

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zinforo, 600 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 600 mg fosamilu ceftaroliny w postaci solwatu z kwasem octowym jednowodnym.

Po rozpuszczeniu proszku 1 ml koncentratu zawiera 30 mg fosamilu ceftaroliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek barwy bladożółtobiałej lub jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zinforo jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u noworodków, niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. complicated skin and soft tissue infections, cSSTI);
- pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. community-acquired pneumonia, CAP).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecany czas leczenia w przypadku cSSTI wynosi od 5 do 14 dni, a w przypadku CAP od 5 do 7 dni.

Tabela 1 Dawkowanie u pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek, z klirensiem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min

Wskazania	Dawkowanie (mg/infuzję)	Czas trwania infuzji (minuty)/częstość podawania
<u>Dawka standardowa</u> ^a Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI) Pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP)	600 mg	5–60 ^b /co 12 godzin
<u>Duża dawka</u> ^b Potwierdzone lub podejrzanym cSSTI wywołane przez <i>S. aureus</i> , dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi 2 mg/l lub 4 mg/l ^c		120/co 8 godzin

^a U pacjentów z ponad przeciętnym klirensiem kreatyniny, otrzymujących standardową dawkę, preferowany czas trwania infuzji może wynosić 60 minut.

^b Czasy trwania infuzji krótsze niż 60 minut i zalecenia dotyczące dużej dawki opierają się wyłącznie na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Patrz punkty 4.4 i 5.1.

^c W leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. aureus*, dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi ≤ 1 mg/l, zalecana jest dawka standardowa.

Tabela 2 Dawkowanie u dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek, z klirensiem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min*

Wskazania	Grupa wiekowa	Dawkowanie (mg/infuzję)	Czas trwania infuzji (minuty)/częstość podawania
<u>Dawka standardowa</u> ^a Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI) Pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP)	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 33 kg	600 mg	5–60 ^b /co 12 godzin
	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała < 33 kg oraz dzieci w wieku od ≥ 2 do < 12 lat	12 mg/kg do maksymalnie 400 mg	5–60 ^b /co 8 godzin
	Niemowlęta w wieku od ≥ 2 miesięcy do < 2 lat	8 mg/kg	5–60 ^b /co 8 godzin
	Noworodki od urodzenia do < 2 miesięcy ^b	6 mg/kg	60/co 8 godzin
<u>Duża dawka</u> ^b Potwierdzone lub podejrzewane cSSTI wywołane przez <i>S. aureus</i> , dla którego wartość MIC ceftaroliny = 2 mg/l lub 4 mg/l ^c	Dzieci i młodzież w wieku od ≥ 2 lat do < 18 lat	12 mg/kg do maksymalnie 600 mg	120/co 8 godzin
	Niemowlęta w wieku od ≥ 2 miesięcy do < 2 lat	10 mg/kg	120/co 8 godzin

^a U pacjentów z ponad przeciętnym klirensiem kreatyniny, otrzymujących standardową dawkę, preferowany czas trwania infuzji może wynosić 60 minut.

^b Czasy trwania infuzji krótsze niż 60 minut oraz zalecenia dotyczące dawki dla noworodków i dużej dawki opierają się wyłącznie na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Patrz punkty 4.4 i 5.1.

^c W leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. aureus*, dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi ≤ 1 mg/l, zalecana jest dawka standardowa.

* Obliczenia wykonane za pomocą wzoru Schwartz (w ml/min/1,73 m²) dla dzieci i młodzieży.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Jeśli klirens kreatyniny (CrCL) wynosi ≤ 50 ml/min, dawkę należy dostosować tak, jak przedstawiono w tabeli 3 oraz w tabeli 4 (patrz punkt 5.2). Zalecany czas leczenia w przypadku cSSTI wynosi od 5 do 14 dni, a dla CAP od 5 do 7 dni.

Tabela 3 Dawkowanie u pacjentów dorosłych z zaburzeniami czynności nerek, z klirensiem kreatyniny (CrCL) ≤ 50 ml/min

Wskazania	Klirens kreatyniny (ml/min) ^a	Dawkowanie (mg/infuzję)	Czas trwania infuzji (minuty)/częstość podawania
<u>Dawka standardowa</u> Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI)	> 30 do ≤ 50	400 mg	5–60 ^c /co 12 godzin
	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	

Wskazania	Klirens kreatyniny (ml/min) ^a	Dawkowanie (mg/infuzję)	Czas trwania infuzji (minuty)/częstość podawania
Pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP)	Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), w tym hemodializy ^b	200 mg	
<u>Duża dawka^c</u>	> 30 do ≤ 50	400 mg	120/co 8 godzin
	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
Potwierdzone lub podejrzewane cSSTI wywołane przez <i>S. aureus</i> , dla którego wartość MIC ceftaroliny = 2 mg/l lub 4 mg/l ^d	Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), w tym hemodializy ^b	200 mg	

- a. U osób dorosłych obliczono ze wzoru Cockcrofta-Gaulta. Dawka zależna jest od CrCL. Należy ściśle monitorować CrCL, a dawkę dostosowywać do zmieniającej się czynności nerek.
- b. Ceftarolina ulega hemodializie, dlatego w dniu hemodializy Zinforo należy podawać po jej zakończeniu.
- c. Czasy trwania infuzji krótsze niż 60 minut i zalecenia dotyczące dużej dawki opierają się wyłącznie na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Patrz punkty 4.4 i 5.1.
- d. W leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. aureus*, dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi ≤ 1 mg/l, zalecana jest dawka standardowa.

Zalecenia dotyczące dawkowania u noworodków, niemowląt oraz dzieci i młodzieży są oparte na wynikach modelowania farmakokinetycznego (PK).

Nie są dostępne wystarczające informacje, aby zalecić dostosowanie dawkowania u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała < 33 kg oraz u dzieci w wieku od 2 do 12 lat ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD).

Nie są dostępne wystarczające informacje, aby zalecić dostosowanie dawkowania u dzieci w wieku < 2 lat z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Tabela 4 Dawkowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, z klirensiem kreatyniny (CrCL) ≤ 50 ml/min

Wskazania	Grupa wiekowa	Klirens kreatyniny (ml/min) ^a	Dawkowanie (mg/infuzję)	Czas trwania infuzji (minuty)/częstość podawania
<u>Dawka standardowa</u>	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 33 kg	> 30 do ≤ 50	400 mg	5–60°/co 12 godzin
		≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI)		Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), w tym hemodializy ^b	200 mg	
Pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP)	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała < 33 kg oraz dzieci w wieku od ≥ 2 do < 12 lat	> 30 to ≤ 50	8 mg/kg do maksymalnie 300 mg	5–60°/co 8 godzin
		≥ 15 to ≤ 30	6 mg/kg do maksymalnie 200 mg	
<u>Duża dawka^c</u>	Dzieci i młodzież w wieku od ≥ 2 lat do < 18 lat	> 30 to ≤ 50	10 mg/kg do maksymalnie 400 mg	120/co 8 godzin

cSSTI wywołane przez <i>S. aureus</i> , dla którego wartość MIC ceftaroliny = 2 mg/l lub 4 mg/l ^d		≥ 15 to ≤ 30	8 mg/kg do maksymalnie 300 mg	
--	--	--------------	-------------------------------	--

- a. Obliczenia wykonane za pomocą wzoru Schwartz'a u dzieci i młodzieży (w ml/min/1,73 m²). Dawka zależna jest od CrCL. Należy ściśle monitorować CrCL, a dawkę dostosowywać do zmieniającej się czynności nerek.
- b. Ceftarolina ulega hemodializie, dlatego w dniu hemodializy Zinforo należy podawać po jej zakończeniu.
- c. Czasy trwania infuzji krótsze niż 60 minut i zalecenia dotyczące dużej dawki opierają się wyłącznie na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Patrz punkty 4.4 i 5.1.
- d. W leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. aureus*, dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi ≤ 1 mg/l, zalecana jest dawka standardowa.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie dożylnie. Produkt leczniczy Zinforo podaje się w infuzji dożylnej trwającej od 5 do 60 minut przy dawce standardowej lub 120 minut przy dużej dawce (w leczeniu cSSTI wywołanych przez *S. aureus*, dla którego wartość MIC ceftaroliny wynosi 2 lub 4 mg/l) w objętości wlewu wynoszącej 50 ml, 100 ml lub 250 ml (patrz punkt 6.6). Reakcje związane z infuzją (na przykład zapalenie żył) można kontrolować przez wydłużenie czasu trwania infuzji.

Objętości podawane we wlewie u dzieci i młodzieży będą różne, zależnie od masy ciała dziecka. Stężenie roztworu do infuzji podczas przygotowania i podawania nie powinno przekraczać 12 mg/ml fosamilu ceftaroliny.

Instrukcja dotycząca rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na leki przeciwbakteryjne z grupy cefalosporyn.

Natychmiastowe i ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne) na jakiegokolwiek inne beta-laktamowe leki przeciwbakteryjne (np. penicylina lub karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Mogą wystąpić ciężkie, a czasami śmiertelne, reakcje nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów, u których kiedykolwiek wystąpiły reakcje nadwrażliwości na cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, mogą również wystąpić reakcje nadwrażliwości na fosamil ceftaroliny. Ceftarolinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z nieciężkimi reakcjami nadwrażliwości na inne antybiotyki beta-laktamowe (np. penicyliny lub karbapenemy) w wywiadzie. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Zinforo wystąpi ciężka reakcja alergiczna, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridium difficile*

Podczas stosowania fosamilu ceftaroliny obserwowano przypadki zapalenia okrężnicy związanego ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych oraz rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea) u każdego pacjenta, u którego w trakcie lub po leczeniu fosamilem ceftaroliny wystąpiła biegunka

(patrz punkt 4.8). W takiej sytuacji konieczne jest natychmiastowe przerwanie leczenia fosamilem ceftaroliny i podjęcie leczenia wspomagającego, w tym leczenia skierowanego przeciwko *Clostridium difficile*.

Drobnoustroje niewrażliwe

Podczas lub po zakończeniu stosowania produktu leczniczego Zinforo mogą wystąpić nadkażenia.

Pacjenci z występującymi wcześniej napadami drgawkowymi

W badaniach toksykologicznych występowały drgawki, jeśli wartość C_{max} ceftaroliny dla ludzi była przekroczona 7-25-krotnie (patrz punkt 5.3). Doświadczenie kliniczne w stosowaniu fosamili ceftaroliny u pacjentów z napadami drgawkowymi jest bardzo ograniczone. Dlatego też produkt leczniczy Zinforo należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Serokonwersja bezpośredniego testu antyglobulinowego (test Coombs'a) i ryzyko niedokrwistości hemolitycznej

Podczas stosowania cefalosporyn może wystąpić pozytywny wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego. Częstość serokonwersji bezpośredniego testu antyglobulinowego u pacjentów stosujących fosamil ceftaroliny wynosiła 11,2% w pięciu połączonych głównych badaniach przy podawaniu leku co 12 godzin (600 mg podawanych w ciągu 60 minut co 12 godzin) i 32,3% w badaniu u pacjentów stosujących fosamil ceftaroliny co 8 godzin (600 mg podawanych w ciągu 120 minut co 8 godzin), (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych nie stwierdzono oznak hemolizy u pacjentów, u których wystąpił pozytywny wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego. Jednak nie można wykluczyć możliwości wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej podczas stosowania cefalosporyn, w tym produktu leczniczego Zinforo. Pacjentów, u których niedokrwistość wystąpiła w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Zinforo, należy przebadać również ze względu na taką możliwość.

Ograniczone dane kliniczne

Brak doświadczenia w stosowaniu ceftaroliny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc w następujących grupach pacjentów: pacjenci z zaburzoną odpornością, pacjenci z ciężką posocznicią lub ze wstrząsem septycznym, pacjenci z ciężką pierwotną chorobą płuc, należący do klasy V skali PORT i (lub) z pozaszpitalnym zapaleniem płuc, u których konieczne jest wspomaganie oddychania, pacjenci z pozaszpitalnym zapaleniem płuc wywołanym opornymi na metycylinę bakteriami *S. aureus* lub pacjenci, u których konieczna jest intensywne opiece medycznej. W tych grupach pacjentów zalecane jest zachowanie ostrożności podczas stosowania leku.

Brak doświadczenia w stosowaniu ceftaroliny w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich w następujących grupach pacjentów: pacjenci z zaburzoną odpornością, z ciężką posocznicią lub ze wstrząsem septycznym, pacjenci z martwiczym zapaleniem powięzi, ropniem okołoodbytniczym i pacjenci z poparzeniami trzeciego stopnia lub z rozległym poparzeniem. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z zakażoną stopą cukrzycową jest ograniczone. W tych grupach pacjentów zalecane jest zachowanie ostrożności podczas stosowania leku.

Dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące zastosowania ceftaroliny w leczeniu cSSTI wywołanych przez *S. aureus*, dla którego MIC wynosi > 1 mg/l. Przedstawione w tabelach od 1 do 4 zalecenia dotyczące dawkowania produktu Zinforo w leczeniu cSSTI wywołanych przez *S. aureus*, dla którego MIC ceftaroliny wynosi 2 lub 4 mg/l, opierają się na modelowaniu oraz symulacjach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (patrz punkty 4.2 i 5.1). Produktu Zinforo nie należy stosować w leczeniu cSSTI wywołanych przez *S. aureus*, dla którego MIC ceftaroliny wynosi > 4 mg/l.

Przedstawione w Tabeli 2 zalecenia dotyczące dawkowania produktu Zinforo u dzieci w wieku < 2 miesięcy oparte są na farmakokinetyczno-farmakodynamicznym modelowaniu i symulacji.

Czasy infuzji krótsze niż 60 minut oparte są wyłącznie na analizach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań dotyczących klinicznych interakcji fosamilu ceftaroliny z innymi lekami.

Prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji ceftaroliny lub fosamilu ceftaroliny z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez układ enzymatyczny CYP450 jest małe, ponieważ nie są one inhibitorami ani induktorami enzymu CYP450 *in vitro*. Ceftarolina lub fosamil ceftaroliny nie są metabolizowane przez enzymy CYP450 *in vitro*, dlatego jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie induktorów lub inhibitorów CYP450 wpływało na farmakokinetykę ceftaroliny.

Ceftarolina nie jest ani substratem ani inhibitorem transporterów wychwyty nerkowego (OCT2, OAT1 i OAT3) *in vitro*. Dlatego też nie oczekuje się wystąpienia interakcji pomiędzy ceftaroliną a produktami leczniczymi będącymi substratami lub inhibitorami (np. probenecyd) tych transporterów.

Dzieci i młodzież

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, oczekuje się, że możliwość wystąpienia interakcji u dzieci i młodzieży jest niewielka.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania ceftaroliny fosamilu u kobiet ciężarnych są ograniczone lub niedostępne. Badania na zwierzętach, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazują szkodliwego wpływu w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej, gdy całkowity wpływ leku na organizm jest zbliżony do występującego podczas stosowania dawek terapeutycznych. Po podawaniu leku samicom szczurów przez cały okres ciąży i karmienia, nie obserwowano wpływu na masę urodzeniową potomstwa ani na jego rozwój, jednakże obserwowano niewielkie zmiany masy płodu i opóźnienie kostnienia kości międzyciemieniowej, jeśli fosamil ceftaroliny podawano podczas organogenezy (patrz punkt 5.3).

Z ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Zinforo podczas ciąży, chyba że ze względu na stan kliniczny kobiety konieczne jest jej leczenie antybiotykiem o takim działaniu przeciwbakteryjnym, jakie wykazuje produkt Zinforo.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fosamil ceftaroliny lub ceftarolina przenikają do kobiecego mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Zinforo, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu fosamilu ceftaroliny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu fosamilu ceftaroliny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania produktu leczniczego mogą wystąpić działania niepożądane, np. zawroty głowy, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi u $\geq 3\%$ spośród 3242 pacjentów leczonych produktem Zinforo w badaniach klinicznych były biegunka, ból głowy, nudności i świąd, a ich nasilenie było zazwyczaj łagodne lub umiarkowane. Mogą również wystąpić choroby związane z *Clostridium difficile* (CDAD) oraz ciężkie reakcje nadwrażliwości.

Zwiększona częstość występowania wysypki u pacjentów z Azji (patrz poniżej) oraz zwiększona częstość występowania serokonwersji bezpośredniego testu antyglobulinowego (patrz punkt 4.4), były obserwowane w badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z cSSTI, w którym produkt Zinforo w dawce 600 mg był podawany w czasie 120 minut co 8 godzin.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zidentyfikowano podczas badań klinicznych i na podstawie doświadczenia uzyskanego po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Zinforo. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5 Częstość występowania działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów określona podczas badań klinicznych i na podstawie doświadczenia uzyskanego po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie jelit wywołane <i>Clostridium difficile</i> (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, wydłużenie czasu protrombinowego (PT), wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)	agranulocytoza, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego		wysypka, pokrzywka	reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk warg i twarzy) (patrz punkty 4.3 i 4.4)	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia naczyniowe		zapalenie naczyń		
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, reakcje w miejscu podania (rumień, zapalenie naczyń, ból)		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Badania laboratoryjne	pozytywny wynik bezpośredniego testu Coombs'a (patrz punkt 4.4)			

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

Zaobserwowano częste występowanie wysypki zarówno w połączonych badaniach III fazy u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich z zastosowaniem produktu leczniczego Zinforo co 12 godzin (600 mg podawane w ciągu 60 minut co 12 godzin) i w badaniu u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich z zastosowaniem co 8 godzin (600 mg podawane w ciągu 120 minut co 8 godzin). Jednakże, częstość występowania wysypki w podgrupie pacjentów z Azji przyjmujących produkt leczniczy Zinforo co 8 godzin była bardzo częsta (18,5%).

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest oparta na danych bezpieczeństwa pochodzących z 2 badań, w których produkt leczniczy Zinforo otrzymywało 227 pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 17 lat z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich lub z pozaszpitalnym zapaleniem płuc. Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych 227 pacjentów był podobny do obserwowanego w populacji pacjentów dorosłych.

Ponadto ocena bezpieczeństwa u noworodków oparta jest na danych dotyczących bezpieczeństwa z 2 badań, w których 34 pacjentów (w wieku od urodzenia do mniej niż 60 dni) otrzymywało produkt Zinforo; 23 z tych pacjentów otrzymało tylko pojedynczą dawkę Zinforo. Ogólnie, działania niepożądane zgłoszone w tych badaniach były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Zinforo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ograniczone dane dotyczące pacjentów otrzymujących większe niż zalecane dawki produktu leczniczego Zinforo wykazują działania niepożądane zbliżone do tych, które obserwowano podczas stosowania zalecanych dawek. Względne przedawkowanie może wystąpić u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. Przedawkowanie należy leczyć zgodnie ze standardowym postępowaniem medycznym.

Ceftarolinę można usunąć za pomocą hemodializy; w ciągu 4-godzinnej dializy, około 74% podanej dawki znajduje się w dializacie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne cefalosporyny oraz penemy, kod ATC: J01DI02

Substancją wykazującą działanie po podaniu produktu leczniczego Zinfo jest ceftarolina.

Mechanizm działania

Ceftarolina jest cefalosporyną o bakteriobójczym działaniu *in vitro* przeciwko bakteriom *Gram-dodatnim i Gram-ujemnym*. Działanie bakteriobójcze ceftaroliny odbywa się poprzez wiązanie z białkami wiążącymi penicylinę (PBP). Badania biochemiczne wykazały, że ceftarolina ma duże powinowactwo do PBP2a u opornych na metycylinę szczepów *Staphylococcus aureus* (MRSA) i PBP2x niewrażliwych na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* (PNSP). W wyniku tego minimalne stężenie hamujące (MIC) ceftaroliny w stosunku do badanych organizmów powinno znajdować się w zakresie wrażliwości (patrz poniżej Oporność).

Oporność

Ceftarolina nie działa na szczepy *Enterobacterales* wytwarzające beta-laktamazy o szerokim spektrum substratowym (ESBL, ang. extended-spectrum beta-lactamases) z rodziny TEM, SHV lub CTX-M, karbapenemazy serynowe (takie jak KPC), metalo-beta-laktamazy z grupy B lub cefalosporynazy z grupy C (AmpC). Drobnoustroje, u których występuje ekspresja tych enzymów i które w związku z tym są odporne na ceftarolinę, pojawiają się z różną częstością w różnych krajach. Jeśli rozpocznie się stosowanie ceftaroliny przed uzyskaniem wyników testu wrażliwości drobnoustrojów, należy wziąć pod uwagę lokalne dane o występowaniu organizmów wykazujących ekspresję wyżej wymienionych enzymów. Oporność może również zależeć od nieprzepuszczalności błony komórkowej lub od pomp usuwających lek z wnętrza komórki bakteryjnej. W wyodrębnionym szczepie bakteryjnym może występować jednocześnie kilka mechanizmów oporności.

Interakcje z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

Badania *in vitro* nie wykazały żadnych antagonizmów pomiędzy ceftaroliną stosowaną w skojarzeniu z innymi często stosowanymi lekami przeciwbakteryjnymi (np. amikacyna, azytromycyna, aztreonam, daptomycyna, lewofloksacyna, linezolid, meropenem, tygecyklina i wankomycyna).

Wartości graniczne w teście wrażliwości

Poniżej przedstawiono wartości graniczne w teście wrażliwości wg Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST).

Drobnoustroje	Minimalne stężenie hamujące (MIC) [mg/l]	
	Wrażliwe ($\leq S$)	Oporne ($R >$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 ¹	2 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G	Uwaga ³	Uwaga ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5

1. Dotyczy dawkowania u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i masie ciała od 33 kg), podanie ceftaroliny co 12 godzin, w czasie infuzji trwającej 1 godzinę (patrz punkt 4.2). Uwaga: Dane z badań klinicznych dotyczące stosowania ceftaroliny w leczeniu CAP wywołanego przez *S. aureus*, dla którego MIC ceftaroliny wynosi > 1 mg/ml, nie są dostępne.
2. Dotyczy dawkowania u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i masie ciała od 33 kg), podanie ceftaroliny co 8 godzin, w czasie infuzji trwającej 2 godziny, w leczeniu cSSTI (patrz punkt 4.2). *S. aureus*, dla którego MIC ceftaroliny wynosi ≥ 4 mg/l występuje rzadko. Analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne wskazują na możliwość leczenia cSSTI wywołanych przez *S. aureus*, dla którego MIC ceftaroliny wynosi 4 mg/l, u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i masie ciała od 33 kg) z zastosowaniem ceftaroliny co 8 godzin, w infuzji trwającej 2 godziny.
3. Wnioskowane na podstawie wrażliwości na penicylinę benzylową.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Tak jak dla innych antybiotyków beta-laktamowych wykazano, że najważniejszym parametrem powiązanim ze skutecznością ceftaroliny jest wyrażona procentowo część odstępu między dawkami, w której stężenie antybiotyku pozostaje powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) wzrost drobnoustroju wywołującego zakażenie (%T > MIC).

Działanie kliniczne na szczególne patogeny

Skuteczność działania wykazano w badaniach klinicznych, podczas stosowania w wyszczególnionych we wskazaniach zakażeniach, wywołanych przez wymienione poniżej drobnoustroje, które były wrażliwe na ceftarolinę *in vitro*.

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Drobnoustroje Gram-dodatnie

- *Staphylococcus aureus* (w tym szczepy odporne na metycylinę)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupa *Streptococcus anginosus* (w tym *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Drobnoustroje Gram-ujemne

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

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Żaden przypadek pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez MRSA nie został zakwalifikowany do badań. Na podstawie dostępnych danych klinicznych nie można wyciągać wniosków dotyczących skuteczności ceftaroliny przeciwko niewrażliwym na penicylinę szczepom *S. pneumoniae*.

Drobnoustroje Gram-dodatnie

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę)

Drobnoustroje Gram-ujemne

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

Działanie przeciwbakteryjne na inne ważne patogeny

Skuteczność kliniczna działania na poniższe patogeny nie została ustalona, jednakże badania *in vitro* świadczą o tym, że drobnoustroje te mogą być wrażliwe na ceftarolinę, jeśli nie wystąpi oporność nabyta.

Drobnoustroje beztlenowe

Drobnoustroje Gram-dodatnie

- *Peptostreptococcus spp.*

Drobnoustroje Gram-ujemne

- *Fusobacterium spp.*

Badania *in vitro* wykazały, że poniższe drobnoustroje nie są wrażliwe na ceftarolinę:

- *Chlamydomphila spp.*
- *Legionella spp.*

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wartości C_{max} i AUC ceftaroliny zwiększają się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki, po podaniu w pojedynczej dawce z zakresu od 50 do 1000 mg. Nie obserwowano kumulacji ceftaroliny po wielokrotnych infuzjach dożylnych po 600 mg co 8 godzin lub 12 godzin u zdrowych dorosłych ochotników z $CrCL > 50$ ml/min.

Dystrybucja

Wiązanie ceftaroliny z białkami osocza jest niewielkie (około 20%), a ceftarolina nie przenika do erytrocytów. Średnia objętość dystrybucji ceftaroliny w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych mężczyzn po podanej dożylnie pojedynczej dawce radioaktywnie znakowanego fosamilu ceftaroliny, wynoszącej 600 mg, wynosiła 20,3 litra i była podobna do objętości płynu pozakomórkowego.

Metabolizm

Fosamil ceftaroliny (prolek) jest przekształcany w osoczu w czynną ceftarolinę przez enzymy o aktywności fosfatazy, a stężenie proleku jest mierzalne w osoczu głównie podczas infuzji dożylnych. Hydroliza pierścienia beta-laktamowego ceftaroliny występuje do mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu z otwartym pierścieniem beta-laktamowym - M-1 ceftaroliny. Średnie stężenia M-1 ceftaroliny w osoczu w odniesieniu do AUC ceftaroliny po podaniu pojedynczej dawki 600 mg ceftaroliny fosamilu w infuzji dożylnej u zdrowych ochotników stanowi w przybliżeniu 20-30%.

Całkowita przemiana metaboliczna ceftaroliny w mikrosomach wątroby ludzkiej była niska, co wskazuje na to, że ceftarolina nie jest metabolizowana przez enzymy wątrobowe CYP450.

Eliminacja

Ceftarolina jest wydalana głównie przez nerki. Klirens nerkowy ceftaroliny jest w przybliżeniu równy lub nieznacznie mniejszy od wskaźnika szybkości przesączania kłębuszkowego w nerkach, a badania *in vitro* dotyczące nośników wykazały, że aktywne wydzielanie nie przyczynia się do nerkowego wydalania ceftaroliny.

Średni końcowy okres półtrwania ceftaroliny w fazie wydalania u zdrowych dorosłych wynosi w przybliżeniu 2,5 godziny.

Po dożylnym podaniu zdrowym dorosłym mężczyznom pojedynczej dawki 600 mg radioaktywnie znakowanego fosamilu ceftaroliny, około 88% radioaktywności wykryto w moczu, a 6% w kale.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacje dawkowania są konieczne u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci z klirensiem kreatyniny ($CrCL$) ≤ 50 ml/min (patrz punkt 4.2).

Nie ma wystarczających informacji, aby zalecić modyfikację dawkowania u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała < 33 kg ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) oraz u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat z ESRD. Dostępne informacje są niewystarczające, aby zalecić modyfikację dawkowania u dzieci w wieku < 2 lat z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono farmakokinetyki ceftaroliny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ponieważ nie wydaje się, aby ceftarolina podlegała znaczącemu metabolizmowi wątrobowemu, nie oczekuje się, aby niewydolność wątroby znacząco wpływała na klirens ogólnoustrojowy ceftaroliny. Dlatego też nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg fosamilu ceftaroliny, farmakokinetyka ceftaroliny u zdrowych ochotników w podeszłym wieku (≥ 65 lat) była podobna jak u zdrowych młodych dorosłych (18-45 lat). U osób w podeszłym wieku obserwowano zwiększenie $AUC_{0-\infty}$ o 33%, co jest głównie związane z zależnymi od wieku zmianami czynności nerek. Modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Zinforo nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku z klirensiem kreatyniny powyżej 50 ml/min.

Dzieci i młodzież

Konieczne jest dostosowanie dawkowania u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży o masie ciała < 33 kg (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nerki są głównym narządem, na który wywierany jest toksyczny wpływ, zarówno u małp, jak i szczurów. Obserwowane zmiany histopatologiczne obejmowały złogi barwnika i zapalenie nabłonka cewek. Zmiany w obrębie nerek były nieodwracalne, ale ich nasilenie zmniejszało się po 4 tygodniach od odstawienia leku.

Podczas badań z zastosowaniem pojedynczych i wielokrotnych dawek u szczurów i małp obserwowano drgawki, gdy narażenie na działanie leku było stosunkowo duże (≥ 7 -krotność szacowanego C_{max} ceftaroliny, występującego po podawaniu dawki 600 mg 2 razy na dobę).

U szczurów i małp obserwowano również inne zmiany wywołane toksycznością, w tym zmiany histologiczne w pęcherzu i śledzionie.

Toksyczność genetyczna

Fosamil ceftaroliny i ceftarolina wykazały działanie klastogeniczne w podczas badań aberracji chromosomalnych *in vitro*, jednakże nie obserwowano aktywności mutagenicznej w teście Ames, mysiego chłoniaka i teście nieplanowanej syntezy DNA. Ponadto wynik testu mikrojąderkowego *in vivo* u szczurów i myszy był negatywny. Nie prowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego.

Toksyczność reprodukcyjna

Ogólnie, nie obserwowano żadnego niepożądanego wpływu na płodność ani rozwój poporodowy, gdy całkowity wpływ leku na organizm był do około 5-krotnie większy niż obserwowany podczas stosowania u ludzi. U szczurów obserwowano niewielkie zmiany masy płodu i opóźnienie kostnienia kości międzyciemieniowej, kiedy ceftarolinę podawano podczas organogenezy. Jeśli jednak fosamil ceftaroliny podawano przez cały okres ciąży i karmienia, nie obserwowano wpływu na masę urodzeniową potomstwa ani na jego rozwój. Badania dotyczące reprodukcji przeprowadzone na ciężarnych królikach wykazały zwiększoną częstość występowania zakrzywienia skrzydeł kości gnykowej u płodu, często występującej zmiany szkieletowej u płodów królików, gdy całkowity wpływ leku na organizm był zbliżony do obserwowanego u ludzi.

Toksyczne oddziaływanie na organizmy młode

Podawanie fosamilu ceftaroliny w bolusie dożylnym oseskom szczurów od 7. do 20. dnia po urodzeniu było dobrze tolerowane przy stężeniach w osoczu w przybliżeniu 2-krotnie większych niż te osiągnięte u dzieci i młodzieży. We wszystkich grupach, w tym również w grupie kontrolnej, obserwowano występowanie torbieli korowych w nerkach w 50. dniu po urodzeniu. Torbiele obejmowały niewielki fragment nerki i występowały bez istotnych zmian czynności nerek i parametrów moczu. Z tego względu nie uznano tych zmian za działanie niepożądane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Arginina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek: 3 lata

Po rozpuszczeniu

Sporządzony koncentrat należy rozcieńczyć natychmiast.

Po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu koncentratu jednym z rozcieńczalników wymienionych w punkcie 6.6, sporządzony roztwór do infuzji dożylnych należy użyć ciągu 6 godzin. Wykazano, że zachowuje on trwałość chemiczną i fizyczną do 24 godzin w temperaturze 2-8°C. Jeśli po wyjęciu z lodówki rozcieńczony produkt przechowywany jest w temperaturze pokojowej, należy go użyć w ciągu 6 godzin.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej sporządzony roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. Jeśli nie został on użyty natychmiast, za inny czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Standardowo roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że rozpuszczanie i rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 ml szklana fiolka (typ I) zamykana gumowym korkiem (z gumy halogenobutyłowej) i aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniu zawierającym 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, a uzyskany koncentrat należy natychmiast rozcieńczyć przed użyciem. Sporządzony roztwór ma barwę jasnożółtą i nie zawiera żadnych stałych cząstek.

Podczas sporządzania i podawania roztworu należy stosować standardowe techniki aseptyczności.

Produkt Zinfo, proszek, należy rozpuścić w 20 ml wody do wstrzykiwań. Uzyskany koncentrat należy wstrząsnąć i przelać do worka lub butelki infuzyjnej zawierającej 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) glukozy do wstrzykiwań, lub 4,5 mg/ml chlorku sodu i 25 mg/ml glukozy do wstrzykiwań (0,45% chlorku sodu i 2,5% glukozy), lub płynu Ringera z mleczanami. Aby przygotować infuzję, można użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml, 100 ml czy 50 ml

w zależności od objętości wlewu wymaganej dla danego pacjenta. Całkowity czas od rozpoczęcia rozpuszczania proszku do zakończenia sporządzania roztworu do infuzji dożylniej nie może przekraczać 30 minut.

Objętości podawane we wlewie u dzieci i młodzieży będą różne, zależnie od masy ciała dziecka. Stężenie roztworu do infuzji podczas przygotowania i podawania nie powinno przekraczać 12 mg/ml fosamilu ceftaroliny.

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/785/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zinforo 600 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
fosamil ceftaroliny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 600 mg fosamili ceftaroliny w postaci solwatu z kwasem octowym
jednowodnym.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Arginina

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki, aby uzyskać informacje dotyczące okresu ważności po
rozpuszczeniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/785/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji w systemie Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zinfo 600 mg proszek do sporządzania koncentratu
fosamil ceftaroliny
IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zinfo 600 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Fosamil ceftaroliny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Zinfo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zinfo
3. Jak stosować lek Zinfo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zinfo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zinfo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Zinfo

Lek Zinfo jest antybiotykiem, który zawiera substancję czynną o nazwie fosamil ceftaroliny. Należy ona do grupy leków zwanych antybiotykami cefalosporynowymi.

W jakim celu stosuje się lek Zinfo

Lek Zinfo stosuje się u dzieci (od urodzenia) oraz u dorosłych w leczeniu:

- zakażenia skóry i tkanek znajdujących się pod skórą
- zakażenia płuc zwanego zapaleniem płuc.

Jak działa lek Zinfo

Zinfo działa zabijając określone bakterie, które mogą wywoływać ciężkie zakażenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zinfo

Kiedy nie stosować leku Zinfo

- Jeśli pacjent ma uczulenie na fosamil ceftaroliny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma uczulenie na inne antybiotyki z grupy cefalosporyn.
- Jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek ciężka reakcja alergiczna na inne antybiotyki, takie jak penicylina lub karbapenem.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Zinfo. W razie wątpliwości należy poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem leku Zinfo.

Ostrzeżenia środki ostrożności

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę przed zastosowaniem leku Zinfo:

- Jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek (lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku),
- Jeśli u pacjenta występowały kiedykolwiek drgawki,
- Jeśli u pacjenta występowały kiedykolwiek nieciężkie reakcje alergiczne po zastosowaniu innych antybiotyków, takich jak penicylina lub karbapenem,
- Jeśli u pacjenta w przeszłości wystąpiła ciężka biegunka po zastosowaniu antybiotyków.

Podczas lub po zakończeniu stosowania leku Zinforo u pacjenta może rozwinąć się inne zakażenie, wywołane przez inne bakterie.

Badania laboratoryjne

U pacjenta mogą wystąpić nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego (zwanego testem Coombs'a), polegającego na wykrywaniu szczególnych przeciwciał, które mogą działać przeciwko czerwonym krwinkom. Jeżeli liczba krwinek czerwonych u pacjenta zmniejszy się, lekarz może sprawdzić, czy nastąpiło to w wyniku działania tych przeciwciał.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewien), należy poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem leku Zinforo.

Lek Zinforo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, powinna poinformować o tym lekarza przed zastosowaniem leku Zinforo. Nie należy stosować tego leku w czasie ciąży, o ile lekarz nie zaleci inaczej.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zinforo może powodować wystąpienie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy. Może to zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Zinforo

Zinforo będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zalecana dawka

Zwykle zalecaną dawką u pacjentów dorosłych jest 600 mg co 12 godzin. W przypadku niektórych zakażeń lekarz może zwiększyć dawkę do 600 mg co 8 godzin. Zwykle zalecana dawka u dzieci zależy od wieku i masy ciała dziecka i jest podawana co 8 lub 12 godzin. Lek jest podawany w infuzji dożylniej trwającej od 5 do 60 minut u pacjentów otrzymujących dawkę standardową lub 120 minut u pacjentów otrzymujących dawkę zwiększoną.

Cykl leczenia trwa zwykle od 5 do 14 dni w zakażeniach skóry i od 5 do 7 dni w zapaleniu płuc.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek, lekarz może zmniejszyć dawkę, ponieważ lek Zinforo jest wydalany z organizmu przez nerki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zinforo

Jeśli pacjent sądzi, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Zinforo, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Pominięcie zastosowania leku Zinforo

Jeśli pacjent sądzi, że nie otrzymał dawki leku Zinforo, powinien niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić opisane niżej działania niepożądane.

Jeśli u pacjenta wystąpią poniższe objawy, należy natychmiast powiadomić lekarza, gdyż może być konieczne podjęcie natychmiastowego leczenia:

- Nagłe opuchnięcie warg, twarzy, gardła lub języka, ciężka wysypka, trudności z połykaniem lub oddychaniem. Mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (reakcja anafilaktyczna) i mogą one zagrażać życiu.
- Nasilająca się lub nieustępująca biegunka lub występowanie krwi lub śluzu w kale podczas stosowania leku Zinforo lub po zakończeniu leczenia. Nie należy wówczas stosować leków hamujących lub zwalniających ruchy jelit.

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- Zmiany w wynikach badania krwi, zwanego testem Coombs'a, często obserwowane u pacjentów stosujących tego typu antybiotyki. Ten test polega na wykrywaniu szczególnych przeciwciał, które mogą działać przeciw czerwonym krwinkom.

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Gorączka.
- Ból głowy.
- Zawroty głowy.
- Świąd, wysypka skórna.
- Biegunka, ból brzucha.
- Nudności, wymioty.
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (co wykazują badania laboratoryjne krwi).
- Ból i podrażnienie żył.
- Zaczerwienienie, ból lub obrzęk w miejscu wkłucia.

Niezbyt często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób)

- Niedokrwistość.
- Powiększająca się, swędząca wysypka (pokrzywka).
- Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi. Stężenie kreatyniny świadczy o tym, czy nerki pracują prawidłowo.
- Częstsze niż zwykle krwawienia i siniaki. Może być to spowodowane zmniejszeniem liczby płytek krwi.
- Zmiany w badaniach określających krzepliwość krwi.
- Zmniejszenie całkowitej liczby białych krwinek we krwi lub pewnego rodzaju białych krwinek we krwi (leukopenia i neutropenia).

Rzadko (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 osób)

- Znaczące zmniejszenie liczby niektórych rodzajów krwinek białych we krwi (agranulocytoza). U pacjenta może wystąpić gorączka, objawy grypopodobne, ból gardła lub inne zakażenia, które mogą być ciężkie.
- Zwiększenie liczby niektórych rodzajów krwinek białych we krwi (eozynofilia).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zinforo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Personel szpitala usunie wszelkie odpady w bezpieczny sposób. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zinforo

- Każda fiolka leku Zinforo zawiera 600 mg fosamilu ceftaroliny.
- Pozostały składnik leku to arginina.

Jak wygląda lek Zinforo i co zawiera opakowanie

Zinforo to białozółtobiały lub jasnożółty proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w fiolce. Dostępny jest w pudełkach zawierających 10 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Ważne: przed przepisaniem tego leku należy zapoznać Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Podczas przygotowywania roztworu do infuzji należy użyć standardowych technik aseptycznych. Zawartość fiolki Zinforo należy rekonstruować w 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Instrukcję dotyczącą rekonstrukcji leku Zinforo podsumowano poniżej:

Dawka (mg)	Objętość rozpuszczalnika do dodania (ml)	Przybliżone stężenie ceftaroliny (mg/ml)	Ilość, która będzie pobrana
600	20	30	Całkowita objętość

Roztwór po rekonstrukcji musi być następnie rozcieńczony, aby otrzymać Zinforo roztwór do infuzji. Aby przygotować wlew można użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml, 100 ml lub 50 ml w zależności od objętości wlewu wymaganej dla danego pacjenta. Właściwe rozcieńczalniki do przygotowania roztworu dożylnego to: 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) glukozy do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml chlorku sodu i 25 mg/ml glukozy do wstrzykiwań (0,45% chlorku sodu i 2,5% glukozy) lub płyn Ringera z mleczanami. Otrzymany roztwór należy podawać, zależnie od dobranej dawki, przez od 5 do 60 minut w dawce standardowej lub 120 minut w dużej dawce, w objętości wlewu wynoszącej 50 ml, 100 ml lub 250 ml.

Objętości podawane we wlewie u dzieci i młodzieży będą różne, zależnie od masy ciała dziecka. Stężenie roztworu do infuzji podczas przygotowania i podawania nie powinno przekraczać 12 mg/ml fosamilu ceftaroliny.

Czas rekonstrukcji jest krótszy niż 2 minuty. Należy delikatnie wymieszać i upewnić się, czy zawartość rozpuściła się całkowicie. Leki podawane pozajelitowo należy obejrzyć przed podaniem, czy w roztworze nie ma widocznych cząstek stałych.

Roztwór do infuzji Zinforo może być przezroczysty lub przybierać barwę od jasno- do ciemnożółtej w zależności od stężenia i warunków przechowywania. Roztwór nie zawiera żadnych cząstek. Jeśli przechowywany jest zgodnie z zaleceniami, działanie leku nie jest zaburzone.

Badania wykazały, że Zinforo roztwór do infuzji jest stabilny do 6 godzin w temperaturze pokojowej. Alternatywnie, roztwór wykazuje również stabilność do 24 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce. Rozcieńczony roztwór wyjęty z lodówki musi zostać zużyty w ciągu 6 godzin przechowywania w temperaturze pokojowej.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt leczniczy należy użyć natychmiast, chyba że rekonstrukcja i rozcieńczanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli roztwór nie został zużyty natychmiast, za inny czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Nie ustalono kompatybilności produktu leczniczego Zinforo z innymi produktami leczniczymi. Produktu leczniczego Zinforo nie należy mieszać ani fizycznie dodawać do roztworów zawierających inne produkty lecznicze.

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.