistent gegen Ceftarolin sind, treten je nach Land und je nach Gesundheitseinrichtungen innerhalb eines Landes mit sehr variablen Häufigkeiten auf. Wenn eine Behandlung mit Ceftarolin eingeleitet wird, bevor Ergebnisse aus Empfindlichkeitstests vorliegen, sollten lokale Informationen zum Risiko, Erreger anzutreffen, die diese Enzyme exprimieren, beachtet werden. Eine Resistenz kann auch durch bakterielle Impermeabilität oder Arzneistoff-Effluxpumpen vermittelt werden. Einer oder mehrere dieser Mechanismen können in einem einzigen Bakterien-Isolat gleichzeitig ablaufen.

Wechselwirkung mit anderen Antibiotika
In-vitro-Studien ergaben keine Hinweise auf einen Antagonismus zwischen Ceftarolin in Kombination mit anderen gebräuchlichen Antibiotika (z. B. Amikacin, Azithromycin, Aztreonam, Daptomycin, Levofloxacin, Linezolid, Meropenem, Tigecyclin und Vancomycin).

Grenzwerte zur Empfindlichkeitsprüfung
Die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) vorgeschlagenen Grenzwerte für die Empfindlichkeitsprüfung sind im Folgenenden aufgelistet.

Erreger	Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (mg/l)	
	empfindlich (≤S)	resistent (R>)
Staphylococcus aureus	1	1
Streptococcus pneumoniae	0,25	0,25
Streptococcus-Gruppen A, B, C, G	Anmerkung[1]	Anmerkung[1]
Haemophilus influenzae	0,03	0,03
Enterobacteriaceae	0,5	0,5
Grenzwerte ohne Bezug zu einer Spezies[2]	0,5	0,5

Anmerkungen:
1. Empfindlichkeit abzuleiten aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzypenilcillinen.
2. Basierend auf dem PK/PD-Zielwert für gramnegative Erreger.

PK/PD-Verhältnis
Wie bei anderen Betalactam-Antibiotika wurde gezeigt, dass der prozentuale Zeitraum des Dosierungsintervalls, in dem die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Erregers überschritten wird (%T > MHK), der Parameter ist, der am besten mit der Wirksamkeit von Ceftarolin korreliert.

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene
Die Wirksamkeit gegen Pathogene, die unter der jeweiligen Indikation aufgelistet sind und die *in-vitro* empfindlich gegenüber Ceftarolin waren, wurde in klinischen Studien nachgewiesen.

Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen
Grampositive Mikroorganismen
- *Staphylococcus aureus* (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-Gruppe (einschließlich *S. anginosus*, *S. intermedius*, und *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gramnegative Mikroorganismen
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*

Ambulant erworbene Pneumonie
Es wurden keine Fälle von ambulant erworbener Pneumonie verursacht durch MRSA in die Studien eingeschlossen. Die Wirksamkeit gegenüber den Penicillin-unempfindlichen Stämmen von *S. pneumoniae* kann durch die vorhandenen klinischen Daten nicht begründet werden.
Grampositive Mikroorganismen
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (nur Methicillin-empfindliche Stämme)

Gramnegative Mikroorganismen
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

Antibakterielle Aktivität gegen andere relevante Pathogene
Die klinische Wirksamkeit gegen die folgenden Pathogene wurde bisher nicht nachgewiesen, obwohl *in-vitro*-Studien vermuten lassen, dass sie bei fehlenden erworbenen Resistenzmechanismen empfindlich gegenüber Ceftarolin sein könnten:

Anaerobe Mikroorganismen
Grampositive Mikroorganismen
- *Peptostreptococcus* spp.

Gramnegative Mikroorganismen
- *Fusobacterium* spp.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass die folgenden Spezies nicht empfindlich gegenüber Ceftarolin sind:
- *Chlamydophila* spp.
- *Legionella* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *Proteus* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*

Informationen aus klinischen Studien
Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zinforo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von der Geburt bis zum Alter von < 2 Monaten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die C_{max}-Werte sowie die AUC von Ceftarolin erhöhen sich ungefähr dosisproportional bei einer Einzeldosis im Bereich von 50 bis 1000 mg. Nach mehrfachen intravenösen Infusionen von 600 mg bei gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion, angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen, wurde keine nennenswerte Akkumulation von Ceftarolin beobachtet.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Ceftarolin ist gering (ungefähr 20 %), und Ceftarolin wird von den Erythrocyten nicht aufgenommen. Das mittlere Verteilungsvolumen von Ceftarolin im *steady state* betrug bei gesunden männlichen Erwachsenen nach einer intravenösen Einzeldosis von 600 mg radioaktiv markiertem Ceftarolinfosamil 20,3 l, welches vergleichbar ist mit dem Volumen der Extrazellulärflüssigkeit.

Biotransformation
Ceftarolinfosamil (Prodrug) wird im Plasma durch die Phosphatase enzymatisch in das aktive Ceftarolin umgewandelt; Konzentrationen des Prodrugs sind anfangs während der intravenösen Infusion messbar. Durch Hydrolyse des Betalactam-Ringes von Ceftarolin wird der mikrobiologisch inaktive ringoffene Metabolit, Ceftarolin M-1, gebildet. Bei gesunden Probanden beträgt (im Plasma gemessen) das Verhältnis der mittleren AUC von Ceftarolin M-1 zur mittleren AUC von Ceftarolin nach einer intravenös applizierten Einzeldosis von 600 mg Ceftarolinfosamil ungefähr 20-30 %.

In gepoolten menschlichen Lebermikrosomen war der metabolische Umsatz von Ceftarolin gering; dies weist darauf hin, dass Ceftarolin nicht über CYP450-Enzyme der Leber verstoffwechselt wird.

Elimination
Ceftarolin wird hauptsächlich über die Nieren eliminiert. Die renale Ceftarolin-Clearance ist in etwa gleich oder etwas geringer als die glomeruläre Filtrationsrate in den Nieren. *In-vitro*-Transporterstudien weisen darauf hin, dass die aktive Sekretion nicht zur renalen Elimination von Ceftarolin beiträgt.

Die mittlere terminale Eliminations-Halbwertszeit von Ceftarolin beträgt bei gesunden Erwachsenen ungefähr 2,5 Stunden.

Nach der intravenösen Gabe einer Einzeldosis von 600 mg radioaktiv markiertem Ceftarolinfosamil an gesunde männliche Erwachsene wurden etwa 88 % der Radioaktivität im Urin und 6 % in den Faeces wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen
Niereninsuffizienz
Dosisanpassungen sind erforderlich bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einer CrCL ≤ 50 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen bei Jugendlichen mit ESRD im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von < 33 kg sowie bei Kindern mit ESRD im Alter von 2 bis < 12 Jahren zu empfehlen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen bei Kindern im Alter von < 2 Jahren mit mäßiger bis schwerwiegender Niereninsuffizienz oder ESRD zu empfehlen.

Leberinsuffizienz
Die Pharmakokinetik von Ceftarolin bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde nicht ermittelt. Da Ceftarolin anscheinend keinen signifikanten hepatischen Metabolismus durchläuft, ist nicht zu erwarten, dass die systemische Clearance von Ceftarolin durch Leberfunktionsstörungen signifikant beeinflusst wird. Daher wird für Patienten mit Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung empfohlen.

Ältere Patienten
Nach der intravenösen Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Ceftarolinfosamil war die Pharmakokinetik von Ceftarolin bei gesunden älteren Probanden (≥ 65 Jahre alt) und gesunden jungen erwachsenen Probanden (18-45 Jahre alt) vergleichbar. Die Erhöhung der $AUC_{0-\infty}$ um 33 % bei den älteren Probanden war hauptsächlich auf altersbedingte Veränderungen der renalen Funktion zurückzuführen. Eine Dosisanpassung von Zinforo ist bei älteren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von über 50 ml/min nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche
Dosisanpassungen sind bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis < 12 Jahren und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von < 33 kg erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zinforo bei Kindern von Geburt bis zum Alter von < 2 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

Geschlecht
Die Pharmakokinetik von Ceftarolin war bei Männern und Frauen vergleichbar. Es ist keine Anpassung aufgrund des Geschlechts notwendig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Niere war das primäre Toxizitätszielorgan sowohl bei dem Affen als auch bei der Ratte. Histopathologische Befunde umfassten Pigmentablagerung sowie Entzündung des Tubulusepithels. Veränderungen der Niere waren nicht reversibel, nahmen jedoch nach einer 4-wöchigen Erholungsphase in ihrem Schweregrad ab.

In Studien mit Einzel- und Mehrfachdosen wurden bei relativ hohen Expositionen (≥ 7-faches des geschätzten C_{max}-Spiegels von 2-mal täglich 600 mg) Konvulsionen sowohl bei der Ratte als auch bei dem Affen beobachtet.

Weitere wichtige toxikologische Befunde, die bei der Ratte und dem Affen festgestellt wurden, umfassten histopathologische Veränderungen in der Blase und der Milz.

Genetische Toxizität
In einer Untersuchung zur chromosomalen Aberration zeigten Ceftarolinfosamil und Ceftarolin *in vitro* eine klastogene Wirkung, allerdings gab es im Ames-Test, Maus-Lymphoma-Test und im Test zur unplanmäßigen DNA-Synthese keinen Hinweis auf eine mutagene Aktivität. Darüber hinaus

waren *in-vivo*-Mikronucleus-Assays von Ratten und Mäusen negativ. Karzinogenitätsstudien wurden bisher nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität
Bei Ratten wurden bei Expositionen, die bis zu 5-mal so hoch waren wie die klinisch beobachtete, insgesamt keine unerwünschten Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die postnatale Entwicklung beobachtet. Wenn Ceftarolin während der Organogenese angewendet wurde, bei Expositionen, die unter der klinisch beobachteten lagen, traten bei der Ratte geringfügige Veränderungen des fetalen Gewichtes und eine verzögerte Ossifikation des Interparietalknochens auf. Jedoch war kein Effekt auf das Geburtsgewicht oder das Wachstum der Rattenjungen festzustellen, wenn Ceftarolinfosamil während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit angewendet wurde. Die Anwendung von Ceftarolin bei trächtigen Kaninchen führte bei Expositionen, die mit den klinisch beobachteten vergleichbar waren, zu einer erhöhten Inzidenz eines gewinkelten Zungenbeinflügels beim Fötus, eine bei Kaninchenföten häufig auftretende Skelettveränderung.

Juvenile Toxizität
Intravenöse Bolusgaben von Ceftarolinfosamil an säugende Ratten von Tag 7 bis 20 postnatal wurden gut vertragen, wobei die Expositionen im Plasma etwa 2-fach höher waren als die pädiatrischer Patienten. Zysten am Nierenkortex wurden in allen Gruppen beobachtet, einschließlich der Kontrollen an Tag 50 postnatal. Die Zysten betrafen einen kleinen Teil der Niere und traten ohne signifikante Veränderungen der Nierenfunktion oder der Urin-Parameter auf. Deshalb wurden diese Ergebnisse nicht als unerwünschtes Ereignis angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Trockenpulver: 3 Jahre

Nach Rekonstitution:
Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte unverzüglich verwendet werden.

Nach Verdünnung:
Sobald die Infusionslösung mit einem der im Abschnitt 6.6 aufgelisteten Verdünnungsmittel zubereitet ist, sollte diese innerhalb von 6 Stunden nach Zubereitung verwendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen. Sobald die verdünnte Lösung aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss diese bei Raumtemperatur innerhalb von 6 Stunden verwendet werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung unverzüglich verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders; sie betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8 °C, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Gummistopfen (Halobutylkautschuk) und Aluminiumverschluss mit einer Flip-off-Kappe.

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und das entstandene Konzentrat daraufhin vor Anwendung unverzüglich verdünnt werden. Die rekonstituierte Lösung ist eine blassgelbe partikelfreie Lösung.

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die gebräuchlichen aseptischen Techniken zu berücksichtigen.

Das Zinforo-Pulver sollte mit 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die entstandene Lösung sollte geschüttelt werden, bevor sie in einen Infusionsbeutel oder eine Infusionsflasche überführt wird, welche entweder 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zur Injektion, 50 mg/ml (5%ige) Dextroselösung zur Injektion, 4,5 mg/ml Natriumchlorid- und 25 mg/ml Dextroselösung zur Injektion (0,45 % Natriumchlorid und 2,5 % Dextrose) oder Ringer-Laktat-Lösung enthalten. Je nach Volumenbedarf des Patienten kann für die Zubereitung der Infusion ein 250 ml-, 100 ml- oder 50 ml-Infusionsbeutel verwendet werden. Die Gesamtzeit zwischen dem Beginn der Zubereitung und der Fertigstellung der intravenösen Infusion sollte 30 Minuten nicht überschreiten.

Infusionsvolumina für Kinder und Jugendliche variieren je nach Gewicht des Kindes. Die Konzentration der Infusionslösung sollte während der Zubereitung und Anwendung 12 mg/ml Ceftarolinfosamil nicht übersteigen.

Jede Durchstechflasche ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/785/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Facta Farmaceutici S.p.A.
Nucleo Industriale S. Atto
64100 Teramo
Italien

AstraZeneca AB
Gärtunavägen, B674:5
SE-151 85 Södertälje
Schweden

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zinforo 600 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung
Ceftarolinfosamil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Ceftarolinfosamilacetat (1:1) 1 H_2O, entsprechend 600 mg Ceftarolinfosamil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Arginin

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung.
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Zur Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung siehe Packungsbeilage.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/785/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Zinforo 600 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung
Ceftarolinfosamil
i.v.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zinforo 600 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung
Ceftarolinfosamil

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zinforo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zinforo beachten?
3. Wie ist Zinforo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zinforo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zinforo und wofür wird es angewendet?

Was Zinforo ist
Zinforo ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Ceftarolinfosamil enthält. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „Cephalosporin-Antibiotika“ genannt werden.

Wofür Zinforo angewendet wird
Zinforo wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab einem Alter von 2 Monaten und Erwachsenen mit:
- Infektionen der Haut und des Gewebes unter der Haut
- einer Infektion der Lungen, die „Lungenentzündung“ genannt wird

Wie Zinforo wirkt
Zinforo wirkt, indem es bestimmte Bakterien abtötet, die schwere Infektionen verursachen können.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zinforo beachten?

Zinforo darf nicht angewendet werden, wenn
- Sie allergisch gegen Ceftarolinfosamil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von Zinforo sind
- Sie allergisch gegen andere Cephalosporin-Antibiotika sind
- Sie schon einmal schwere allergische Reaktionen auf andere Antibiotika wie Penicilline oder Carbapeneme hatten.

Wenden Sie Zinforo nicht an, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von Zinforo mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Sprechen Sie vor der Anwendung Ihres Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn:

- Sie Nierenprobleme haben (Ihr Arzt wird möglicherweise eine geringere Dosis verschreiben müssen)
- Sie jemals Anfälle hatten (Krampfanfälle oder Zuckungen)
- Sie jemals eine leichte allergische Reakion auf andere Antibiotika wie Penicilline oder Carbapeneme hatten
- Sie in der Vergangenheit schweren Durchfall hatten, während Sie Antibiotika eingenommen haben

Während oder nach der Behandlung mit Zinforo erleiden Sie möglicherweise eine andere Infektion, die durch ein anderes Bakterium verursacht wird.

Labortest
Ein Labortest (Coombs-Test genannt), der bestimmte Antikörper nachweist, die Ihre roten Blutkörperchen angreifen können, ergibt bei Ihnen möglicherweise unnormale Ergebnisse.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Zinforo mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Kinder und Jugendliche
Zinforo sollte bei Kindern im Alter von unter 2 Monaten nicht angewendet werden, da nicht genügend Daten zu diesen Patientengruppen vorliegen.

Anwendung von Zinforo zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige oder pflanzliche Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit
Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von Zinforo, wenn Sie schwanger sind. Dieses Arzneimittel darf bei Ihnen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen gesagt.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von Zinforo, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen. Ihr Arzt fordert Sie möglicherweise auf, während der Behandlung mit Zinforo das Stillen zu beenden.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Zinforo kann Nebenwirkungen wie Schwindel verursachen. Dies beeinträchtigt möglicherweise Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

3. Wie ist Zinforo anzuwenden?

Zinforo wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben.

Wie viel angewendet wird
Die übliche Dosis für Erwachsene ist 600 mg alle 12 Stunden. Die übliche Dosis für Kinder hängt vom Alter und Gewicht des Kindes ab und wird alle 8 oder 12 Stunden gegeben. Sie wird über einen Zeitraum von 60 Minuten durch einen Tropf in eine Vene gegeben.

Eine Behandlungsperiode dauert üblicherweise 5 bis 14 Tage bei Infektionen der Haut und 5 bis 7 Tage bei Lungenentzündung.

Patienten mit Nierenproblemen
Wenn Sie Nierenprobleme haben, wird Ihr Arzt die Dosis möglicherweise verringern, weil Zinforo über die Nieren aus Ihrem Körper entfernt wird.

Wenn Sie eine größere Menge von Zinforo angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie glauben, dass Ihnen zu viel Zinforo gegeben wurde, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal unverzüglich mit.

Wenn Sie eine Anwendung von Zinforo versäumt haben
Wenn Sie glauben, eine Anwendung von Zinforo versäumt zu haben, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal unverzüglich mit.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch Zinforo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei Anwendung dieses Arzneimittels auftreten:

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie diese Anzeichen bemerken, da Sie möglicherweise dringend medizinische Behandlung benötigen.
- Plötzliche Schwellung Ihrer Lippen, Ihres Gesichts, Rachens oder Ihrer Zunge; schwerer Ausschlag; und Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen. Dies sind möglicherweise Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion (Anaphylaxie), die lebensbedrohlich sein kann.
- Durchfall, der sich verschlimmert oder nicht abklingt, oder Stuhl, der Blut oder Schleim enthält. Dies kann während oder nach der Behandlung mit Zinforo auftreten. In dieser Situation sollten Sie keine Arzneimittel einnehmen, die die Darmtätigkeit stoppen oder verlangsamen.

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 Behandelten von 10)
- Veränderte Werte in einem Bluttest, der „Coombs-Test" genannt wird. Dies wird häufig bei Patienten beobachtet, die diese Art von Antibiotika erhalten. Dieser Test weist bestimmte Antikörper nach, die Ihre roten Blutkörperchen angreifen können.

Häufig (betrifft weniger als 1 Behandelten von 10)
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Juckreiz, Hautausschlag
- Durchfall, Bauchschmerzen
- Übelkeit oder Erbrechen
- Vermehrte Produktion von Enzymen in Ihrer Leber (durch Bluttests nachgewiesen)
- Schmerzen und Reizung der Venen
- Rötung, Schmerzen oder Schwellung an der Stelle, an der die Injektion gegeben wurde.

Gelegentlich (betrifft weniger als 1 Behandelten von 100)
- Blutarmut
- Blasenbildender, juckender Ausschlag (Nesselsucht)
- Ein Anstieg des Kreatininspiegels in Ihrem Blut. Kreatinin zeigt, wie gut Ihre Nieren arbeiten.
- Blutungen oder Blutergüsse mehr als üblich. Dies kann daran liegen, dass die Anzahl an Blutplättchen in Ihrem Blut verringert ist.

- Veränderte Werte in Bluttests, die nachweisen, wie gut Ihr Blut gerinnt.
- Eine Abnahme der Gesamtanzahl an bzw. an bestimmten weißen Blutzellen in Ihrem Blut (Leukopenie und Neutropenie).

Selten (betrifft weniger als 1 Behandelten von 1.000)
- Eine bedeutsame Abnahme der Anzahl bestimmter weißen Blutzellen in Ihrem Blut (Agranulozytose). Sie können Fieber, grippeähnliche Anzeichen, Halsschmerzen oder irgendeine andere Infektion, die schwerwiegend sein kann, bekommen.

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Ein Anstieg der Anzahl bestimmter weißer Blutzellen in Ihrem Blut (Eosinophilie).

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zinforo aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Zinforo nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zinforo enthält
- Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Ceftarolinfosamil.
- Der sonstige Bestandteil ist Arginin.

Wie Zinforo aussieht und Inhalt der Packung
Zinforo ist ein blasses, gelblich-weißes bis hellgelbes Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung in einer Durchstechflasche. Es ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Facta Farmaceutici S.p.A.
Nucleo Industriale S. Atto
64100 Teramo
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited

Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wichtig: Vor Verschreibung des Arzneimittels bitte die Fachinformation beachten.

Bei der Zubereitung der Infusionslösung müssen aseptische Bedingungen eingehalten werden. Der Inhalt der Zinforo-Durchstechflasche sollte mit 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die Anleitung für die Rekonstitution von Zinforo in der Durchstechflasche ist im Folgenden zusammengefasst:

Stärke der Dosierung (mg)	Volumen des hinzuzufügenden Verdünnungsmittels (ml)	Ungefähre Ceftarolin-Konzentration (mg/ml)	Zu entnehmende Menge
600	20	30	Gesamtvolumen

Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden, um die Zinforo-Lösung zur Infusion herzustellen. Je nach Volumenbedarf des Patienten kann für die Zubereitung der Infusion ein 250 ml-, 100 ml-, oder 50 ml-Infusionsbeutel verwendet werden. Geeignete Verdünnungsmittel sind unter anderem: 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zur Injektion, 50 mg/ml (5%ige) Dextroselösung zur Injektion; 4,5 mg/ml Natriumchlorid- und 25 mg/ml Dextroselösung zur Injektion (0,45 % Natriumchlorid und 2,5 % Dextrose) oder Ringer-Laktat-Lösung. Die damit hergestellte Lösung sollte bei allen Infusionsvolumina (50 ml, 100 ml oder 250 ml) über 60 Minuten angewendet werden.

Infusionsvolumina für Kinder und Jugendliche variieren je nach Gewicht des Kindes. Die Konzentration der Infusionslösung sollte während der Zubereitung und Anwendung 12 mg/ml Ceftarolinfosamil nicht übersteigen.

Die Rekonstitutionszeit beträgt weniger als 2 Minuten. Die Rekonstitution sollte durch behutsames Schwenken erfolgen und anschließend sollte visuell überprüft werden, ob sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Parenterale Arzneimittel sollten vor Anwendung visuell auf Partikel überprüft werden.

Abhängig von der Konzentration und den Lagerungsbedingungen, kann die Farbe der Zinforo-Infusionslösungen von klar, hell- bis dunkelgelb schwanken. Die Lösung ist partikelfrei. Wenn die Lösung wie empfohlen gelagert wird, wird die Stärke des Arzneimittels nicht beeinträchtigt.

In Studien wurde gezeigt, dass Zinforo-Lösungen zur Infusion bei Raumtemperatur für bis zu 6 Stunden stabil bleiben. Alternativ sind sie bei Lagerung im Kühlschrank bis zu 24 Stunden stabil. Sobald die verdünnte Lösung aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss diese bei Raumtemperatur innerhalb von 6 Stunden verwendet werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung unverzüglich verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Die Kompatibilität von Zinforo mit anderen Arzneimitteln wurde nicht untersucht. Zinforo sollte weder mit Lösungen gemischt werden, die andere Wirkstoffe enthalten, noch diesen hinzugefügt werden.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.