

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 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<sub>2</sub>O, 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 (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Blasses gelblich-weißes bis hellgelbes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zinforo wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen (*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

Die jeweils empfohlene Behandlungsdauer ist 5–14 Tage bei cSSTI und 5–7 Tage bei CAP.

**Tabelle 1 Dosierung bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion, Kreatinin-Clearance (CrCL) > 50 ml/min**

Anwendungsgebiete	Dosierung (mg/Infusion)	Infusionsdauer (Minuten)/Häufigkeit
<u>Standarddosis<sup>a</sup></u> Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen (cSSTI) Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)	600 mg	5–60 <sup>b</sup> /alle 12 Stunden
<u>Hohe Dosis<sup>b</sup></u> cSSTI mit <i>S. aureus</i> als bestätigter oder vermuteter Ursache mit einer MHK = 2 mg/l oder 4 mg/l gegenüber Ceftarolin <sup>c</sup>		120/alle 8 Stunden

- <sup>a</sup> Bei Patienten mit supranormaler Nierenclearance, die die Standarddosis erhalten, kann eine Infusionszeit von 60 Minuten besser sein.
- <sup>b</sup> Die Infusionsdauer unter 60 Minuten und die Empfehlungen für die hohe Dosis basieren lediglich auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.
- <sup>c</sup> Zur Behandlung von *S. aureus* bei einer Ceftarolin-MHK  $\leq 1$  mg/l wird die Standarddosis empfohlen.

**Tabelle 2 Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit normaler Nierenfunktion, Kreatinin-Clearance (CrCL) > 50 ml/min\***

Anwendungsgebiete	Altersgruppe	Dosierung (mg/Infusion)	Infusionsdauer (Minuten)/Häufigkeit
<u>Standarddosis<sup>a</sup></u>	Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht $\geq 33$ kg	600 mg	5–60 <sup>b</sup> alle 12 Stunden
Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen (cSSTI)	Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht < 33 kg <b>und</b> Kinder von $\geq 2$ Jahren bis < 12 Jahren	12 mg/kg bis maximal 400 mg	5–60 <sup>b</sup> /alle 8 Stunden
	Säuglinge und Kleinkinder von $\geq 2$ Monaten bis < 2 Jahren	8 mg/kg	5–60 <sup>b</sup> /alle 8 Stunden
Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)	Neugeborene von der Geburt bis < 2 Monaten <sup>b</sup>	6 mg/kg	60/alle 8 Stunden
	Kinder und Jugendliche von $\geq 2$ Jahren bis < 18 Jahren	12 mg/kg bis maximal 600 mg	120/alle 8 Stunden
<u>Hohe Dosis<sup>b</sup></u> cSSTI mit <i>S. aureus</i> als bestätigter oder vermuteter Ursache mit einer MHK = 2 mg/l oder 4 mg/l gegenüber Ceftarolin <sup>c</sup>	Säuglinge und Kinder von $\geq 2$ Monaten bis < 2 Jahren	10 mg/kg	120/alle 8 Stunden

<sup>a</sup> Bei Patienten mit supranormaler Nierenclearance, die die Standarddosis erhalten, kann eine Infusionszeit von 60 Minuten besser sein.

<sup>b</sup> Die Infusionsdauer unter 60 Minuten, neonatal und die Empfehlungen für die hohe Dosis basieren lediglich auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

<sup>c</sup> Zur Behandlung von *S. aureus* bei einer Ceftarolin-MHK  $\leq 1$  mg/l wird die Standarddosis empfohlen.

\* Berechnet nach der Schwartz-Formel (in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) für Kinder und Jugendliche.

### 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  $\leq 50$  ml/min sollte die Dosis wie in den Tabellen 3 und 4 angegeben angepasst werden (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2). Die jeweils empfohlene Behandlungsdauer ist 5–14 Tage bei cSSTI und 5–7 Tage bei CAP.

**Tabelle 3 Dosierung bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kreatinin-Clearance (CrCL)  $\leq$  50 ml/min**

Anwendungsgebiete	Kreatinin-Clearance (ml/min) <sup>a</sup>	Dosierung (mg/Infusion)	Infusionsdauer (Minuten)/Häufigkeit
<u>Standarddosis</u>  Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen (cSSTI)  Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)	> 30 bis $\leq$ 50	400 mg	5–60 <sup>c</sup> /alle 12 Stunden
	$\geq$ 15 bis $\leq$ 30	300 mg	
	ESRD, einschließlich Hämodialyse <sup>b</sup>	200 mg	
<u>Hohe Dosis<sup>c</sup></u>  cSSTI mit <i>S. aureus</i> als bestätigter oder vermuteter Ursache mit einer MHK = 2 mg/l oder 4 mg/l gegenüber Ceftarolin <sup>d</sup>	> 30 bis $\leq$ 50	400 mg	120/alle 8 Stunden
	$\geq$ 15 bis $\leq$ 30	300 mg	
	ESRD, einschließlich Hämodialyse <sup>b</sup>	200 mg	

<sup>a</sup> Berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel bei Erwachsenen. Dosis basierend auf der CrCL. Die CrCL sollte engmaschig überwacht und die Dosis gemäß einer sich verändernden Nierenfunktion angepasst werden.

<sup>b</sup> Ceftarolin ist hämodialysierbar. Daher sollte Zinforo am Hämodialyse-Tag nach der Hämodialyse angewendet werden.

<sup>c</sup> Die Infusionsdauer unter 60 Minuten und die Empfehlungen für die hohe Dosis basieren lediglich auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

<sup>d</sup> Zur Behandlung von *S. aureus* bei einer Ceftarolin-MHK  $\leq$  1 mg/l wird die Standarddosis empfohlen.

Dosierungsempfehlungen für Neugeborene, Säuglinge und Kinder und Jugendliche basieren auf Pharmakokinetik(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 terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD) zu empfehlen.

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen bei Kindern < 2 Jahren mit mäßiger oder schwerwiegender Niereninsuffizienz oder mit ESRD zu empfehlen.

**Tabelle 4 Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kreatinin-Clearance (CrCL) ≤ 50 ml/min**

Anwendungsgebiete	Altersgruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min) <sup>a</sup>	Dosierung (mg/Infusion)	Infusionsdauer (Minuten)/Häufigkeit
<u>Standarddosis</u>	Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 33 kg	> 30 bis ≤ 50	400 mg	5–60 <sup>c</sup> /alle 12 Stunden
		≥ 15 bis ≤ 30	300 mg	
Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen (cSSTI)	Jugendliche von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht < 33 kg <b>und</b> Kinder von ≥ 2 Jahren bis < 12 Jahren	ESRD, einschließlich Hämodialyse <sup>b</sup>	200 mg	5–60 <sup>c</sup> /alle 8 Stunden
		> 30 bis ≤ 50	8 mg/kg bis maximal 300 mg	
Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)		≥ 15 bis ≤ 30	6 mg/kg bis maximal 200 mg	
<u>Hohe Dosis<sup>c</sup></u>	Kinder und Jugendliche von ≥ 2 Jahren bis < 18 Jahren	> 30 bis ≤ 50	10 mg/kg bis maximal 400 mg	120/alle 8 Stunden
		≥ 15 bis ≤ 30	8 mg/kg bis maximal 300 mg	
cSSTI mit <i>S. aureus</i> als bestätigter oder vermuteter Ursache mit einer MHK = 2 mg/l oder 4 mg/l gegenüber Ceftarolin <sup>d</sup>				

<sup>a</sup> Berechnet mittels Schwartz-Formel (in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bei Kindern und Jugendlichen. Dosis basierend auf der CrCL. Die CrCL sollte engmaschig überwacht und die Dosis gemäß einer sich verändernden Nierenfunktion angepasst werden.

<sup>b</sup> Ceftarolin ist hämodialysierbar. Daher sollte Zinforo am Hämodialyse-Tag nach der Hämodialyse angewendet werden.

<sup>c</sup> Die Infusionsdauer unter 60 Minuten und die Empfehlungen für die hohe Dosis basieren lediglich auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

<sup>d</sup> Zur Behandlung von *S. aureus* bei einer Ceftarolin-MHK ≤ 1 mg/l wird die Standarddosis empfohlen.

#### Leberinsuffizienz

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

#### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung. Zinforo wird als intravenöse Infusion über 5 bis 60 Minuten bei der Standarddosis oder 120 Minuten bei der hohen Dosis (für cSSTI verursacht durch *S. aureus* mit einer MHK von 2 oder 4 mg/l gegenüber Ceftarolin) angewendet. Dies gilt für Infusionsvolumina von 50 ml, 100 ml oder 250 ml (siehe Abschnitt 6.6). Infusionsbedingte Reaktionen (z. B. Phlebitis) können durch eine Verlängerung der Infusionsdauer verhindert werden.

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 Ceftarolininfosamil nicht übersteigen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der 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).

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Betalactam-Antibiotika (einschließlich Cephalosporine) wurden schwere kutane Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) berichtet, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).

Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine, Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika in der Vorgeschichte sind möglicherweise auch überempfindlich gegen Ceftarolinfosamil. Bei Patienten mit nicht-schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen auf jegliche andere Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme) in der Vorgeschichte, sollte Ceftarolin mit Vorsicht angewendet werden. Sollte während der Behandlung mit Zinforo eine schwere allergische Reaktion oder eine schwere kutane Nebenwirkung (SCAR) auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen, und es sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

#### *Clostridioides 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 fünf gepoolten zulassungsrelevanten Studien 11,2 % 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 (z. B. Mukoviszidose, siehe Abschnitt 5.2), 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 Weichgewebeeinfektionen mit Ceftarolin keine Erfahrungen vor: immunsupprimierte Patienten, Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, nekrotisierender Faszitis, 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.

Es liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Ceftarolin zur Behandlung von durch *S. aureus* verursachter cSSTI mit einer MHK von > 1 mg/l vor. Die in den Tabellen 1 bis 4 dargestellten empfohlenen Dosierungen von Zinforo für die Behandlung von durch *S. aureus* verursachter cSSTI mit einer Ceftarolin-MHK von 2 oder 4 mg/l basieren auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modellen und Simulation (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Zinforo sollte nicht zur Behandlung von durch *S. aureus* verursachter cSSTI angewendet werden, für die die Ceftarolin-MHK > 4 mg/l beträgt.

Die in Tabelle 2 angegebene empfohlene Dosierung von Zinforo für Säuglinge < 2 Monaten basiert auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modellen und Simulationen.

Infusionszeiten unter 60 Minuten basieren lediglich auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen.

#### **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.

#### Kinder und Jugendliche

Wie auch bei Erwachsenen, wird das Wechselwirkungspotenzial bei Kindern und Jugendlichen als gering erachtet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur eine begrenzte Anzahl an Daten zur Anwendung von Ceftarolinfosamil bei Schwangeren 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. Ein Risiko für die Neugeborenen/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und 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**

Es können Nebenwirkungen wie z. B. Schwindel auftreten, die möglicherweise einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei  $\geq 3\%$  der ca. 3.242 mit Zinforo in klinischen Studien behandelten Patienten auftraten, waren Diarrhö, Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Pruritus und waren im Allgemeinen von leichtem bis mäßigem Schweregrad. *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können ebenfalls auftreten.

Eine erhöhte Inzidenz des Auftretens von Ausschlag bei asiatischen Patienten (siehe unten) und eine erhöhte Inzidenz einer DAGT-Serokonversion (siehe Abschnitt 4.4) wurde in einer Studie mit erwachsenen cSSTI-Patienten beobachtet, die Zinforo 600 mg, angewendet über 120 Minuten alle 8 Stunden, erhielten.

#### 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  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			<i>Clostridioides difficile</i> 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 ( <i>Inter- national Normalised Ratio</i> )	Agranulozytose,* Eosinophilie*	
Erkrankungen des Immunsystems		Ausschlag, Pruritus	Anaphylaxie, Überempfindlichkeit (z. B. Urtikaria, Lippen- und Gesichtsschwellung) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)		
Erkrankungen des Nerven- systems		Kopfschmerz en, Schwindel	Enzephalopathie* <sup>+</sup>		
Gefäß- erkrankungen		Phlebitis			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Eosinophile Pneumonie*
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts		Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalsc hmerz			
Leber- und Gallenerkrank ungen		Erhöhte Transaminas e-Werte			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhter Blutkreatinin-Wert		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichung sort		Pyrexie, Reaktionen am Infusionsort (Erythem, Phlebitis, Schmerz)			

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Unter- suchungen	Positiver direkter Coombs-Test (siehe Abschnitt 4.4 )				

\* Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) nach dem Inverkehrbringen identifiziert

+ Höheres Enzephalopathie-Risiko bei Patienten mit Niereninsuffizienz, bei denen die Ceftarolin-Dosis nicht angemessen verringert wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9)

### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

#### *Schwere kutane Nebenwirkungen*

SCARs (Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, akute generalisierte exanthematische Pustulose) wurden im Zusammenhang mit Betalactam-Antibiotika, einschließlich Cephalosporinen, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *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 und Jugendlichen basiert auf Sicherheitsdaten aus 2 Studien, in denen 227 Patienten im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren mit cSSTI oder CAP Zinforo erhielten. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei diesen 227 Patienten mit dem bei der erwachsenen Population beobachteten vergleichbar.

Darüber hinaus basiert die Sicherheitsbewertung für Neugeborene auf den Sicherheitsdaten von 2 Studien, in denen 34 Patienten (Alterspanne von Geburt bis unter 60 Tage) Zinforo erhielten. 23 dieser Patienten erhielten nur eine Einzeldosis von Zinforo. Insgesamt stimmten die in diesen Studien berichteten unerwünschten Ereignisse mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Zinforo überein.

### 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. Die Behandlung einer Überdosierung sollte sich nach der üblichen medizinischen Praxis richten.

### Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine relative Überdosierung könnte bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz auftreten. Neurologische Folgen, einschließlich Enzephalopathie, wurden in Fällen festgestellt, in denen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Betalactam-Antibiotika (einschließlich Cephalosporine) erhielten, ohne dass die Dosis verringert wurde (siehe Abschnitt 4.2).

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 und Peneme, ATC-Code: J01DI02

Die aktive Wirkform nach Anwendung von Zinforo ist Ceftarolin.

#### Wirkmechanismus

Ceftarolin ist ein Cephalosporin-Antibiotikum mit *in-vitro*-Aktivität gegen grampositive und -negative Bakterien. Die bakterizide Wirkung von Ceftarolin wird durch die Bindung an essentielle Penicillin-bindende Proteine (PBPs) vermittelt. Biochemische Studien haben gezeigt, dass Ceftarolin eine hohe Affinität zu PBP2a von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und PBP2x bei Penicillin-unempfindlichem *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) aufweist. 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 *Enterobacterales*, 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 Folgenden aufgelistet.

Erreger	Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (mg/l)	
	empfindlich ( $\leq S$ )	resistent ( $R >$ )
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> -Gruppen A, B, C, G	Anmerkung <sup>3</sup>	Anmerkung <sup>3</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5

1. Bezieht sich auf die Dosierung bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und 33 kg) mit Ceftarolin alle 12 Stunden mittels Infusion über 1 Stunde (siehe Abschnitt 4.2). Anmerkung: Es liegen keine Daten aus klinischen Studien vor bezüglich der Anwendung von Ceftarolin für die Behandlung von durch *S. aureus* verursachter CAP mit Ceftarolin-MHK > 1 mg/l.
2. Bezieht sich auf die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und 33 kg) mit Ceftarolin alle 8 Stunden mittels Infusion über 2 Stunden zur Behandlung von cSSTI (siehe Abschnitt 4.2). *S. aureus* mit Ceftarolin-MHK  $\geq 4$  mg/l sind selten. PK-PD-Analysen lassen vermuten, dass Ceftarolin, Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und 33 kg) alle 8 Stunden mittels Infusion über 2 Stunden gegeben, eine durch *S. aureus* verursachte cSSTI, für die die Ceftarolin-MHK 4 mg/l beträgt, behandelbar macht.
3. Empfindlichkeit abzuleiten aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin.

#### Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-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 Weichgewebeeinfektionen*

##### 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:

- *Chlamydomphila* spp.
- *Legionella* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *Proteus* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*

## 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 alle 8 oder 12 Stunden bei gesunden Erwachsenen mit einer CrCL > 50 ml/min 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 Ceftarolininfosamil 20,3 l, welches vergleichbar ist mit dem Volumen der Extrazellulärflüssigkeit.

### Biotransformation

Ceftarolininfosamil (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 Ceftarolininfosamil 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 Ceftarolininfosamil 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  $\text{CrCL} \leq 50 \text{ ml/min}$  (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 ( $\geq 65$  Jahre alt) und gesunden jungen erwachsenen Probanden (18-45 Jahre alt) vergleichbar. Die Erhöhung der  $\text{AUC}_{0-\infty}$  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 Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 33 kg erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### *Patienten mit Mukoviszidose*

Patienten mit Mukoviszidose waren von den klinischen CAP-Studien ausgeschlossen.

Einige Fallberichte und veröffentlichte Studien deuten auf die Notwendigkeit einer höheren Dosis von Ceftarolinfosamil bei Mukoviszidose-Patienten aufgrund einer möglicherweise veränderten Pharmakokinetik von Ceftarolin hin, die zu subtherapeutischen Spiegeln führen könnte. Die Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Studie, basierend auf gepoolten Daten aus verschiedenen Studien, zeigten insgesamt keine signifikanten, klinisch relevanten Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern von Ceftarolin bei Mukoviszidose-Patienten (Alter 6 Jahre und älter). Die Ceftarolin-Clearance war bei Mukoviszidose-Patienten ähnlich zu der bei Patienten mit CAP oder cSSTI, während das zentrale Ceftarolin-Volumen ähnlich wie bei gesunden Probanden war.

## **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 ( $\geq 7$ -faches des geschätzten  $C_{\text{max}}$ -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 Ceftarolinosamil 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 Ceftarolinosamil 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 Ceftarolinosamil 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 verdünnt 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 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**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irland

### **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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2017

## **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, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (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, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

ACS Dobfar S.p.A.  
Nucleo Industriale S. Atto  
64100 Teramo  
Italien

**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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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 (MAH) 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  
Ceftarolininfosamil

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Ceftarolininfosamilacetat (1:1) 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 600 mg  
Ceftarolininfosamil.

#### 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 UNZUGÄNGLICH 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 nach Rekonstitution siehe Packungsbeilage.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irland

**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(EN) DER ANWENDUNG**

Zinforo 600 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats  
Ceftarolininfosamil  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Zinfo 600 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung Ceftarolinosamil

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

#### **1. Was ist Zinfo und wofür wird es angewendet?**

##### **Was Zinfo ist**

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

##### **Wofür Zinfo angewendet wird**

Zinfo wird angewendet zur Behandlung von Kindern (ab der Geburt) und Erwachsenen mit:

- Infektionen der Haut und des Gewebes unter der Haut
- einer Infektion der Lungen, die „Lungenentzündung“ genannt wird

##### **Wie Zinfo wirkt**

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

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zinfo beachten?**

##### **Zinfo darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Ceftarolinosamil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie allergisch gegen andere Cephalosporin-Antibiotika sind,
- wenn Sie schon einmal schwere allergische Reaktionen auf andere Antibiotika wie Penicilline oder Carbapeneme hatten.

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

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zinfo anwenden,

- wenn Sie Nierenprobleme haben (Ihr Arzt wird möglicherweise eine geringere Dosis verschreiben müssen),
- wenn Sie jemals Anfälle hatten (Krampfanfälle oder Zuckungen),

- wenn Sie jemals eine leichte allergische Reaktion auf andere Antibiotika wie Penicilline oder Carbapeneme hatten,
- wenn 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.

Sie können Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen, wie z. B. Fieber, Gelenkschmerzen, Hautausschlag, roten schuppigen Ausschlag, Hautgeschwüre mit Eiter, Blasen oder Hautabschälung, rote runde Flecken, oft mit zentralen Blasen am Rumpf, Geschwüre in Mund, Hals, Nase, Genitalbereich und Augen entwickeln. Wenden Sie sich in diesem Fall umgehend an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### Labortest

Ein Labortest (Coombs-Test genannt), der bestimmte Antikörper nachweist, die Ihre roten Blutkörperchen angreifen können, ergibt bei Ihnen möglicherweise unnormale Ergebnisse. Sollte der Spiegel Ihrer roten Blutkörperchen fallen, kontrolliert Ihr Arzt möglicherweise, ob dieses durch diese Antikörper verursacht wird.

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.

#### **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.

#### **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.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

#### **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 empfohlene Dosis für Erwachsene ist 600 mg alle 12 Stunden. Bei bestimmten Infektionen kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf 600 mg alle 8 Stunden erhöhen. Die übliche empfohlene 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 5 bis 60 Minuten, wenn Sie die übliche Dosis, oder 120 Minuten, wenn Sie eine höhere Dosis erhalten, 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 Zinfofo angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie glauben, dass Ihnen zu viel Zinfofo gegeben wurde, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal unverzüglich mit.

**Wenn Sie eine Anwendung von Zinfofo versäumt haben**

Wenn Sie glauben, eine Anwendung von Zinfofo 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 dieses Arzneimittel 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 Zinfofo auftreten. In dieser Situation sollten Sie keine Arzneimittel einnehmen, die die Darmtätigkeit stoppen oder verlangsamen.

**Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)**

- 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 (kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen)**

- 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 (kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen)**

- 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 weißen Blutzellen oder an einer bestimmten Art an weißen Blutzellen in Ihrem Blut (Leukopenie und Neutropenie).
- Veränderungen Ihrer psychischen Verfassung, z. B. Verwirrtheit, vermindertes Bewusstsein, abnorme Bewegungen oder Anfälle (Enzephalopathie) – diese traten bei Personen auf, die eine

zu hohe Dosis erhielten, insbesondere bei Personen mit Nierenproblemen.

#### **Selten (kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen)**

- Eine bedeutsame Abnahme der Anzahl bestimmter weißer Blutzellen in Ihrem Blut (Agranulozytose). Sie können Fieber, grippeähnliche Anzeichen, Halsschmerzen oder irgendeine andere Infektion, die schwerwiegend sein kann, bekommen.
- Ein Anstieg der Anzahl bestimmter weißer Blutzellen in Ihrem Blut (Eosinophilie).

#### **Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Eine Form der Lungenerkrankung, bei der eosinophile Granulozyten (bestimmte weiße Blutkörperchen) in erhöhter Anzahl in der Lunge auftreten (eosinophile Pneumonie).

#### **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?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel 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.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Das Krankenhaus wird jegliches Abfallmaterial sicher entsorgen. Es trägt damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Zinforo enthält**

- Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Ceftarolininfosamil.
- 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**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irland

## Hersteller

ACS Dobfar 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

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

### България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

### Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### Česká republika

Pfizer spol s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

### Magyarország

PFIZER Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

### Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: +49 (0)800 8535555

### Nederland

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

### Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

### Norge

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

### Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

### España

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

### Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

### France

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

### Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

### România

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

### Ireland

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

### Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Suomi/Finland**

Pfizer PFE Finland Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**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 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 Zinfo-Durchstechflasche sollte mit 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die Anleitung für die Rekonstitution von Zinfo 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 Zinfo-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 gemäß der gewählten Dosis bei Infusionsvolumina von 50 ml, 100 ml oder 250 ml über 5 bis 60 Minuten bei der Standarddosis oder 120 Minuten bei der hohen Dosis 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 Ceftarolininfosamil 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 Zinfo-

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 Zinfofo-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 Zinfofo mit anderen Arzneimitteln wurde nicht untersucht. Zinfofo 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 beseitigen.