

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zinforo 600 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat ceftarolinefosamilacetaat-monohydraat, overeenkomend met 600 mg ceftarolinefosamil.

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 30 mg ceftarolinefosamil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Een licht geelwit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zinforo is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij pasgeborenen, zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen (*Complicated Skin and Soft Tissue Infection*, cSSTI)
- Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (*Community-acquired pneumonia*, CAP)

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen behandelingsduur is 5-14 dagen voor cSSTI en 5-7 dagen voor CAP.

Tabel 1 Dosering bij volwassenen met normale nierfunctie, creatinineklaring (CrCL) > 50 ml/min

Indicaties	Dosering (mg/infusie)	Infusieduur (minuten)/frequentie
<u>Standaarddos</u> ^a Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen (cSSTI)	600 mg	5-60 ^b /elke 12 uur
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP)		
<u>Hoge dosis</u> ^b cSSTI waarvan is bevestigd of wordt vermoed dat die veroorzaakt is door <i>S. aureus</i> met een MIC van 2 mg/l of 4 mg/l voor ceftaroline ^c		120/elke 8 uur

- ^a Bij patiënten met verhoogde renale klaring die de standaarddosis krijgen, kan een infusieduur van 60 minuten de voorkeur hebben.
- ^b Aanbevelingen van een infusieduur korter dan 60 minuten en hoge doses zijn uitsluitend gebaseerd op farmacokinetische en farmacodynamische analyses. Zie rubrieken 4.4 en 5.1.
- ^c Voor de behandeling van *S. aureus* met een MIC voor ceftaroline ≤ 1 mg/l wordt de standaarddosis aanbevolen.

Tabel 2 Dosering bij pediatrische patiënten met normale nierfunctie, creatinineklaring (CrCL) > 50 ml/min*

Indicaties	Leeftijdscategorie	Dosering (mg/infusie)	Infusieduur (minuten)/frequentie
<u>Standaarddosis</u> ^a	Adolescenten van 12 jaar tot < 18 jaar met een lichaamsgewicht ≥ 33 kg	600 mg	5-60 ^b /elke 12 uur
Gecomplieerde infecties van de huid en van de weke delen (cSSTI)	Adolescenten van 12 jaar tot < 18 jaar met een lichaamsgewicht < 33 kg en kinderen ≥ 2 jaar tot < 12 jaar	12 mg/kg tot een maximum van 400 mg	5-60 ^b /elke 8 uur
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP)	Zuigelingen ≥ 2 maanden tot < 2 jaar	8 mg/kg	5-60 ^b /elke 8 uur
	Pasgeborenen vanaf de geboorte tot < 2 maanden ^b	6 mg/kg	60/elke 8 uur
<u>Hoge dosis</u> ^b cSSTI waarvan is bevestigd of wordt vermoed dat die veroorzaakt is door <i>S. aureus</i> met een MIC van 2 mg/l of 4 mg/l voor ceftaroline ^c	Kinderen en adolescenten van ≥ 2 jaar tot < 18 jaar	12 mg/kg tot een maximum van 600 mg	120/elke 8 uur
	Zuigelingen ≥ 2 maanden tot < 2 jaar	10 mg/kg	120/elke 8 uur

^a Bij patiënten met verhoogde renale klaring die de standaarddosis krijgen, kan een infusieduur van 60 minuten de voorkeur hebben.

^b Aanbevelingen van een infusieduur korter dan 60 minuten, pasgeborenen en hoge dosis zijn uitsluitend gebaseerd op farmacokinetische en farmacodynamische analyses. Zie rubrieken 4.4 en 5.1.

^c Voor de behandeling van *S. aureus* met een MIC voor ceftaroline ≤ 1 mg/l wordt de standaarddosis aanbevolen.

* Berekend met de Schwartz-formule (in ml/min/1,73 m²) voor pediatrische patiënten.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet vereist voor ouderen met een creatinineklaring > 50 ml/min (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

De dosis moet worden aangepast wanneer de creatinineklaring (CrCL) ≤ 50 ml/min is, zoals weergegeven in Tabellen 3 en 4 (zie rubriek 5.2). De aanbevolen behandelingsduur is 5-14 dagen voor cSSTI en 5-7 dagen voor CAP.

Tabel 3 Dosering bij volwassenen met verminderde nierfunctie, creatinineklaring (CrCL) ≤ 50 ml/min

Indicaties	Creatinineklaring (ml/min) ^a	Dosering (mg/infusie)	Infusieduur (minuten)/frequentie
<u>Standaarddosis</u> Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen (cSSTI) Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP)	> 30 tot ≤ 50	400 mg	5-60°/elke 12 uur
	≥ 15 tot ≤ 30	300 mg	
	ESRD, waaronder hemodialyse ^b	200 mg	
<u>Hoge dosis</u> ^c cSSTI waarvan is bevestigd of wordt vermoed dat die veroorzaakt is door <i>S. aureus</i> met een MIC van 2 mg/l of 4 mg/l voor ceftaroline ^d	> 30 tot ≤ 50	400 mg	120/elke 8 uur
	≥ 15 tot ≤ 30	300 mg	
	ESRD, waaronder hemodialyse ^b	200 mg	

^a Berekend met de Cockcroft-Gault-formule voor volwassenen. De dosis is gebaseerd op de CrCL. De CrCL dient nauwlettend te worden bewaakt en de dosis dient op basis van een veranderende nierfunctie te worden aangepast.

^b Ceftaroline is hemodialyseerbaar; daarom dient Zinforo op hemodialysedagen na de hemodialyse te worden toegediend.

^c Aanbevelingen van een infusieduur korter dan 60 minuten en hoge doses zijn uitsluitend gebaseerd op farmacokinetische en farmacodynamische analyses. Zie rubrieken 4.4 en 5.1.

^d Voor de behandeling van *S. aureus* met een MIC voor ceftaroline ≤ 1 mg/l wordt de standaarddosis aanbevolen.

Doseringsaanbevelingen voor pasgeborenen, zuigelingen en kinderen en adolescenten zijn gebaseerd op farmacokinetische (PK-) modellen.

Er is onvoldoende informatie om aanpassingen van de dosering aan te bevelen voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een lichaamsgewicht < 33 kg en voor kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar met eindstadium nierziekte (end-stage renal disease; ESRD).

Er is onvoldoende informatie om aanpassingen van de dosering aan te bevelen voor pediatrie patiënten < 2 jaar met matige of ernstige nierinsufficiëntie of ESRD.

Tabel 4 Dosering bij pediatrie patiënten met verminderde nierfunctie, creatinineklaring (CrCL) ≤ 50 ml/min

Indicaties	Leeftijdscategorie	Creatinineklaring (ml/min) ^a	Dosering (mg/infusie)	Infusieduur (minuten)/frequentie
<u>Standaarddosis</u> Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen (cSSTI)	Adolescenten van 12 jaar tot < 18 jaar met een lichaamsgewicht ≥ 33 kg	> 30 tot ≤ 50	400 mg	5-60°/elke 12 uur
		≥ 15 tot ≤ 30	300 mg	
	ESRD, waaronder hemodialyse ^b	200 mg		
	Adolescenten van 12 jaar tot < 18 jaar met een	> 30 tot ≤ 50	8 mg/kg tot een maximum van 300 mg	5-60°/elke 8 uur

Indicaties	Leeftijdscategorie	Creatinineklaring (ml/min) ^a	Dosering (mg/infusie)	Infusieduur (minuten)/frequentie
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP)	lichaamsgewicht < 33 kg en kinderen ≥ 2 jaar tot < 12 jaar	≥ 15 tot ≤ 30	6 mg/kg tot een maximum van 200 mg	
<u>Hoge dosis^c</u> cSSTI waarvan is bevestigd of wordt vermoed dat die veroorzaakt is door <i>S. aureus</i> met een MIC van 2 mg/l of 4 mg/l voor ceftaroline ^d	Kinderen en adolescenten van ≥ 2 jaar tot < 18 jaar	> 30 tot ≤ 50	10 mg/kg tot een maximum van 400 mg	120/elke 8 uur
		≥ 15 tot ≤ 30	8 mg/kg tot een maximum van 300 mg	

^a Berekend met de Schwartz-formule voor pediatrie patiënten (in ml/min/1,73 m³). De dosis is gebaseerd op de CrCL. De CrCL dient nauwlettend te worden bewaakt en de dosis dient op basis van een veranderende nierfunctie te worden aangepast.

^b Ceftaroline is hemodialyseerbaar; daarom dient Zinforo op hemodialysedagen na de hemodialyse te worden toegediend.

^c Aanbevelingen van een infusieduur korter dan 60 minuten en hoge doses zijn uitsluitend gebaseerd op farmacokinetische en farmacodynamische analyses. Zie rubrieken 4.4 en 5.1.

^d Voor de behandeling van *S. aureus* met een MIC voor ceftaroline ≤ 1 mg/l wordt de standaarddosis aanbevolen.

Leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik. Zinforo wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende 5 tot 60 minuten voor de standaarddosis of 120 minuten voor de hoge dosis (voor cSSTI die is veroorzaakt door *S. aureus* met een MIC voor ceftaroline van 2 mg/l of 4 mg/l) in infusievolumes van 50 ml, 100 ml of 250 ml (zie rubriek 6.6). Infusiegerelateerde reacties (zoals flebitis) kunnen worden tegengegaan door de infusieduur te verlengen.

Infusievolumes voor pediatrie patiënten zullen variëren afhankelijk van het gewicht van het kind. De concentratie infuusoplossing tijdens klaarmaken en toedienen dient niet meer te zijn dan 12 mg/ml ceftarolinefosamil.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor antibiotica uit de cefalosporineklasse.

Onmiddellijke en ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie) voor een ander type bètalactamantibioticum (bijv. penicillines of carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoelighedsreacties

Ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties zijn mogelijk (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor cefalosporines, penicillines of andere bètalactamantibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor ceftarolinefosamil. Ceftaroline dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoelighedsreacties op andere bètalactamantibiotica (bijv. penicillines of carbapenems). Als een ernstige allergische reactie optreedt tijdens behandeling met Zinforo, moet het geneesmiddel worden stopgezet en moeten passende maatregelen genomen worden.

Clostridium difficile-geassocieerde diarree

Antibiotica-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld bij behandeling met ceftarolinefosamil en kunnen in ernst variëren van mild tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk om met deze diagnose rekening te houden bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van ceftarolinefosamil (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen moet de stopzetting van de behandeling met ceftarolinefosamil en het gebruik van begeleidende maatregelen, samen met de toediening van specifieke behandeling voor *Clostridium difficile*, worden overwogen.

Niet-gevoelige organismen

Superinfecties kunnen optreden tijdens of na behandeling met Zinforo.

Patiënten met reeds bestaande epileptische aandoeningen

Epileptische aanvallen hebben zich in toxicologische studies voorgedaan bij 7-25 maal het niveau van de menselijke ceftaroline C_{max} -waarden (zie rubriek 5.3). Ervaring uit klinisch onderzoek met ceftarolinefosamil bij patiënten met reeds bestaande epileptische aandoeningen is zeer beperkt. Daarom moet Zinforo bij deze patiëntengroep met voorzichtigheid worden gebruikt.

Directe antiglobulinetest (Coombs-test) seroconversie en mogelijk risico op hemolytische anemie

De ontwikkeling van een positieve directe antiglobulinetest (DAGT) kan tijdens de behandeling met cefalosporines optreden. Het vóórkomen van DAGT-seroconversie bij patiënten die met ceftarolinefosamil worden behandeld, was 11,2% in de vijf gepoolde kernstudies met toediening elke 12 uur (600 mg toegediend gedurende een periode van 60 minuten elke 12 uur) en 32,3% in een studie waarbij patiënten ceftarolinefosamil elke 8 uur werd toegediend (600 mg toegediend gedurende een periode van 120 minuten elke 8 uur) (zie rubriek 4.8). In klinische studies was geen bewijs van hemolyse bij patiënten die tijdens de behandeling een positieve DAGT ontwikkelden. De mogelijkheid dat hemolytische anemie kan optreden in associatie met cefalosporines, inclusief behandeling met Zinforo, kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die anemie ervaren tijdens of na behandeling met Zinforo dienen op deze mogelijkheid te worden onderzocht.

Beperkingen van de klinische gegevens

Er is geen ervaring met ceftaroline voor de behandeling van CAP in de volgende patiëntengroepen: immuungecompromitteerde patiënten, patiënten met ernstige sepsis/septische shock, ernstige onderliggende longziekte, patiënten met PORT Risk Class V, en/of CAP die beademing vereist bij opname, CAP als gevolg van meticilline-resistente *S. aureus* of patiënten die intensieve zorg nodig hebben. Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van zulke patiënten.

Er is geen ervaring met ceftaroline voor de behandeling van cSSTI in de volgende patiëntengroepen: immuungecompromitteerde patiënten, patiënten met ernstige sepsis/septische shock, necrotiserende fasciitis, perirectaal abces en patiënten met derde graads- en grote brandwonden. Er is beperkte ervaring met de behandeling van patiënten met diabetische voetinfecties. Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van zulke patiënten.

Er zijn beperkte gegevens uit klinische studies over het gebruik van ceftaroline voor de behandeling van cSSTI veroorzaakt door *S. aureus* met een MIC van > 1 mg/l. De aanbevolen doseringen van Zinforo weergegeven in tabellen 1 tot en met 4 voor de behandeling van cSSTI veroorzaakt door *S.*

aureus met een MIC van ceftaroline van 2 of 4 mg/l zijn gebaseerd op farmacokinetische-farmacodynamische modellen en simulaties (zie rubrieken 4.2 en 5.1). Zinforo dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van cSSTI veroorzaakt door *S. aureus* waarbij de MIC voor ceftaroline > 4 mg/l is.

De aanbevolen dosering van Zinforo weergegeven in tabel 2 voor pediatrische patiënten < 2 maanden oud is gebaseerd op farmacokinetische-farmacodynamische modellen en simulaties.

Een infusieduur van minder dan 60 minuten is uitsluitend gebaseerd op farmacokinetische en farmacodynamische analyses.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische interactiestudies uitgevoerd met ceftarolinefosamil.

De mogelijkheid dat ceftaroline of ceftarolinefosamil een interactie vertoont met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP450-enzymen is naar verwachting laag, aangezien het *in vitro* noch remmers noch inductoren zijn van CYP450-enzymen. Ceftaroline of ceftarolinefosamil worden *in vitro* niet door CYP450-enzymen gemetaboliseerd. Daarom is het onwaarschijnlijk dat CYP450-inductoren of -remmers die gelijktijdig worden toegediend de farmacokinetiek van ceftaroline beïnvloeden.

Ceftaroline is *in vitro* noch een substraat, noch een remmer van opnametransporters in de nieren (OCT2, OAT1 en OAT3). Daarom worden interacties van ceftaroline met geneesmiddelen die substraten of remmers (zoals probenecide) zijn van deze transporters niet verwacht.

Pediatrische patiënten

Net als bij volwassenen is de mogelijkheid van interactie bij kinderen naar verwachting laag.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ceftarolinefosamil door zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek, uitgevoerd met ratten en konijnen, duiden niet op schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij een blootstelling die gelijk is aan de therapeutische concentraties. Na toediening gedurende de zwangerschap en lactatie bij de rat, was er geen effect op het geboortegewicht of de groei van het nageslacht, hoewel kleine veranderingen in het foetale gewicht en vertraagde ossificatie van het interpariëtale bot werden gezien als ceftarolinefosamil tijdens de organogenese werd toegediend (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Zinforo te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met een antibioticum met het antibacteriële profiel van Zinforo nodig maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ceftarolinefosamil of ceftaroline in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Zinforo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van ceftarolinefosamil op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. De resultaten van dieronderzoek met ceftarolinefosamil duiden niet op schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen zoals duizeligheid kan voorkomen en dit kan gevolgen hebben voor de rijvaardigheid en het gebruik van machines (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die optraden bij $\geq 3\%$ van de ongeveer 3242 patiënten die werden behandeld met Zinforo in klinische studies waren diarree, hoofdpijn, misselijkheid en pruritus en waren over het algemeen licht of matig van ernst. *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte (CDAD) en ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen ook voorkomen.

Een hogere incidentie van huiduitslag bij Aziatische patienten (zie hieronder) en een hogere incidentie van DAGT-seroconversie (zie rubriek 4.4) werd waargenomen in een studie bij volwassen patienten met cSSTI die werd uitgevoerd met 600 mg Zinforo toegediend gedurende een periode van 120 minuten elke 8 uur.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinische studies en postmarketingervaring met Zinforo waargenomen. Bijwerkingen zijn volgens systeem/orgaanklasse en frequentie geclassificeerd. Frequentiecategorieën zijn afgeleid op basis van de volgende conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 5 Frequentie van bijwerkingen naar systeem/orgaanklasse uit klinische studies en postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			<i>Clostridium difficile</i> -colitis (zie rubriek 4.4)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, verlengde protrombinetijd (PT), verlengde geactiveerde gedeeltelijke tromboplastinetijd (aPTT), verhoogde internationale genormaliseerde ratio (INR)	Agranulo-cytose, eosinofilie
Immuunsysteem-aandoeningen		Huiduitslag, pruritus	Anafylaxie, overgevoeligheid (bijv. urticaria, lip- en aangezichts-zwelling) (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid		
Bloedvataandoeningen		Flebitis		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Diarree, misselijkheid, braken, buikpijn		
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde transaminases		

Stelsel/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Nier- en urineafwijkingen			Verhoogd creatinine in het bloed	
Algemene afwijkingen en toedieningsplaats- stoornissen		Pyrexie, infusieplaats- reacties (erytheem, flebitis, pijn)		
Onderzoeken	Positieve directe Coombstest (zie rubriek 4.4)			

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Huiduitslag

Huiduitslag werd waargenomen met de frequentie ‘vaak’ bij zowel de gepoolde fase III-studies met cSSTI bij toediening van Zinforo elke 12 uur (600 mg toegediend gedurende een periode van 60 minuten elke 12 uur), als bij de studie met cSSTI bij toediening elke 8 uur (600 mg toegediend gedurende een periode van 120 minuten elke 8 uur). Echter, de frequentie van huiduitslag in de subgroep van Aziatische patiënten die Zinforo elke 8 uur kregen, was ‘zeer vaak’ (18,5%).

Pediatrie patiënten

De veiligheidsbeoordeling bij pediatrie patiënten is gebaseerd op veiligheidsdata van 2 studies waarbij 227 patiënten in de leeftijd van 2 maanden tot 17 jaar met cSSTI of CAP Zinforo kregen. In het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze 227 patiënten vergelijkbaar met wat in de volwassen populatie was gezien.

Bovendien is de veiligheidsbeoordeling bij pasgeborenen gebaseerd op veiligheidsdata van 2 studies waarbij 34 patiënten (leeftijd vanaf geboorte tot minder dan 60 dagen) Zinforo kregen; 23 van deze patiënten kregen slechts een eenmalige dosis Zinforo. In het algemeen kwamen de ongewenste voorvallen in deze studies met het gekende veiligheidsprofiel van Zinforo overeen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Beperkte gegevens bij patiënten die meer dan de aanbevolen doseringen Zinforo kregen wijzen op vergelijkbare bijwerkingen als bij patiënten die de aanbevolen dosering kregen. Relatieve overdosering kan voorkomen bij patiënten met matige nierinsufficiëntie. Behandeling van overdosering moet de standaard medische praktijk volgen.

Ceftaroline kan door hemodialyse worden verwijderd; na een dialyse van 4 uur werd ongeveer 74% van een toegediende dosis teruggevonden in het dialysaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere cefalosporines en penems, ATC-code: J01DI02

Het actieve deel na toediening van Zinforo is ceftaroline.

Werkingsmechanisme

Ceftaroline is een antibacteriële cefalosporine met een *in-vitro*-activiteit tegen Grampositieve en -negatieve bacteriën. De bactericide werking van ceftaroline wordt gemedieerd door de binding met essentiële penicilline-bindende-proteïnen (PBP's). Biochemische studies hebben aangetoond dat ceftaroline een sterke affiniteit heeft voor de PBP2a van methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en de PBP2x van penicilline-ongevoelige *Streptococcus pneumoniae* (PNSP). Hierdoor vallen de minimale inhiberende concentraties (MIC-waarden) van ceftaroline tegen een gedeelte van deze geteste organismen binnen de gevoeligheidsgrenzen (zie rubriek Resistentie hieronder).

Resistentie

Ceftaroline is niet werkzaam tegen stammen van *Enterobacterales* die breed-spectrum bètalactamases (ESBL's) van de TEM-, SHV- of CTX-M-families, serinecarbapenemases (zoals KPC), klasse B metallo-bètalactamases of klasse C (AmpC) cefalosporinases produceren. Organismen die deze enzymen tot expressie brengen en die daardoor resistent zijn voor ceftaroline komen in zeer variabele mate tussen landen en tussen gezondheidszorg instellingen binnen de landen voor. Indien ceftaroline wordt gestart voordat gevoeligheidstestresultaten beschikbaar zijn, dient lokale informatie met betrekking tot het risico op blootstelling aan organismen die deze enzymen tot expressie brengen in overweging te worden genomen. Resistentie kan tevens worden gemedieerd door bacteriële impermeabiliteit of geneesmiddeleffluxpompen. Een of meerdere van deze mechanismen kunnen naast elkaar in een enkel bacterie-isolaat bestaan.

Interacties met andere antibiotica

In-vitro-studies hebben geen antagonisme aangetoond tussen ceftaroline in combinatie met andere veel gebruikte antibacteriële middelen (bijvoorbeeld amikacine, azitromycine, aztreonam, daptomycine, levofloxacine, linezolid, meropenem, tigecycline en vancomycine).

Breekpunten van de gevoeligheidstesten

De breekpunten van de gevoeligheidstesten van de 'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing' (EUCAST) worden hieronder weergegeven.

Organismen	MIC-breekpunten (mg/l)	
	Gevoeligheid ($\leq S$)	Resistentie ($R >$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 ¹	2 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> Groepen A, B, C, G	Opmerking ³	Opmerking ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5

1. Verwijst naar dosering van volwassenen of adolescenten (vanaf 12 jaar en 33 kg) met ceftaroline elke 12 uur gebruikmakend van 1 uur infusies (zie rubriek 4.2). Let hierbij op: er zijn geen klinische gegevens met betrekking tot het gebruik van ceftaroline voor de behandeling van CAP veroorzaakt door *S. aureus* met MICs van ceftaroline > 1 mg/l.
2. Verwijst naar dosering van volwassenen of adolescenten (vanaf 12 jaar en 33 kg) met ceftaroline elke 8 uur gebruikmakend van 2 uur infusies voor de behandeling van cSSTI (zie rubriek 4.2). *S. aureus* met MICs van ceftaroline van ≥ 4 mg/l zijn zeldzaam. PK/PD analyses suggereren dat dosering van volwassenen of

adolescenten (vanaf 12 jaar en 33 kg) met ceftaroline elke 8 uur gebruikmakend van 2 uur infusies cSSTI veroorzaakt door *S. aureus* waarbij de MIC van ceftaroline 4 mg/l is, kan behandelen.

3. Afgeleide gevoeligheid van gevoeligheid voor benzylpenicilline.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Net als bij andere bètalactam-antimicrobiële middelen is aangetoond dat het percentage van de tijd boven de minimale remmingsconcentratie (MIC) van het infecterende organisme gedurende het doseringsinterval (%T > MIC) de parameter is die het best correleert met de werkzaamheid van ceftaroline.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische studies is de werkzaamheid aangetoond tegen de pathogenen vermeld bij elke indicatie die *in vitro* gevoelig waren voor ceftaroline.

Gecomplieerde infecties van de huid en weke delen

Grampositieve micro-organismen

- *Staphylococcus aureus* (met inbegrip van methicilline-resistente stammen)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-groep (met inbegrip van *S. anginosus*, *S. intermedius* en *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gramnegatieve micro-organismen

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

Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP)

Er werden geen gevallen van CAP door MRSA in de studies geïncorporeerd. De beschikbare klinische gegevens kunnen de werkzaamheid tegen penicilline-ongevoelige stammen van *S. pneumoniae* niet onderbouwen.

Gram-positieve micro-organismen

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (alleen methicilline-gevoelige stammen)

Gram-negatieve micro-organismen

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

Antibacteriële activiteit tegen andere relevante pathogenen

Klinische werkzaamheid tegen de volgende pathogenen is niet vastgesteld, hoewel *in-vitro*-studies er op wijzen dat ze gevoelig voor ceftaroline zouden zijn in afwezigheid van verworven resistentiemechanismen:

Anaërobe micro-organismen

Grampositieve micro-organismen

- *Peptostreptococcus* spp.

Gramnegatieve micro-organismen

- *Fusobacterium* spp.

Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat de volgende soorten niet gevoelig voor ceftaroline zijn:

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De C_{max} en de AUC van ceftaroline nemen ongeveer evenredig met de dosis toe voor een enkele dosis tussen 50 en 1000 mg. Noemenswaardige accumulatie van ceftaroline is niet waargenomen bij gezonde volwassenen met $CrCL > 50$ ml/min na herhaalde intraveneuze infusie van 600 mg, elke 8 of 12 uur.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van ceftaroline is laag (ongeveer 20%) en ceftaroline wordt niet gedistribueerd naar erythrocyten. Het mediane steady-state distributievolume van ceftaroline bij gezonde volwassen mannen was, na een enkele intraveneuze dosis van 600 mg radioactief gelabeld ceftarolinefosamil, 20,3 l, vergelijkbaar met het volume van de extracellulaire vloeistof.

Biotransformatie

Ceftarolinefosamil (prodrug) wordt door fosfatase-enzymen in het plasma omgezet tot het actieve ceftaroline en de concentraties van de prodrug zijn in het plasma voornamelijk te meten tijdens intraveneuze infusie. Hydrolyse van de bètalactamring van ceftaroline geeft aanleiding tot het vormen van de microbiologisch inactieve, open-ring metaboliet, ceftaroline M-1. De gemiddelde ratio van de plasmaconcentratie van ceftaroline M-1 tot die van ceftaroline AUC na een enkele intraveneuze infusie met 600 mg ceftarolinefosamil is ongeveer 20-30% bij gezonde proefpersonen.

De metabole turnover van ceftaroline in gepoolde menselijke levermicrosomen was laag, wat aangeeft dat ceftaroline niet door CYP450-leverenzymen wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Ceftaroline wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden. De renale klaring van ceftaroline is ongeveer gelijk aan, of iets lager dan de glomerulaire filtratiesnelheid in de nieren, en *in vitro* transporterstudies hebben aangetoond dat actieve uitscheiding niet aan de renale eliminatie van ceftaroline bijdraagt.

De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van ceftaroline is ongeveer 2,5 uur bij gezonde volwassenen.

Na de toediening van een enkele intraveneuze dosis met 600 mg radioactief gelabeld ceftarolinefosamil aan gezonde volwassen mannen, werd ongeveer 88% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 6% in de ontlasting.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Aanpassingen van de dosering zijn nodig bij volwassenen, adolescenten en kinderen met $CrCL \leq 50$ ml/min (zie rubriek 4.2).

Er is onvoldoende informatie om aanpassingen van de dosering aan te bevelen voor adolescenten met ESRD in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht < 33 kg en voor kinderen met ESRD in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar. Er is onvoldoende informatie om aanpassingen van de dosering aan te bevelen voor pediatrie patiënten jonger dan 2 jaar met matige of ernstige nierinsufficiëntie of ESRD.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van ceftaroline bij patiënten met leverinsufficiëntie is niet vastgesteld. Aangezien ceftaroline geen significant metabolisme in de lever lijkt te ondergaan, wordt niet verwacht dat de systemische klaring van ceftaroline significant door leverinsufficiëntie wordt beïnvloed. Daarom wordt een doseringsaanpassing niet aanbevolen voor patiënten met leverinsufficiëntie.

Ouderen

Na toediening van een enkele intraveneuze dosis met 600 mg ceftarolinefosamil was de farmacokinetiek van ceftaroline vergelijkbaar bij gezonde oudere proefpersonen (≥ 65 jaar oud) en bij gezonde jongere volwassen proefpersonen (18-45 jaar oud). Er was een toename van 33% in $AUC_{0-\infty}$ bij ouderen wat voornamelijk werd toegeschreven aan leeftijdgerelateerde veranderingen in de nierfunctie. Doseringaanpassingen van Zinforo zijn niet nodig bij oudere patiënten met een creatinineklaring hoger dan 50 ml/min.

Pediatrische patiënten

Aanpassingen van de dosering zijn nodig voor pasgeborenen, zuigelingen, kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht < 33 kg (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De nier was het belangrijkste doelorgaan voor toxiciteit bij zowel apen als ratten. Histopathologische bevindingen waren onder meer pigmentafzetting en ontsteking van het tubulaire epitheel. Veranderingen in nierfunctie waren niet omkeerbaar, maar verminderden in hevigheid na een herstelperiode van 4 weken.

Convulsies zijn bij relatief hoge blootstelling tijdens studies van enkele en meervoudige doseringen waargenomen bij zowel ratten als apen (≥ 7 maal het geschatte ceftaroline C_{\max} -niveau van een 600 mg dosis, tweemaal daags).

Andere belangrijke toxicologische bevindingen die gezien zijn bij ratten en apen zijn onder meer histopathologische veranderingen in de blaas en de milt.

Genetische toxicologie

Ceftarolinefosamil en ceftaroline waren clastogeen in een *in-vitro*-chromosoomaberratietest, maar er waren geen aanwijzingen voor mutagene activiteit in een Ames-test, in een muis-lymfoom en DNA-herstelsynthesetest. Bovendien waren *in-vivo*-micronucleustesten in rat en muis negatief. Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

Reproductietoxiciteit

In het algemeen zijn er bij de rat geen bijwerkingen op de fertiliteit of post-natale ontwikkeling waargenomen bij tot 5 keer de waargenomen klinische blootstelling. Bij toediening van ceftaroline tijdens de organogenese, werden bij de rat lichte veranderingen in het foetale gewicht en vertraagde ossificatie van het interparietale bot waargenomen bij blootstellingen die lager waren dan de klinisch waargenomen. Echter, als ceftaroline gedurende de zwangerschap en lactatie werd toegediend, had dit geen effect op het gewicht of groei van de pups. Toediening van ceftaroline aan zwangere konijnen resulteerde in een verhoogde foetale incidentie van gehoekt tongbeen alae, een veelvoorkomende skeletafwijking bij konijnenfoetussen bij blootstellingen vergelijkbaar met die welke klinisch werden waargenomen.

Jeugdige toxiciteit

Intraveneuze bolustoediening van ceftarolinefosamil aan zogende ratten vanaf dag 7 tot 20 na de geboorte werd goed verdragen met ongeveer twee keer zo hoge plasmablootstellingen als die bij pediatrie patiënten. Corticale niercysten werden waargenomen in alle groepen, inclusief controlegroepen, bij PND50. De cysten hadden betrekking op een klein deel van de nier en traden op bij afwezigheid van significante veranderingen in zowel nierfunctie of urinaire parameters. Daarom worden deze bevindingen niet als ongunstig beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Arginine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Droog poeder: 3 jaar

Na reconstitutie:

De gereconstitueerde injectieflacon moet onmiddellijk worden verdund.

Na verdunning:

Nadat de intraveneuze oplossing met de oplosmiddelen die vermeld zijn in rubriek 6.6 is bereid, dient het binnen 6 uur na bereiding te worden toegediend. De chemische en fysische stabiliteit bij het gebruik is aangetoond voor maximaal 24 uur bij 2-8°C. Na transport uit de koelkast naar kamertemperatuur dient het verdunde product binnen 6 uur te worden gebruikt.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze dienen normaal gesproken niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij het oplossen/verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml glazen injectieflacon (Type 1) afgesloten met een rubber (halobutyl) stop en aluminium sluiting met flip-off kapje.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder moet gereconstitueerd worden met water voor injecties en het resulterende concentraat moet vervolgens onmiddellijk worden verdund voorafgaand aan het gebruik. De gereconstitueerde oplossing heeft een lichtgele kleur die vrij is van deeltjes.

Standaard aseptische technieken moeten worden gebruikt voor bereiding en toediening van de oplossing.

Zinforo poeder moet worden gereconstitueerd met 20 ml steriel water voor injecties. De resulterende oplossing moet worden geschud vóór overdracht naar een infuuszak of -fles, die ofwel 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie, 50 mg/ml (5%) dextrose oplossing voor injectie, 4,5 mg/ml natriumchloride en 25 mg/ml dextrose oplossing voor injectie (0,45% natriumchloride en 2,5% dextrose) ofwel ringer-lactaatoplossing bevat. Een 250 ml, 100 ml of 50 ml infuuszak kan worden gebruikt om het infuus te bereiden, gebaseerd op de volumevereisten voor de patiënt. De totale tijd tussen het begin van de reconstitutie en het afronden van de bereiding van het intraveneuze infuus mag niet langer zijn dan 30 minuten.

Infusievolumes voor pediatrische patiënten zullen variëren afhankelijk van het gewicht van het kind. De concentratie infuusoplossing tijdens klaarmaken en toedienen dient niet meer te zijn dan 12 mg/ml ceftarolinefosamil.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/785/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2012

Datum van laatste verlenging: 24 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zinforo 600 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
ceftarolinefosamil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat ceftarolinefosamilacetaat-monohydraat, overeenkomend met 600 mg
ceftarolinefosamil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Arginine

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Zie bijsluiter voor houdbaarheid na reconstitutie.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/785/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zinforo 600 mg poeder voor concentraat
ceftarolinefosamil
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zinfo 600 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Ceftarolinefosamil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zinfo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zinfo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Zinfo?

Zinfo is een antibioticum dat de werkzame stof ceftarolinefosamil bevat. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die 'cefalosporine-antibiotica' worden genoemd.

Waar wordt Zinfo voor gebruikt?

Zinfo wordt gebruikt om kinderen (vanaf de geboorte) en volwassenen te behandelen voor:

- infecties van de huid en van de weefsels onder de huid
- een infectie van de longen genaamd longontsteking (pneumonie).

Hoe werkt Zinfo?

Zinfo werkt door het doden van bepaalde bacteriën die ernstige infecties kunnen veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor andere cefalosporine-antibiotica.
- U heeft in het verleden ernstige allergische reacties gehad op andere antibiotica zoals penicilline of carbapenem.

U mag dit middel niet gebruiken als een van het bovenstaande op u van toepassing is. Als u hiervan niet zeker bent, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gaat gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- Als u problemen heeft met uw nieren (uw arts moet mogelijk een lagere dosis voorschrijven)
- Als u ooit toevallen heeft gehad (stuipen of convulsies)
- Als u ooit een niet-ernstige allergische reactie op andere antibiotica zoals penicilline of carbapenem heeft gehad
- Als u ooit ernstige diarree heeft gehad na het innemen van antibiotica.

U zou een andere infectie kunnen krijgen die door een andere bacterie wordt veroorzaakt tijdens of na behandeling met Zinfofo.

Laboratoriumtest

Een laboratoriumtest (Coombs-test genaamd) kan bij u mogelijk een afwijkende uitslag geven. Deze test toont bepaalde antilichamen aan die uw rode bloedlichaampjes kunnen aanvallen. Als het aantal van uw rode bloedlichaampjes daalt, dan kan uw arts controleren om te zien of dit komt door deze antilichamen.

Als één van het bovenstaande op u van toepassing is (of u bent er niet zeker van), raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gaat gebruiken.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zinfofo nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel uw arts als u zwanger bent voordat u Zinfofo gaat gebruiken. Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent tenzij uw arts u heeft verteld het te gebruiken.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zinfofo kan bijwerkingen geven zoals duizeligheid. Dit kan invloed hebben op uw vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Zinfofo wordt aan u toegediend door een arts of verpleegkundige.

Hoeveel moet u gebruiken?

De gebruikelijke aanbevolen dosis voor volwassenen is 600 mg elke 12 uur. Uw arts kan uw dosis verhogen tot 600 mg elke 8 uur voor sommige infecties. De gebruikelijke aanbevolen dosis voor kinderen is afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van het kind en wordt elke 8 of 12 uur toegediend. Het wordt als een druppelinfuus in een ader toegediend gedurende 5 tot 60 minuten als u de gebruikelijke dosis krijgt, of gedurende 120 minuten als u een verhoogde dosis krijgt.

Een behandeling duurt gewoonlijk 5 tot 14 dagen voor huidinfecties en 5 tot 7 dagen voor longontsteking.

Patiënten met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, kan uw arts uw dosis verlagen, omdat Zinfofo via uw nieren uit uw lichaam wordt afgevoerd.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel Zinfofo heeft gekregen, moet u dit onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige vertellen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u denkt dat u een dosis heeft gemist, moet u dit onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige vertellen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen bij dit geneesmiddel voorkomen:

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van deze symptomen omdat u mogelijk dringende medische behandeling nodig heeft:

- Plotselinge zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong; een ernstige huiduitslag; en problemen met slikken of ademen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ernstige allergische reactie (anafylaxie) en dit kan levensbedreigend zijn;
- Diarree die ernstig wordt of niet overgaat of ontlasting met bloed of slijm tijdens of na de behandeling met Zinforo. In een dergelijke situatie moet u geen geneesmiddelen nemen om de stoelgang te stoppen of te vertragen.

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Veranderingen in een bloedtest die de 'Coombs-test' wordt genoemd, worden vaak gezien bij patiënten die dit type antibioticum nemen. Deze test kijkt naar bepaalde antilichamen die uw eigen rode bloedcellen kunnen aanvallen.

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- Koorts
- Hoofdpijn
- Een duizelig gevoel
- Jeuk, huiduitslag
- Diarree, buikpijn
- Misselijkheid of braken
- Toegenomen hoeveelheid leverenzymen (aangetoond met bloedonderzoek)
- Pijn en irritaties van de aderen
- Roodheid, pijn of zwelling op de plaats van de injectie.

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)

- Bloedarmoede
- Verheven huiduitslag met hevige jeuk (netelroos)
- Een toename van de hoeveelheid creatinine in uw bloed. Creatinine laat zien hoe goed uw nieren functioneren.
- Meer bloedingen en bloeditstoringen (blauwe plekken) dan normaal. Dit kan gebeuren vanwege een daling in de hoeveelheid bloedplaatjes.
- Veranderingen in testen die meten hoe goed uw bloed stolt.
- Een afname van het totale aantal witte bloedcellen, of een bepaald type witte bloedcellen in uw bloed (leukopenie en neutropenie).

Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen)

- Een aanzienlijke afname van het aantal van bepaalde witte bloedcellen in uw bloed (agranulocytose). U kunt koorts, griepachtige verschijnselen, een zere keel, of een andere infectie die ernstig kan zijn, ervaren.
- Een toename van een bepaald soort witte bloedcellen in uw bloed (eosinofilie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Het ziekenhuis zal het afvalmateriaal op een veilige manier weggooien. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in elke injectieflacon met dit middel is 600 mg ceftarolinefosamil.
- De andere stof in dit middel is arginine.

Hoe ziet Zinforo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zinforo is een bleek geelwit tot lichtgeel poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een injectieflacon. Het is verkrijgbaar in verpakkingen van 10 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Ceská 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

Deutschland

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken vóór het voorschrijven.

Aseptische technieken moeten bij de bereiding van de infuusoplossing worden gevolgd. De inhoud van de Zinforo-injectieflacon moet gereconstitueerd worden met 20 ml steriel water voor injecties. De instructies voor de reconstitutie van een Zinforo-injectieflacon worden hieronder samengevat:

Doseringssterkte (mg)	Volume van het verdunningsmiddel dat moet worden toegevoegd (ml)	Geschatte ceftarolineconcentratie (mg/ml)	Hoeveelheid die moet worden opgezogen
600	20	30	Totaal volume

De gereconstitueerde oplossing moet verder verdund worden om de Zinforo oplossing voor infusie te maken. Een 250 ml, 100 ml of 50 ml infuuszak kan worden gebruikt om het infuus te bereiden, gebaseerd op de volumevereisten voor de patiënt. Geschikte oplossingen voor infusie omvatten: 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie, 50 mg/ml (5%) dextrose oplossing voor injectie, 4,5 mg/ml natriumchloride en 25 mg/ml dextrose oplossing voor injectie (0,45% natriumchloride en 2,5% dextrose) of Ringer-lactaatoplossing. De resulterende oplossing dient volgens de geselecteerde dosis gedurende 5 tot 60 minuten voor de standaarddosis of 120 minuten voor de hoge doses te worden toegediend in infusievolumes van 50 ml, 100 ml of 250 ml.

Infusievolumes voor pediatrische patiënten zullen variëren afhankelijk van het gewicht van het kind. De concentratie infuusoplossing tijdens klaarmaken en toedienen dient niet meer te zijn dan 12 mg/ml ceftarolinefosamil.

De reconstituetijd is minder dan 2 minuten. Meng voorzichtig om te reconstitueren en controleer of de inhoud volledig is opgelost. Parenterale geneesmiddelen moeten voor de toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes.

De kleur van Zinforo-infuusoplossingen varieert van helder, licht- tot donkergeel afhankelijk van concentratie en bewaarcondities. Het is vrij van deeltjes. Als het volgens de aanbevelingen wordt bewaard, wordt de kracht van het product niet aangetast.

Studies hebben aangetoond dat Zinforo oplossingen voor infusie maximaal 6 uur stabiel zijn bij kamertemperatuur. Ze zijn ook voor maximaal 24 uur stabiel in de koelkast. Zodra ze vanuit de koelkast op kamertemperatuur worden gebracht, moet het verdunde product binnen 6 uur worden gebruikt.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de reconstitutie en het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De compatibiliteit van Zinforo met andere geneesmiddelen is niet vastgesteld. Zinforo mag niet worden gemengd met of toegevoegd worden aan oplossingen die andere geneesmiddelen bevatten.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.