

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Zinforo 600 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži ceftarolinfosamil solvat acetatne kiseline hidrat što odgovara 600 mg ceftarolinfosamila.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 30 mg ceftarolinfosamila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Blijedožućkasto-bijeli do svijetložuti prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Zinforo je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u novorođenčadi, dojenčadi, djece, adolescenata i odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva
- izvanbolnički stečene pneumonije.

Moraju se uzeti u obzir službene preporuke o primjerenosti primjeni antibakterijskih lijekova.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučeno trajanje liječenja iznosi od 5 do 14 dana za komplicirane infekcije kože i mekog tkiva te od 5 do 7 dana za izvanbolnički stečene pneumonije.

**Tablica 1. Doziranje u odraslih s normalnom bubrežnom funkcijom, klirens kreatinina (CrCL) >50 ml/min**

Indikacije	Doziranje (mg/infuziji)	Trajanje infuzije (minute)/učestalost
<u>Standardna doza<sup>a</sup></u> Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	600 mg	5 – 60 <sup>b</sup> /svakih 12 sati
<u>Visoka doza<sup>b</sup></u> Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva za koje je potvrđeno ili za koje se sumnja da su uzrokovane <i>S. aureusom</i> kod kojeg je minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) ceftarolina = 2 mg/l ili 4 mg/l <sup>c</sup>		120/svakih 8 sati

<sup>a</sup> Trajanje infuzije od 60 minuta može biti preporučljivo u bolesnika sa supranormalnim bubrežnim klirensom koji primaju standardnu dozu

<sup>b</sup> Trajanje infuzije kraće od 60 minuta i preporuke za visoku dozu temelje se samo na farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

<sup>c</sup> Preporučena je standardna doza za liječenje uzročnika *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina  $\leq 1$  mg/l.

**Tablica 2 Doziranje u pedijatrijskih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, CrCL > 50 ml/min\***

Indikacije	Dobna skupina	Doziranje (mg/infuziji)	Trajanje infuzije (minute)/učestalost
<u>Standardna doza<sup>a</sup></u>	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina, tjelesne težine $\geq 33$ kg	600 mg	5 – 60 <sup>b</sup> /svakih 12 sati
Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva	Adolescenti u dobi od 12 godina do < 18 godina, tjelesne težine < 33 kg, i djeca u dobi od $\geq 2$ godine do < 12 godina	12 mg/kg do maksimalno 400 mg	5 – 60 <sup>b</sup> /svakih 8 sati
	Dojenčad u dobi od $\geq 2$ mjeseca do < 2 godine	8 mg/kg	5 – 60 <sup>b</sup> /svakih 8 sati
Izvanbolnički stečene pneumonije	Novorođenčad od rođenja do < 2 mjeseca <sup>b</sup>	6 mg/kg	60/svakih 8 sati
	<u>Visoka doza<sup>b</sup></u>		
Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva za koje je potvrđeno ili za koje se sumnja da su uzrokovane <i>S. aureusom</i> kod kojeg je MIK ceftarolina = 2 mg/l ili 4 mg/l <sup>c</sup>	Djeca i adolescenti u dobi od $\geq 2$ godine do < 18 godina	12 mg/kg do maksimalno 600 mg	120/svakih 8 sati
	Dojenčad u dobi od $\geq 2$ mjeseca do < 2 godine	10 mg/kg	120/svakih 8 sati

<sup>a</sup> Trajanje infuzije od 60 minuta može biti preporučljivo u bolesnika sa supranormalnim bubrežnim klirensom koji primaju standardnu dozu

<sup>b</sup> Trajanje infuzije kraće od 60 minuta, preporuke za visoku dozu i dozu za novorođenčad temelje se samo na farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

<sup>c</sup> Preporučena je standardna doza za liječenje uzročnika *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina  $\leq 1$  mg/l.

\* Izračunato korištenjem Schwartzove formule (u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) za pedijatrijske bolesnike.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doziranja u starijih bolesnika s vrijednostima klirensa kreatinina > 50 ml/min (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje bubrega*

Ako je klirens kreatinina (CrCL)  $\leq 50$  ml/min, doza se mora prilagoditi prema uputi u Tablicama 3 i 4 (vidjeti dijelove 4.9 i 5.2). Preporučeno trajanje liječenja iznosi od 5 do 14 dana za komplikirane infekcije kože i mekog tkiva te od 5 do 7 dana za izvanbolnički stečene pneumonije.

**Tablica 3 Doziranje u odraslih s poremećenom bubrežnom funkcijom, CrCL ≤ 50 ml/min**

Indikacije	CrCL (ml/min) <sup>a</sup>	Doziranje (mg/infuziji)	Trajanje infuzije (minute)/učestalost
<u>Standardna doza</u> Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva Izvanbolnički stečene pneumonije	> 30 do ≤ 50	400 mg	5 – 60%/svakih 12 sati
	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
	završna faza bubrežne bolesti, uključujući hemodijalizu <sup>b</sup>	200 mg	
<u>Visoka doza</u> <sup>c</sup> Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva za koje je potvrđeno ili za koje se sumnja da su uzrokovane <i>S. aureusom</i> kod kojeg je MIK ceftarolina = 2 mg/l ili 4 mg/l <sup>d</sup>	> 30 do ≤ 50	400 mg	120/svakih 8 sati
	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
	završna faza bubrežne bolesti, uključujući hemodijalizu <sup>b</sup>	200 mg	

<sup>a</sup> Izračunato korištenjem Cockcroft-Gaultove formule za odrasle. Doza se temelji na CrCL. CrCL treba pomno pratiti i dozu prilagoditi promjenama bubrežne funkcije.

<sup>b</sup> Ceftarolin se može ukloniti hemodijalizom. Stoga se Zinforo treba primjenjivati nakon hemodijalize, na dane hemodijalize.

<sup>c</sup> Trajanje infuzije kraće od 60 minuta i preporuke za visoku dozu temelje se samo na farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

<sup>d</sup> Preporučena je standardna doza za liječenje uzročnika *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina ≤ 1 mg/l.

Preporučene doze za novorođenčad, dojenčad, djecu i adolescente temelje se na farmakokinetičkom modeliranju.

Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doziranja u adolescenata u dobi od navršениh 12 do <18 godina čija je tjelesna težina <33 kg te u djece u dobi od navršene 2 do 12 godina koji imaju završnu fazu bubrežne bolesti.

Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doziranja u pedijatrijskih bolesnika <2 godine koja imaju umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega ili završnu fazu bubrežne bolesti.

**Tablica 4 Doziranje u pedijatrijskih bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom, CrCL ≤ 50 ml/min**

Indikacije	Dobna skupina	CrCL (ml/min) <sup>a</sup>	Doziranje (mg/infuziji)	Trajanje infuzije (minute)/učestalost
<u>Standardna doza</u> Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina, tjelesne težine ≥ 33 kg	> 30 do ≤ 50	400 mg	5 – 60%/svakih 12 sati
		≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
		završna faza bubrežne bolesti, uključujući hemodijalizu <sup>b</sup>	200 mg	
Izvanbolnički stečene pneumonije	Adolescenti u dobi od 12 godina do < 18 godina, tjelesne težine < 33 kg, i djeca u dobi od ≥ 2 godine do < 12 godina	> 30 do ≤ 50	8 mg/kg do maksimalno 300 mg	5 – 60%/svakih 8 sati
		≥ 15 do ≤ 30	6 mg/kg do maksimalno 200 mg	

Indikacije	Dobna skupina	CrCL (ml/min) <sup>a</sup>	Doziranje (mg/infuziji)	Trajanje infuzije (minute)/učestalost
<u>Visoka doza<sup>c</sup></u> Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva za koje je potvrđeno ili za koje se sumnja da su uzrokovane <i>S. aureusom</i> kod kojeg je MIK ceftarolina = 2 mg/l ili 4 mg/l <sup>d</sup>	Djeca i adolescenti u dobi od ≥ 2 godine do < 18 godina	> 30 do ≤ 50	10 mg/kg do maksimalno 400 mg	120/svakih 8 sati
		≥ 15 do ≤ 30	8 mg/kg do maksimalno 300 mg	

<sup>a</sup> Izračunato korištenjem Schwartzove formule za pedijatrijske bolesnike (u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Doza se temelji na CrCL. CrCL treba pomno pratiti i dozu prilagoditi promjenama bubrežne funkcije.

<sup>b</sup> Ceftarolin se može ukloniti hemodijalizom. Stoga se Zinforo treba primjenjivati nakon hemodijalize, na dane hemodijalize.

<sup>c</sup> Trajanje infuzije kraće od 60 minuta i preporuke za visoku dozu temelje se samo na farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

<sup>d</sup> Preporučena je standardna doza za liječenje uzročnika *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina ≤ 1 mg/l.

#### *Oštećenje jetre*

Ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

#### Način primjene

Za intravensku primjenu. Zinforo se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom 5 do 60 minuta za standardnu dozu ili 120 minuta za visoku dozu (u slučaju komplikirane infekcije kože i mekog tkiva čiji je uzročnik *S. aureus* kod kojeg je minimalna inhibitorna koncentracija ceftarolina 2 mg/l ili 4 mg/l) kod infuzijskih volumena od 50 ml, 100 ml ili 250 ml (vidjeti dio 6.6). Reakcije povezane s infuzijom (kao što je flebitis) mogu se rješavati produljenjem trajanja infuzije.

Volumeni infuzije u pedijatrijskih bolesnika razlikovat će se ovisno o tjelesnoj težini djeteta. Koncentracija otopine za infuziju tijekom pripremanja i primjene ne smije prelaziti 12 mg/ml ceftarolinfosamila.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na cefalosporinske antibiotike.

Trenutna i teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (npr. peniciline ili karbapeneme).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Reakcije preosjetljivosti

Moguće su ozbiljne, ponekad i smrtonosne reakcije preosjetljivosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) te akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), povezane s liječenjem beta-laktamskim antibiotiocima (uključujući cefalosporine).

Bolesnici koji su preosjetljivi na cefalosporine, peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike mogu također biti preosjetljivi i na ceftarolinfosamil. Ceftarolin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika koji su imali reakcije preosjetljivosti, koje nisu bile teške, na bilo koje druge beta-laktamske antibiotike (npr. peniciline ili karbapeneme). Ako tijekom liječenja lijekom Zinfofor nastupi teška alergijska reakcija ili se pojavi teška kožna nuspojava, mora se prekinuti primjenu lijeka i poduzeti odgovarajuće mjere.

#### Proljev uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*

Prilikom liječenja ceftarolinfosamilom prijavljeni su kolitis izazvan antibiotikom i pseudomembranski kolitis, koji mogu imati raspon intenziteta, od blagog do opasnog po život. Stoga je važno da se u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene ceftarolinfosamila pojavi proljev uzme u obzir i ova dijagnoza (vidjeti dio 4.8). U takvim se okolnostima mora razmotriti prekid liječenja ceftarolinfosamilom te primjenu potpornih mjera zajedno s primjenom specifičnog liječenja protiv *Clostridium difficile*.

#### Neosjetljivi organizmi

Tijekom ili nakon liječenja lijekom Zinfofor mogu nastupiti superinfekcije.

#### Bolesnici s postojećim poremećajima s napadajima

Napadaji su zabilježeni u toksikološkim ispitivanjima pri razinama  $C_{max}$  ceftarolina koje su bile 7-25 puta više od razina u ljudi (vidjeti dio 5.3). Iskustvo u kliničkim ispitivanjima s ceftarolinfosamilom u bolesnika s postojećim poremećajima s napadajima je vrlo ograničeno. Stoga se Zinfofor u ovoj populaciji bolesnika mora primjenjivati uz oprez.

#### Serokonverzija dokazana direktnim antiglobulinskim testom (Coombsovim testom) i potencijalni rizik od hemolitičke anemije

Tijekom liječenja cefalosporinima može se razviti pozitivan nalaz direktnog antiglobulinskog testa (DAGT). Incidencija serokonverzije DAGT-a u bolesnika koji su primali ceftarolinfosamil iznosila je 11,2% u objedinjenim podacima iz pet pivotalnih ispitivanja uz primjenu svakih 12 sati (600 mg primijenjeno tijekom 60 minuta, svakih 12 sati) te 32,3% u ispitivanju na bolesnicima koji su primali ceftarolinfosamil svakih 8 sati (600 mg primijenjeno tijekom 120 minuta, svakih 8 sati). U kliničkim ispitivanjima nije bilo znakova hemolize u bolesnika koji su tijekom liječenja razvili pozitivan DAGT. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da će se pri liječenju cefalosporinima, uključujući Zinfofor, možda razviti hemolitička anemija. Mora se ispitati tu mogućnost u bolesnika koji tijekom ili nakon liječenja lijekom Zinfofor dobiju anemiju.

#### Ograničenja kliničkih podataka

Nema iskustva s primjenom ceftarolina u liječenju izvanbolnički stečene pneumonije u sljedećih skupina bolesnika: u imunokompromitiranih bolesnika, bolesnika s teškom sepsom/septičkim šokom, bolesnika s postojećom teškom bolešću pluća (npr. cističnom fibrozom, vidjeti dio 5.2), bolesnika u klasi rizika V prema PORT bodovnom sustavu i/ili s izvanbolnički stečenom pneumonijom koja pri dolasku zahtijeva umjetnu ventilaciju, bolesnika s izvanbolnički stečenom pneumonijom čiji je uzročnik *S. aureus* rezistentan na meticilin te bolesnika kojima je potrebna intenzivna skrb. U liječenju takvih bolesnika savjetuje se oprez.

Nema iskustva s primjenom ceftarolina u liječenju infekcija kože i mekog tkiva u sljedećih skupina bolesnika: u imunokompromitiranih bolesnika, bolesnika s teškom sepsom/septičkim šokom, bolesnika s nekrotizirajućim fasciitisom, perirektalnim apscesom, bolesnika s opeklinama trećeg stupnja ili opsežnim opeklinama. Iskustvo u liječenju bolesnika s infekcijama dijabetičkog stopala je ograničeno. U liječenju takvih bolesnika savjetuje se oprez.

Podaci iz kliničkih ispitivanja o primjeni ceftarolina za liječenje komplicirane infekcije kože i mekog tkiva čiji je uzročnik *S. aureus* sa MIK-om > 1 mg/l su ograničeni. Preporučeno doziranje lijeka Zinfofor, prikazano u Tablicama 1 do 4 za liječenje komplicirane infekcije kože i mekog tkiva čiji je uzročnik *S. aureus*, kod kojeg je MIK ceftarolina 2 ili 4 mg/l je temeljeno na farmakokinetičkom-farmakodinamičkom modeliranju i simulacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Zinfofor se ne smije

koristiti za liječenje komplicirane infekcije kože i mekog tkiva čiji je uzročnik *S. aureus*, kod kojeg je MIK ceftarolina >4 mg/l.

Preporučeno doziranje lijeka Zinfo, prikazano u Tablici 2 za pedijatrijske bolesnike u dobi od < 2 mjeseca, temeljeno je na farmakokinetičkom-farmakodinamičkom modeliranju i simulacijama.

Trajanje infuzije kraće od 60 minuta temelji se samo na farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija lijekova s ceftarolinfosamilom.

Očekuje se da će potencijal interakcije ceftarolina ili ceftarolinfosamila s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću enzima CYP450 biti malen s obzirom da oni nisu ni inhibitori niti induktori tih enzima *in vitro*. Ceftarolin i ceftarolinfosamil se ne metaboliziraju pomoću enzima CYP450 *in vitro*, stoga nije vjerojatno da bi istodobno primijenjeni induktori ili inhibitori CYP450 utjecali na farmakokinetiku ceftarolina.

Ceftarolin nije ni supstrat, niti inhibitor bubrežnih unosnih transportnih proteina (OCT2, OAT1 i OAT3) *in vitro*. Stoga se ne očekuju interakcije ceftarolina s lijekovima koji su supstrati ili inhibitori tih prijenosnika (npr. probenecid).

##### Pedijatrijska populacija

Kao i kod odraslih, očekuje se niska mogućnost interakcija u pedijatrijskoj populaciji.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ceftarolinfosamila u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama provedena u štakora i kunića ne ukazuju na štetne učinke na reproduktivnu toksičnost pri izloženostima sličnima terapijskim koncentracijama. Nakon primjene tijekom trudnoće i laktacije u štakora nije bilo učinka na okotnu težinu ni rast mladunčadi, iako su opažene manje promjene u tjelesnoj težini ploda i usporeno okoštavanje interparijetalne kosti kada se ceftarolinfosamil primjenjivao tijekom organogeneze (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Zinfo tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje antibiotikom koji ima antibakterijski profil kakav ima Zinfo.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ceftarolinfosamil ili ceftarolin u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Zinfo uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Nisu ispitivani učinci ceftarolinfosamila na plodnost u ljudi. Ispitivanja ceftarolinfosamila u životinja ne ukazuju na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Mogu se javiti nuspojave npr. omaglica i to može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave koje su se javile u  $\geq 3\%$  od otprilike 3242 bolesnika liječenih lijekom Zinforo u kliničkim ispitivanjima bile su proljev, glavobolja, mučnina i svrbež, a uglavnom su bile blage ili umjerene težine. Bolest uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile-associated disease*, CDAD) i teške reakcije preosjetljivosti također se mogu pojaviti.

Veća incidencija osipa u bolesnika azijskog porijekla (vidjeti niže) i veća incidencija serokonverzije DAGT-a (vidjeti dio 4.4) zapaženi su u ispitivanju lijeka Zinforo 600 mg primjenjenog tijekom 120 minuta svakih 8 sati u odraslim bolesnika s kompliciranim infekcijama kože i mekog tkiva.

### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka Zinforo u promet. Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na slijedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 5 Učestalost nuspojava prema organskim sustavima na temelju kliničkih ispitivanja i iskustava nakon stavljanja lijeka u promet**

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Kolitis uzrokovan bakterijom <i>Clostridium difficile</i> (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija, leukopenija, neutropenija, * trombocitopenija, produljeno protrombinsko vrijeme (PV), produljeno aktivirano parcijalno trombotično vrijeme (aPTV), povećanje međunarodnog normaliziranog omjera (INR)	Agranulocitoza, * eozinofilija *	
Poremećaji imunološkog sustava		Osip, svrbež	Anafilaksija, preosjetljivost (npr. urtikarija, oticanje usana i lica) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)		
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica	Encefalopatija <sup>*,+</sup>		
Krvožilni poremećaji		Flebitis			



Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja					Eozinofilna pneumonija*
Poremećaji probavnog sustava		Proljev, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu			
Poremećaji jetre i žuči		Povišene transaminaze			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Povišene vrijednosti kreatinina u krvi		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija, reakcije na mjestu infuzije (eritem, flebitis, bol)			
Pretrage	Pozitivan nalaz direktnog Coombsovog testa (vidjeti dio 4.4)				

\* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

+ Rizik od encefalopatije veći je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u kojih doza ceftarolina nije odgovarajuće smanjena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.9).

### Opis odabranih nuspojava

#### *Teške kožne nuspojave*

Prijavljene su teške kožne nuspojave (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima te akutna generalizirana egzantematozna pustuloza) uz primjenu beta-laktamskih antibiotika, uključujući cefalosporine (vidjeti dio 4.4).

#### *Osip*

Osip je opažen s čestom učestalosti i u objedinjenim ispitivanjima faze III kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva uz primjenu lijeka Zinforo svakih 12 sati (600 mg primijenjenih tijekom 60 minuta, svakih 12 sati) i u ispitivanju kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva uz primjenu svakih 8 sati (600 mg primijenjenih tijekom 120 minuta, svakih 8 sati). Međutim, učestalost osipa u podskupini azijskih bolesnika koji su primali lijek Zinforo svakih 8 sati bila je vrlo česta (18,5%).

### Pedijatrijska populacija

Ocjena sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika temelji se na podacima o sigurnosti primjene iz 2 ispitivanja u kojima je lijek Zinforo primijenjen u 227 bolesnika u dobi od navršena 2 mjeseca do 17 godina, koji su imali komplicirane infekcije kože i mekog tkiva ili izvanbolnički stečenu pneumoniju. Sveukupno, sigurnosni profil u ovih 227 bolesnika bio je sličan onom zabilježenom u odrasloj populaciji.

Dodatno, ocjena sigurnosti primjene u novorođenčadi temelji se na podacima o sigurnosti primjene iz 2 ispitivanja u kojima je lijek Zinfozo primijenjen u 34 bolesnika (u dobi od rođenja do manje od 60 dana starosti), od kojih su 23 bolesnika primila samo jednu dozu lijeka Zinfozo. Sveukupno, štetni događaji prijavljeni u ovim ispitivanjima bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka Zinfozo.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Ograničeni podaci u bolesnika koji su primili više doze lijeka Zinfozo od preporučenih pokazuju da su nuspojave slične kao one opažene u bolesnika koji su primali preporučene doze. Predoziranje se mora liječiti sukladno standardnoj medicinskoj praksi.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega može doći do relativnog predoziranja. Neurološke posljedice, uključujući encefalopatiju, zabilježene su u slučajevima u kojima su beta-laktamski antibiotici (uključujući cefalosporine) primijenjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega bez smanjenja doze (vidjeti dio 4.2).

Ceftarolin se može ukloniti hemodijalizom; tijekom razdoblja 4-satne dijalize otprilike 74% primjenjene doze se pojavilo u dijalizatu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, ostali cefalosporini i penemi, ATK oznaka: J01DI02

Djelatna tvar nakon primjene lijeka Zinfozo je ceftarolin.

#### Mehanizam djelovanja

Ceftarolin je cefalosporinski antibiotik s *in vitro* aktivnošću protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Baktericidno djelovanje ceftarolina posredovano je vezanjem na ključne proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*, PBP). Biokemijska ispitivanja su pokazala da ceftarolin ima visoki afinitet za PBP2a meticilin-rezistentnih sojeva bakterije *Staphylococcus aureus* (MRSA) te za PBP2x penicilin neosjetljivih sojeva bakterije *Streptococcus pneumoniae* (PNSP). Kao posljedica toga, minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ceftarolina protiv ispitanog dijela tih organizama padaju unutar granica osjetljivosti (vidjeti dio "Rezistencija" u nastavku).

#### Rezistencija

Ceftarolin nije aktivan protiv sojeva roda *Enterobacterales* koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) iz obitelji TEM, SHV ili CTX-M, serinske karbapenemaze (kao što je KPC), metalo-beta-laktamaze klase B ili cefalosporinaze klase C (AmpC). Organizmi koji proizvode te enzime te su stoga rezistentni na ceftarolin pojavljuju se u vrlo različitim stopama od zemlje do zemlje kao i između zdravstvenih ustanova u istoj zemlji. Ako se ceftarolin uvede prije nego što budu dostupni rezultati testova osjetljivosti, moraju se uzeti u obzir lokalni podaci

o riziku pojave organizama koji produciraju te enzime. Rezistencija može biti posredovana i mehanizmima bakterijske nepropusnosti ili efluks-pumpe za lijek. U jednom bakterijskom izolatu može istodobno biti prisutan jedan ili više od tih mehanizama.

### Interakcija s drugim antibioticima

Ispitivanja *in vitro* nisu pokazala antagonizam između ceftarolina i drugih često korištenih antibiotika (npr. amikacina, azitromicina, aztreonama, daptomicina, levofloksacina, linezolida, meropenema, tigeciklina i vankomicina).

### Granične vrijednosti testova osjetljivosti

Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST) utvrdio je sljedeće granične vrijednosti osjetljivosti:

Organizmi	Granične vrijednosti MIK-a (mg/l)	
	Osjetljiv ( $\leq S$ )	Rezistentan ( $R >$ )
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G	Napomena <sup>3</sup>	Napomena <sup>3</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5

1. Odnosi se na doziranje ceftarolina kod odraslih ili adolescenata (od navršenih 12 godina i 33 kg) svakih 12 sati putem jednosatne infuzije (vidjeti dio 4.2). Napomena: Ne postoje podaci iz kliničkih ispitivanja vezani za uporabu ceftarolina u liječenju izvanbolnički stečene pneumonije čiji je uzročnik *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina  $>1$  mg/l.
2. Odnosi se na doziranje ceftarolinom kod odraslih ili adolescenata (od navršenih 12 godina i 33 kg) svakih 8 sati putem dvosatne infuzije kod liječenja komplicirane infekcije kože i mekog tkiva (vidjeti dio 4.2). *S. aureus* kod kojeg je MIK  $\geq 4$  mg/l je rijedak. PK-PD analize ukazuju da doziranje ceftarolina kod odraslih ili adolescenata (od navršenih 12 godina i 33 kg) svakih 8 sati putem dvosatne infuzije može liječiti komplicirane infekcije kože i mekog tkiva čiji je uzročnik *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina 4 mg/l.
3. Zaključuje se o osjetljivosti prema osjetljivosti na benzilpenicilin.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Kao i kod drugih beta-laktamskih antimikrobnih lijekova, pokazalo se da je postotak vremena iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za uzročnika infekcije tijekom intervala doziranja (%T  $>$  MIK) parametar koji najbolje korelira s djelotvornošću ceftarolina.

### Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim je ispitivanjima dokazana djelotvornost protiv patogena popisanih pod svakom indikacijom koji su bili osjetljivi na ceftarolin *in vitro*.

#### Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva

##### Gram-pozitivni mikroorganizmi

- *Staphylococcus aureus* (uključujući sojeve rezistentne na meticilin)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- skupina *Streptococcus anginosus* (obuhvaća *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

##### Gram-negativni mikroorganizmi

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

### Izvanbolnički stečena pneumonija

U ispitivanja nije bio uključen niti jedan slučaj izvanbolnički stečene pneumonije čiji je uzročnik bila MRSA. Dostupni klinički podaci ne mogu potkrijepiti djelotvornost protiv sojeva *S. pneumoniae* neosjetljivih na penicilin.

### Gram-pozitivni mikroorganizmi

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (samo sojevi osjetljivi na meticilin)

### Gram-negativni mikroorganizmi

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

### Antibakterijska aktivnost protiv drugih relevantnih patogena

Nije ustanovljena klinička djelotvornost protiv sljedećih patogena, iako ispitivanja *in vitro* upućuju na to da bi oni bili osjetljivi na ceftarolin ako nema stečenih mehanizama rezistencije:

### Anaerobni mikroorganizmi

#### Gram-pozitivni mikroorganizmi

- *Peptostreptococcus* spp.

#### Gram-negativni mikroorganizmi

- *Fusobacterium* spp.

Podaci iz *in vitro* ispitivanja pokazuju da sljedeće vrste nisu osjetljive na ceftarolin:

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

$C_{max}$  i AUC ceftarolina povećavaju se približno proporcionalno s dozom unutar raspona jedne doze od 50 do 1000 mg. Nije opaženo značajnije nakupljanje ceftarolina nakon višekratnih intravenskih infuzija od 600 mg svakih 8 ili 12 sati u zdravih odraslih osoba sa CrCL >50 ml/min.

### Distribucija

Ceftarolin se u maloj mjeri (približno 20%) vezuje za proteine plazme i ne distribuira se u eritrocite. Medijan volumena distribucije ceftarolina u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih odraslih muškaraca nakon jedne intravenske doze od 600 mg radioaktivno označenog ceftarolinfosamila iznosio je 20,3 l, što je podjednako volumenu izvanstanične tekućine.

### Biotransformacija

Ceftarolinfosamil (predlijek) se u plazmi pretvara u aktivni ceftarolin pomoću enzima fosfataze, a koncentracije predlijeka u plazmi mjerljive su prvenstveno tijekom intravenske infuzije. Dolazi do hidrolize beta-laktamskog prstena ceftarolina te nastaje mikrobiološki inaktivan metabolit otvorenog prstena, ceftarolin M-1. Srednja vrijednost omjera AUC-a ceftarolina M-1 i ceftarolina u plazmi nakon jedne intravenske infuzije ceftarolin fosamila od 600 mg u zdravih ispitanika iznosi približno 20-30%.

U pulu ljudskih jetrenih mikrosoma, metabolička je pretvorba ceftarolina bila malena, što pokazuje da se ceftarolin ne metabolizira pomoću jetrenih enzima citokroma CYP450.

### Eliminacija

Ceftarolin se prvenstveno eliminira putem bubrega. Bubrežni klirens ceftarolina je približno jednak, ili nešto manji od brzine glomerularne filtracije u bubrezima, a ispitivanja prijenosnika *in vitro* pokazuju da aktivna sekrecija ne pridonosi eliminaciji ceftarolina bubrezima.

Srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije ceftarolina u zdravih odraslih osoba iznosi približno 2,5 sata.

Nakon primjene jedne intravenske doze od 600 mg radioaktivno označenog ceftarolin fosamila u zdravih odraslih muškaraca, približno 88% radioaktivnosti nađeno je u mokraći, a 6% u fecesu.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje bubrega*

Potrebne su prilagodbe doziranja u odraslih, adolescenata i djece s  $CrCL \leq 50$  ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doze u adolescenata sa završnom fazom bubrežne bolesti u dobi od navršениh 12 do <18 godina i s tjelesnom težinom <33 kg te u djece sa završnim stadijem bubrežne bolesti u dobi od navršene 2 do <12 godina. Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi <2 godine s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti.

#### *Oštećenje jetre*

Nije ustanovljena farmakokinetika ceftarolina u bolesnika s oštećenjem jetre. Budući da izgleda da ceftarolin ne podliježe značajnom jetrenom metabolizmu, ne očekuje se da će oštećenje jetre značajno utjecati na sustavni klirens ceftarolina. Stoga se ne preporučuje prilagodba doziranja u bolesnika s oštećenjem jetre.

#### *Stariji bolesnici*

Nakon primjene jedne intravenske doze od 600 mg ceftarolinfosamila, farmakokinetika ceftarolina bila je podjednaka u zdravih starijih ispitanika ( $\geq 65$  godina) i zdravih mladih odraslih ispitanika (18-45 godina). Zabilježen je porast od 33%  $AUC_{0-\infty}$  u starijih osoba, koji se uglavnom mogao pripisati dobnim uvjetovanim promjenama bubrežne funkcije. Nije potrebna prilagodba doze lijeka Zinforo u starijih bolesnika s klirensom kreatinina iznad 50 ml/min.

#### *Pedijatrijska populacija*

Potrebne su prilagodbe doze u novorođenčadi, dojenčadi, djece i adolescenata koji imaju tjelesnu težinu <33 kg (vidjeti dio 4.2).

#### *Bolesnici s cističnom fibrozom*

Bolesnici s cističnom fibrozom isključeni su iz kliničkih ispitivanja izvanbolnički stečene pneumonije.

Neka izvješća o slučajevima i objavljena istraživanja upućuju na potrebu za većom dozom ceftarolinfosamila u bolesnika s cističnom fibrozom zbog mogućnosti da promijenjena farmakokinetika ceftarolina dovede do subterapijske razine. Rezultati populacijskog farmakokinetičkog ispitivanja, na temelju podataka prikupljenih iz različitih ispitivanja, sveukupno nisu pokazali značajne, klinički relevantne razlike u farmakokinetičkim parametrima ceftarolina u bolesnika s cističnom fibrozom (u dobi od 6 godina i više). Klirens ceftarolina bio je podjednak u bolesnika s cističnom fibrozom i bolesnika koji su imali izvanbolnički stečenu pneumoniju ili komplicirane infekcije kože i mekog tkiva, dok je centralni volumen distribucije ceftarolina bio sličan onome u zdravih ispitanika.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bubreg je bio primarni cilj organ za toksičnost i u majmuna i u štakora. Patohistološki nalazi uključivali su taloženje pigmenta i upalu tubularnog epitela. Promjene na bubrezima nisu bile reverzibilne, ali se njihova težina smanjila nakon 4-tjednog razdoblja oporavka.

Konvulzije su zabilježene i u štakora i u majmuna tijekom istraživanja s primjenom jedne i više doza pri relativno visokim izloženostima ( $\geq 7$  puta većima od procijenjene razine  $C_{max}$  ceftarolina od 600 mg dvaput na dan).

Ostali važni toksikološki nalazi opaženi u štakora i majmuna obuhvaćali su patohistološke promjene na mokraćnom mjehuru i slezeni.

#### Genotoksičnost

Ceftarolin fosamil i ceftarolin pokazali su se klastogenima u testu kromosomskih aberacija *in vitro*, međutim nije bilo dokaza mutagene aktivnosti u Amesovom testu, testu mišjeg limfoma ni testu nepredviđene sinteze DNK. Nadalje, mikronukleusni testovi *in vivo* u štakora i miševa bili su negativni. Nisu provedena istraživanja kancerogenosti.

#### Reproduktivna toksičnost

Sveukupno, nisu opaženi štetni učinci na plodnost ni postnatalni razvoj štakora pri izloženosti do 5 puta većoj od kliničke. Kada se ceftarolin fosamil primjenjivao tijekom organogeneze, u štakora su opažene manje promjene tjelesne težine ploda i usporeno okoštavanje interparijetalne kosti pri izloženostima nižima od onih zabilježenih u kliničkoj primjeni. Međutim, kada se ceftarolin primjenjivao tijekom graviditeta i laktacije, nije bilo učinaka na težinu i rast mladunčadi. Primjena ceftarolina gravidnim ženkama kunića dovela je do povećane incidencije angulacije krila hioidne kosti fetusa, česte varijacije kostura u fetusa kunića, pri izloženostima sličnima onima u kliničkoj primjeni.

#### Juvenilna toksičnost

Intravenska bolus doza ceftarolinfosamila primijenjena u dojene mladunčadi štakora od 7. do 20. dana nakon rođenja bila je dobro podnošena pri izloženostima u plazmi približno 2 puta većima nego u pedijatrijskih bolesnika. Kortikalne ciste bubrega primijećene su u svim skupinama, uključujući kontrolnu skupinu na PND50. Ciste su zahvaćale mali dio bubrega i javljale se bez značajnih promjena bubrežne funkcije ili urinarnih parametara. Stoga se ovi rezultati nisu smatrali štetnima.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Arginin.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

Suhi prašak: 3 godine

#### Nakon rekonstitucije:

Rekonstituirana bočica se mora odmah razrijediti.

#### Nakon razrjeđivanja:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni u trajanju do 12 sati na temperaturi od 2 – 8°C i do 6 sati na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Staklena bočica od 20 ml (tipa 1), zatvorena gumenim (halobutilnim) čepom i aluminijskim zaštitnim prstenom s "flip-off" zatvaračem.

Lijek se isporučuje u pakiranjima od 10 bočica.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Prašak se mora rekonstituirati vodom za injekcije, a dobiveni koncentrat se zatim mora odmah razrijediti. Rekonstituirana otopina je blijedožuta otopina koja ne sadrži čestice.

Kod pripreme i primjene otopine moraju se primijeniti standardne aseptičke tehnike.

Zinforo prašak se mora rekonstituirati s 20 ml sterilne vode za injekcije. Dobivena se otopina mora protresti prije nego se prebaci u infuzijsku vrećicu ili bocu koja sadrži otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%), otopinu za injekciju natrijevog klorida od 4,5 mg/ml i glukoze od 25 mg/ml (0,45% natrijevog klorida i 2,5% glukoze) ili Ringerovu otopinu s laktatom. Za pripremu infuzije može se koristiti infuzijska vreća od 250 ml, 100 ml ili 50 ml, ovisno o volumnim potrebama bolesnika. Ukupno vrijeme od početka rekonstitucije koncentrata do završetka pripreme intravenske infuzije ne smije biti dulje od 30 minuta.

Volumeni infuzije u pedijatrijskih bolesnika razlikovat će se ovisno o tjelesnoj težini djeteta. Koncentracija otopine za infuziju tijekom pripremanja i primjene ne smije prelaziti 12 mg/ml ceftarolinfosamila.

Svaka bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/785/001

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. travnja 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

ACS Dobfar S.p.A.  
Via A. Fleming 2  
37135 Verona  
Italija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zinfo 600 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
ceftarolinfosamil

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži ceftarolinfosamil solvat acetatne kiseline hidrat što odgovara 600 mg ceftarolinfosamila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Arginin

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.  
10 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu.  
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Vidjeti uputu o lijeku za informacije o roku valjanosti lijeka nakon pripreme za primjenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/785/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1 NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Zinforo 600 mg prašak za koncentrat  
ceftarolinfosamil  
i.v.

**2 NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3 ROK VALJANOSTI**

EXP

**4 BROJ SERIJE**

Lot

**5 SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6 DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Zinfoforo 600 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ceftarolinfosamil

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zinfoforo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Zinfoforo
3. Kako se primjenjuje Zinfoforo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zinfoforo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Zinfoforo i za što se koristi

##### Što je Zinfoforo

Zinfoforo je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar ceftarolinfosamil. On pripada skupini lijekova koji se zovu „cefalosporinski antibiotici“.

##### Za što se koristi Zinfoforo

Zinfoforo se koristi za liječenje djece (od rođenja) te odraslih koji imaju:

- infekcije kože i potkožnog tkiva
- infekciju pluća koja se zove upala pluća (pneumonija).

##### Kako djeluje Zinfoforo

Zinfoforo djeluje tako što ubija određene bakterije koje mogu uzrokovati ozbiljne infekcije.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati Zinfoforo

##### Nemojte primati Zinfoforo

- ako ste alergični na ceftarolinfosamil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na druge cefalosporinske antibiotike
- ako ste ranije imali ozbiljne alergijske reakcije na druge antibiotike poput penicilina ili karbapenema.

Nemojte primjenjivati Zinfoforo ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Zinfoforo.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Zinfoforo:

- ako imate tegoba s bubrežima (liječnik će možda morati propisati manju dozu lijeka)
- ako ste ikada imali napadaje (napadaje ili konvulzije)
- ako ste ikada imali lakšu alergijsku reakciju na druge antibiotike poput penicilina ili karbapenema
- ako ste u prošlosti tijekom uzimanja antibiotika imali proljev.

Tijekom ili nakon liječenja lijekom Zinfoforo možete dobiti drugu infekciju čiji je uzročnik neka druga bakterija.

Možete razviti znakove i simptome teških kožnih reakcija kao što su vrućica, bolovi u zglobovima, kožni osip, crveni ljuskavi osip, izbočine na koži koje sadrže gnoj, mjehurići na koži ili ljuštenje kože, crvene mrlje u obliku okruglih područja često sa središnjim mjehurićima na trupu, vrijedovi (čirevi) u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

#### Laboratorijske pretrage

Možda ćete imati odstupanja u rezultatu laboratorijskog testa kojim se utvrđuje postojanje određenih protutijela koja mogu djelovati protiv Vaših crvenih krvnih stanica (Coombsov test). Ako razina Vaših crvenih krvnih stanica padne, Vaš liječnik može provjeriti jesu li to uzrokovala ta protutijela.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Zinfo.

#### **Drugi lijekovi i Zinfo**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

#### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni, obavijestite svog liječnika prije nego primite Zinfo. Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije preporučio liječnik.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

#### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Zinfo može uzrokovati nuspojave poput omaglice. To može umanjiti Vašu sposobnost da upravljate vozilima ili rukujete strojevima.

### **3. Kako se primjenjuje Zinfo**

Zinfo će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.

#### **Koliko lijeka treba primijeniti**

Uobičajena preporučena doza za odrasle je 600 mg svakih 12 sati. Kod nekih infekcija Vaš liječnik može povisiti dozu na 600 mg svakih 8 sati. Uobičajena preporučena doza za djecu ovisi o dobi i tjelesnoj težini djeteta te se primjenjuje svakih 8 ili 12 sati. Primjenjuje se u venu infuzijom u trajanju od 5 do 60 minuta ako primete uobičajenu dozu ili 120 minuta ako primete povećanu dozu.

Ciklus liječenja obično traje 5 do 14 dana za infekcije kože, a 5 do 7 dana za upalu pluća.

#### **Bolesnici s bubrežnim tegobama**

Ako imate tegoba s bubrežima, liječnik će Vam možda sniziti dozu jer se Zinfo uklanja iz tijela putem bubrega.

#### **Ako primite više lijeka Zinfo nego što ste trebali**

Ako mislite da ste možda primili preveliku dozu lijeka Zinfo, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

#### **Ako ste propustili dozu lijeka Zinfo**

Ako mislite da ste možda propustili dozu, odmah o tome obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu nastupiti sljedeće nuspojave:

**Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete neki od sljedećih simptoma jer će Vam možda biti potrebno hitno liječenje:**

- iznenadno oticanje usana, lica, grla ili jezika; težak osip; otežano gutanje ili disanje. To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (anafilaksije) i mogu biti opasni po život.
- proljev koji se pogoršava ili ne prolazi, ili prisutnost krvi ili sluzi u stolici tijekom ili nakon liječenja lijekom Zinforo. U tom slučaju ne smijete uzimati lijekove koji zaustavljaju ili usporavaju rad crijeva.

**Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- Promjene u nalazu krvne pretrage koja se zove "Coombsov test" uobičajene su u bolesnika koji se liječe ovom vrstom antibiotika. Tom se pretragom ispituje postojanje određenih protutijela koja mogu djelovati protiv Vaših crvenih krvnih stanica.

**Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- vrućica
- glavobolja
- omaglica
- svrbež, osip kože
- proljev, bolovi u truhu
- mučnina ili povraćanje
- povećano stvaranje jetrenih enzima (vidljivo je iz rezultata krvnih pretraga)
- bol i nadraženost vena
- crvenilo, bol ili oticanje na mjestu injekcije.

**Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- anemija
- uzdignuti osip koji svrbi (koprivnjača)
- povišena razina kreatinina u krvi. Kreatinin pokazuje kako rade bubrezi.
- krvarenje ili stvaranje modrica više nego inače. Razlog tomu može biti sniženje razine trombocita u krvi.
- promjene rezultata testova koji mjere zgrušavanje krvi
- smanjen ukupni broj bijelih krvnih zrnaca ili određenih vrsta bijelih krvnih stanica (leukopenija i neutropenija).
- promjene u Vašem mentalnom stanju, kao što je smetenost, smanjena razina svijesti, abnormalni pokreti ili napadaji (encefalopatija) – navedene nuspojave javljale su se prilikom primjene previsoke doze, osobito u osoba koje imaju probleme s bubrežima.

**Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)**

- značajno smanjen broj određenih bijelih krvnih stanica u krvi (agranulocitoza). Može se javiti vrućica, simptomi nalik gripi, grlobolja ili bilo koja druga infekcija koja može biti ozbiljna.
- povišen broj određenih bijelih krvnih stanica u Vašoj krvi (eozinofilija).

**Nepoznate (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**

- oblik plućne bolesti kod koje se eozinofili (vrsta bijelih krvnih stanica) u povećanom broju pojavljuju u plućima (eozinofilna upala pluća).

**Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Zinfofo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Bolnica će ukloniti bilo koji otpadni materijal na siguran način. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Zinfofo sadrži

- Jedna bočica sadrži 600 mg ceftarolinfosamila.
- Drugi sastojak je arginin.

### Kako Zinfofo izgleda i sadržaj pakiranja

Zinfofo je blijedožućkasto-bijeli do svijetložuti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici. Dostupan je u pakiranjima koja sadrže 10 bočica.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irska

### Proizvođač

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

ACS Dobfar S.p.A.  
Via A. Fleming 2  
37135 Verona  
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Magyarország**

PFIZER Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

## Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

### Ova uputa je zadnji puta revidirana u

### Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Važno: Prije propisivanja pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Prilikom pripreme otopine za infuziju mora se primijeniti aseptička tehnika. Sadržaj bočice lijeka Zinfofora mora se rekonstituirati s 20 ml sterilne vode za injekcije. Upute za rekonstituciju bočice lijeka Zinfofora za primjenu sažeto su prikazane u nastavku:

Jačina doziranja (mg)	Potreban volumen otapala (ml)	Približna koncentracija ceftarolina (mg/ml)	Količina koju treba uvući
600	20	30	Ukupan volumen

Rekonstituirana otopina mora se dalje razrijediti kako bi se dobila Zinfofora otopina za infuziju. Za pripremu infuzije može se koristiti infuzijska vrećica od 250 ml, 100 ml ili 50 ml, ovisno o volumnim potrebama bolesnika. Prikladne infuzijske otopine za razrjeđivanje su: otopina natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), otopina glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%), otopina za injekciju natrijevog klorida od 4,5 mg/ml i glukoze od 25 mg/ml (0,45% natrijevog klorida i 2,5% glukoze) ili Ringerova otopina s laktatom. Dobivena otopina treba se primijeniti prema odabranoj dozi, tijekom 5 do 60 minuta za standardnu dozu ili 120 minuta za visoku dozu kod infuzijskih volumena od 50 ml, 100 ml ili 250 ml.

Volumeni infuzije u pedijatrijskih bolesnika razlikovat će se ovisno o tjelesnoj težini djeteta. Koncentracija otopine za infuziju tijekom pripremanja i primjene ne smije prelaziti 12 mg/ml ceftarolinosamila.

Vrijeme rekonstitucije je manje od 2 minute. Tijekom rekonstitucije pažljivo miješajte otopinu i provjerite da li se sadržaj u potpunosti otopio. Lijekovi za parenteralnu primjenu moraju se prije primjene vizualno provjeriti na prisutnost čestica.

Zinfofora otopina za infuziju je bistra, svijetlo do tamnožute boje, ovisno o koncentraciji i uvjetima čuvanja. Otopina ne sadrži čestice. Ako se čuva kako je preporučeno, nema utjecaja na djelovanje lijeka.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni u trajanju do 12 sati na temperaturi od 2 – 8°C i do 6 sati na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Nije utvrđena kompatibilnost lijeka Zinfofora s drugim lijekovima. Zinfofora se ne smije miješati niti fizički dodavati u otopine koje sadrže druge lijekove.

Svaka bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.