

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zinforo 600 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ceftarolină fosamil acetat - ceftarolină fosamil dizolvată în acid acetic monohidrat, echivalent cu ceftarolină fosamil 600 mg [ceftarolinum fosamilum].

După reconstituire, 1 ml de soluție conține ceftarolină fosamil 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere de culoare alb-gălbui deschis până la galben deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Zinforo este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la pacienți nou-născuți, sugari, copii, adolescenți și adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi (ICCTM)
- Pneumonie comunitară dobândită (PCD)

Se vor lua în considerare ghidurile oficiale referitoare la administrarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Durata recomandată a tratamentului este de 5-14 zile pentru ICCTM și 5-7 zile pentru PCD.

**Tabelul 1 Doze la adulți cu funcție renală normală, clearance-ul creatininei (ClCr) > 50 mL/min**

Indicații	Doze (mg/perfuzie)	Durata perfuziei (minute)/Frecvență
<u>Doză standard<sup>a</sup></u> Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi (ICCTM) Pneumonie comunitară dobândită (PCD)	600 mg	5 – 60 <sup>b</sup> /la interval de 12 ore
<u>Doză mare<sup>b</sup></u> ICCTM confirmate sau suspectate a fi provocate de <i>S. aureus</i> cu o CMI = 2 mg/l sau 4 mg/l a ceftarolinei <sup>c</sup>		120/la interval de 8 ore

<sup>a</sup> Pentru pacienți cu clearance-ul renal supranormal care primesc doza standard, este de preferat o durată a perfuziei de 60 de minute.

<sup>b</sup> Durata perfuziei de mai puțin de 60 minute și recomandările pentru doză mare se bazează numai pe analizele

de farmacocinetică și farmacodinamică. Vezi pct. 4.4 și 5.1.

<sup>c</sup> Pentru tratamentul *S. aureus* pentru care CMI a ceftarolinei este  $\leq 1$  mg/l, este recomandată doza standard.

**Tabelul 2 Doze la copii și adolescenți cu funcție renală normală, clearance-ul creatininei (ClCr) > 50 ml/min\***

Indicații	Grupa de vârstă	Doze (mg/perfuzie)	Durata perfuziei (minute)/Frecvență
<u>Doză standard<sup>a</sup></u>	Adolescenți cu vârsta de la 12 la < 18 ani cu greutate corporală $\geq 33$ kg	600 mg	5–60 <sup>b</sup> /la interval de 12 ore
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi (ICCTM)	Adolescenți cu vârsta de la 12 ani la < 18 ani, greutate corporală < 33 kg și copii $\geq 2$ ani la < 12 ani	12 mg/kg până la un maxim de 400 mg	5–60 <sup>b</sup> /la interval de 8 ore
	Sugari $\geq 2$ luni până la < 2 ani	8 mg/kg	5–60 <sup>a</sup> /la interval de 8 ore
Pneumonie comunitară dobândită (PCD)	Nou-născuți de la naștere la < 2 luni <sup>b</sup>	6 mg/kg	60/la interval de 8 ore
	Copii și adolescenți cu vârsta de la > 2 ani la < 18 ani	12 mg/kg până la un maxim de 600 mg	120/la interval de 8 ore
<u>Doză mare<sup>b</sup></u>	Sugari $\geq 2$ luni până la < 2 ani	10 mg/kg	120/la interval de 8 ore
ICCTM confirmate sau suspectate a fi provocate de <i>S. aureus</i> cu o CMI = 2 mg/l sau 4 mg/l a ceftarolinei <sup>c</sup>			

<sup>a</sup> Pentru pacienți cu clearance-ul renal supranormal care primesc doza standard, este de preferat o durată a perfuziei de 60 de minute.

<sup>b</sup> Durata perfuziei de mai puțin de 60 minute, neonatal și recomandările pentru doză mare se bazează numai pe analizele de farmacocinetică și farmacodinamică. Vezi pct. 4.4 și 5.1.

<sup>c</sup> Pentru tratamentul *S. aureus* pentru care CMI a ceftarolinei este  $\leq 1$  mg/l, este recomandată doza standard.

\* Se calculează utilizând formula Schwartz (în ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pentru copii și adolescenți.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici cu valori ale clearance-ului creatininei > 50 ml/min (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Doza trebuie ajustată atunci când clearance-ul creatininei (ClCr) are valori  $\leq 50$  ml/min, conform tabelelor 3 și 4 (vezi pct. 5.2). Durata recomandată a tratamentului este de 5-14 zile pentru ICCTM și 5-7 zile pentru PCD.

**Tabelul 3 Doze la adulți cu funcție renală afectată, clearance-ul creatininei (ClCr)  $\leq 50$  ml/min**

Indicații	Clearance-ul creatininei (ml/min) <sup>a</sup>	Doze (mg/perfuzie)	Durata perfuziei (minute)/Frecvență
<u>Doză standard</u>	> 30 până la $\leq 50$	400 mg	5–60 <sup>c</sup> /la interval de 12 ore
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi (ICCTM)	$\geq 15$ până la $\leq 30$	300 mg	
	BRST, inclusiv hemodializă <sup>b</sup>	200 mg	
Pneumonie comunitară dobândită (PCD)			
<u>Doză mare<sup>c</sup></u>	> 30 până la $\leq 50$	400 mg	120/la interval de 8 ore
	$\geq 15$ până la $\leq 30$	300 mg	

ICCTM confirmate sau suspectate a fi provocate de <i>S. aureus</i> cu o CMI = 2 mg/l sau 4 mg/l a ceftarolinei <sup>d</sup>	BRST, inclusiv hemodializă <sup>b</sup>	200 mg	
---	---	--------	--

<sup>a</sup> Calculat utilizând formula Cockcroft-Gault pentru adulți. Doza se bazează pe ClCr. ClCr trebuie monitorizat atent, iar doza ajustată în funcție de modificarea funcției renale.

<sup>b</sup> Ceftarolina este hemodializabilă; astfel, Zinforo trebuie administrat după hemodializă în zilele cu hemodializă.

<sup>c</sup> Durata perfuziei de mai puțin de 60 minute și recomandările pentru doză mare se bazează numai pe analizele de farmacocinetică și farmacodinamică. Vezi pct. 4.4 și 5.1.

<sup>d</sup> Pentru tratamentul *S. aureus* pentru care CMI a ceftarolinei este ≤ 1 mg/l, este recomandată doza standard.

Recomandările de doze la nou-născuți, sugari și copii și adolescenți se bazează pe modelarea farmacocinetică (FC).

Nu există date suficiente pentru a recomanda ajustarea dozelor la adolescenți cu vârste de la 12 la < 18 ani cu greutate corporală < 33 kg cu BRST și la copii cu vârste de 2 până la 12 ani cu boală renală în stadiu terminal (BRST).

Nu există date suficiente pentru a recomanda ajustarea dozelor la copii cu vârste < 2 ani cu insuficiență renală moderată, gravă sau BRST.

**Tabelul 4 Doza la copii și adolescenți cu funcție renală afectată, clearance-ul creatininei (ClCr) ≤ 50 ml/min**

Indicații	Grupa de vârstă	Clearance-ul creatininei (ml/min) <sup>a</sup>	Doze (mg/perfuzie)	Durata perfuziei (minute)/Frecvență
<u>Doză standard</u>  Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi (ICCTM)	Adolescenți cu vârsta de la 12 la < 18 ani cu greutate corporală ≥ 33 kg	> 30 până la ≤ 50	400 mg	5–60°/la interval de 12 ore
		≥ 15 până la ≤ 30	300 mg	
		BRST, inclusiv hemodializă <sup>b</sup>	200 mg	
Pneumonie comunitară dobândită (PCD)	Adolescenți cu vârsta de la 12 ani la < 18 ani, greutate corporală < 33 kg și copii ≥ 2 ani la < 12 ani	> 30 până la ≤ 50	8 mg/kg până la un maxim de 300 mg	5–60°/la interval de 8 ore
		≥ 15 până la ≤ 30	6 mg/kg până la un maxim de 200 mg	
<u>Doză mare</u> <sup>c</sup>  ICCTM confirmate sau suspectate a fi provocate de <i>S. aureus</i> cu o CMI = 2 mg/l sau 4 mg/l a ceftarolinei <sup>d</sup>	Copii și adolescenți cu vârsta de la >2 ani la < 18 ani	> 30 până la ≤ 50	10 mg/kg până la un maxim de 400 mg	120/la interval de 8 ore
		≥ 15 până la ≤ 30	8 mg/kg până la un maxim de 300 mg	

<sup>a</sup> Calculat utilizând formula Schwartz pentru copii și adolescenți (în ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Doza se bazează pe ClCr. ClCr trebuie monitorizat atent, iar doza ajustată în funcție de modificarea funcției renale.

<sup>b</sup> Ceftarolina este hemodializabilă; astfel, Zinforo trebuie administrat după hemodializă în zilele cu hemodializă.

<sup>c</sup> Durata perfuziei de mai puțin de 60 minute și recomandările pentru doză mare se bazează numai pe analizele de farmacocinetică și farmacodinamică. Vezi pct. 4.4 și 5.1.

<sup>d</sup> Pentru tratamentul *S. aureus* pentru care CMI a ceftarolinei este ≤ 1 mg/l, este recomandată doza standard.

### Insuficiență hepatică

Nu se consideră că sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

### Mod de administrare

Administrarea intravenoasă. Zinforo se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 5 până la 60 de minute sau de 120 minute pentru doza mare (ICCTM provocate de *S. aureus* cu o CMI de 2 sau 4 mg/l a ceftarolinei) la volumele perfuzabile de 50 ml, 100 ml sau 250 ml (vezi pct. 6.6). Reacțiile legate de perfuzie (cum este flebita) pot fi controlate prin prelungirea duratei de perfuzare.

Volumul perfuziei la pacienții copii și adolescenți variază în funcție de greutatea copilului. Concentrația soluției perfuzabile în timpul preparării și administrării nu trebuie să depășească 12 mg/ml ceftarolină fosamil.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluția medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la antibioticele din clasa cefalosporinelor.

Hipersensibilitate imediată și severă (de exemplu reacție anafilactică) la oricare alt tip de medicament antibacterian beta-lactamic (de exemplu peniciline sau carbapenemi).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Reacții de hipersensibilitate

Este posibil să apară reacții de hipersensibilitate severe și ocazional letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la cefalosporine, peniciline sau alte antibiotice beta-lactamice pot prezenta și hipersensibilitate la ceftarolină fosamil. Ceftarolina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate non-grave la oricare tip de antibiotice beta-lactamice (de ex. peniciline sau carbapenemi). În cazul apariției unei reacții alergice severe în timpul tratamentului cu Zinforo se va întrerupe administrarea medicamentului și se vor lua măsurile adecvate.

### Diareea asociată *Clostridium difficile*

Colita asociată utilizării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul administrării ceftarolinei fosamil și pot avea forme de manifestare de la ușoare la amenințătoare de viață. De aceea, este important ca acest diagnostic să fie luat în considerare la pacienții care prezintă diaree pe durata sau după terapia cu ceftarolină fosamil (vezi pct. 4.8). În această situație, se va lua în considerare întreruperea terapiei cu ceftarolină fosamil și utilizarea măsurilor suportive în asociere cu administrarea tratamentului specific pentru *Clostridium difficile*.

### Microorganisme rezistente

Suprainfecțiile pot apărea în timpul sau după tratamentul cu Zinforo.

### Pacienții cu tulburări convulsive pre-existente

Crizele convulsive au fost raportate în studiile de toxicologie la concentrații de 7-25 ori mai mari decât valorile  $C_{max}$  pentru ceftarolină la om (vezi pct. 5.3). Experiența din studiile clinice cu ceftarolină fosamil la pacienții cu tulburări convulsive pre-existente este foarte limitată. De aceea, Zinforo trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți.

### Seroconversie la testul antiglobulinic direct (test Coombs) și risc potențial de anemie hemolitică

Este posibil ca în timpul tratamentului cu cefalosporine să apară rezultate pozitive ale testului antiglobulinic direct (TAD). Incidența cumulată a seroconversiei TAD la pacienții tratați cu ceftarolină fosamil a fost de 11,2% în cele cinci studii pivot, cu administrare la interval de 12 ore (600 mg

administrare timp de 60 de minute la interval de 12 ore) și de 32,3% într-un studiu cu pacienți cărora li s-a administrat ceftarolină fosamil la interval de 8 ore (600 mg administrate timp de 120 de minute la interval de 8 ore) (vezi pct. 4.8). Nu s-a evidențiat hemoliză la pacienții care au prezentat rezultate pozitive ale TAD la administrarea tratamentului în studiile clinice. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă apariția anemiei hemolitice asociată tratamentului cu cefalosporine, inclusiv Zinforo. La pacienții care prezintă anemie în timpul sau după tratamentul cu Zinforo trebuie investigată această posibilitate.

#### Limitele datelor clinice

Nu există experiență cu ceftarolina în tratamentul PCD la următoarele grupe de pacienți: imunocompromiși, cu sepsis sever/ șoc septic, afecțiune pulmonară de fond severă, cu clasa de risc V PORT, și/ sau PCD necesitând ventilație mecanică la prezentare, PCD cu *S. aureus* metilino-rezistent sau pacienții care necesită terapie intensivă. Se recomandă precauție în tratamentul acestor pacienți.

Nu există experiență privind administrarea ceftarolinei în tratamentul ICCTM la următoarele grupuri de pacienți: imunocompromiși, cu sepsis sever/ șoc septic, fascită necrozantă, abces perirectal și pacienții cu arsuri de gradul trei pe suprafețe mari. Există experiență limitată în tratarea pacienților cu infecții ale piciorului diabetic. Se recomandă precauție în tratamentul acestor pacienți.

Datele din studii clinice referitoare la utilizarea ceftarolinei pentru tratamentul ICCTM cauzate de *S. aureus* pentru CMI > 1 mg/l sunt limitate. Recomandările de doze pentru Zinforo prezentate în tabelele 1 până la 4 pentru tratamentul ICCTM cauzate de *S. aureus* pentru care CMI a ceftarolinei este de 2 sau 4 mg/l se bazează pe modelări și simulări farmacocinetice și farmacodinamice (vezi pct. 4.2 și 5.1). Zinforo nu trebuie folosit pentru tratamentul ICCTM cauzate de *S. aureus* pentru care CMI a ceftarolinei este > 4 mg/l.

Doza recomandată de Zinforo prezentată în Tabelul 2 pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta < 2 luni este bazată pe modelarea și simularea farmacocinetică-farmacodinamică.

Durata perfuziei de mai puțin de 60 minute se bazează numai pe analizele de farmacocinetică și farmacodinamică.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au realizat studii cu ceftarolină fosamil privind interacțiunile medicamentoase.

Se așteaptă ca interacțiunea potențială dintre ceftarolină sau ceftarolină fosamil și medicamentele metabolizate de enzimele din categoria CYP450 să fie redusă deoarece, *in vitro*, nu a fost înregistrată acțiune inhibitorie sau inductorie a enzimelor citocromului CYP450. Ceftarolina sau ceftarolina fosamil nu sunt metabolizate de enzimele citocromului CYP450, *in vitro*, prin urmare este puțin probabil ca administrarea concomitentă a inductorilor sau inhibitorilor CYP450 să influențeze farmacocinetica ceftarolinei.

Ceftarolina nu este nici substrat, nici inhibitor al transportorilor de reabsorbție renală (OCT2, OAT1 și OAT3) *in vitro*. De aceea, nu se așteaptă să apară interacțiuni între ceftarolină și medicamentele care sunt substraturi sau inhibitori (de exemplu probenecid) ai acestor transportori.

#### Copii și adolescenți

Ca și în cazul adulților, se așteaptă ca potențialul de interacțiuni să fie redus la copii și adolescenți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele privind utilizarea ceftarolinei fosamil la gravide sunt absente sau limitate. Studiile efectuate la șobolan și iepure nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra funcției de reproducere pentru

expuneri similare concentrațiilor terapeutice. După administrarea la șobolan pe durata sarcinii și în perioada de alăptare, nu au fost înregistrate efecte asupra greutateii la naștere sau a creșterii puiului, cu toate acestea au fost constatate schimbări minore ale greutateii fetale și osificare întârziată a osului interparietal atunci când ceftarolina fosamil a fost administrată în timpul organogenezei (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Zinforo în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu un antibiotic care prezintă profilul antibacterian al Zinforo.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ceftarolina fosamil sau ceftarolina este excretată în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe / a nu se utiliza terapia cu Zinforo în funcție de beneficiul alăptatului la sân pentru copil și al tratamentului pentru mamă.

#### Fertilitatea

Efectele ceftarolinei fosamil asupra fertilității la om nu au fost studiate. Studiile efectuate la animale cu ceftarolină fosamil nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pot apărea efecte nedorite, de exemplu amețeli și acest lucru poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut la  $\geq 3\%$  dintre cei 3242 pacienții tratați cu Zinforo în studii clinice au fost diareea, cefaleea, greața și pruritul, și au fost în general de severitate ușoară sau moderată. Pot apărea de asemenea boli cauzate de *Clostridium difficile* (DACD) și reacții de hipersensibilitate severe.

S-a observat o incidență mai crescută a erupțiilor cutanate tranzitorii la pacienții asiatici (vezi mai jos) și a seroconversiei TAD (vezi pct. 4.4) la pacienții cu ICCTM tratate cu Zinforo 600 mg administrat timp de peste 120 minute la interval de 8 ore.

#### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul studiilor clinice cu Zinforo și după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarelor convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

**Tabelul 5 Frecvența reacțiilor adverse în funcție de aparate, sisteme și organe raportate în studiile clinice și după punerea pe piață**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
Infecții și infestări Tulburări hematologice și limfatice			Colită cu <i>Clostridium difficile</i> (vezi pct. 4.4) Anemie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, prelungire a timpului de protrombină (PT), prelungire a timpului de tromboplastină parțial activată (APTT), creștere a valorilor INR (international normalized ratio)	Agranulocitoză, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar		Erupție cutanată tranzitorie, prurit	Anafilaxie, hipersensibilitate (de exemplu urticarie, umflare a buzelor și a feței) (vezi pct. 4.3 și 4.4)	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli		
Tulburări vasculare		Flebită		
Tulburări gastro-intestinale		Diaree, greață, vărsături, dureri abdominale		
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor		
Tulburări renale și ale căilor urinare Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, reacții la nivelul locului de administrare aperfuziei (eritem, flebită, durere)	Creștere a valorilor creatininei sanguine	
Investigații diagnostice	Pozitivarea rezultatelor testului Coombs direct (vezi pct. 4.4)			



## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Erupție cutanată tranzitorie*

Erupția cutanată tranzitorie a fost observată frecvent atât în studiile extinse de fază III pentru ICCTM cu administrare de Zinforo la interval de 12 ore (600 mg administrate timp de 60 de minute la interval de 12 ore), cât și în studiul pentru ICCTM cu administrare la interval de 8 ore (600 mg administrate timp de 120 de minute la interval de 8 ore). Totuși, frecvența erupției cutanate tranzitorii în subgrupul de pacienți asiatici cărora li s-a administrat Zinforo la interval de 8 ore a fost foarte frecventă (18,5%).

## Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele de siguranță obținute din 2 studii clinice în care 227 copii și adolescenți cu vârste de la 2 luni la 17 ani cu ICCTM sau PCD cărora li s-a administrat Zinforo. În general, profilul de siguranță la acești 227 copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la populația adultă.

În plus, evaluarea siguranței la nou-născuți se bazează pe datele privind siguranța din 2 studii în care 34 de pacienți (cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 60 de zile) au primit Zinforo; 23 dintre acești pacienți au primit numai o singură doză de Zinforo. În general, evenimentele adverse raportate în aceste studii au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru Zinforo.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Datele limitate provenite de la pacienții tratați cu doze de Zinforo mai mari decât cele recomandate evidențiază reacții adverse similare celor observate la pacienții tratați cu dozele recomandate. Cazuri relative de supradozaj ar putea apărea la pacienții cu insuficiență renală moderată. Tratamentul supradozajului tratamentul trebuie să respecte standardele de practică medicală.

Ceftarolina se poate elimina prin hemodializă; pe durata unei sesiuni de dializă cu durata de 4 ore, aproximativ 74% din doza administrată a fost recuperată în dializat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice de uz sistemic, alte cefalosporine și peneme, codul ATC: J01DI02

Componenta activă după administrarea Zinforo este ceftarolina.

### Mecanism de acțiune

Ceftarolina este un antibiotic din clasa cefalosporinelor cu activitate *in vitro* împotriva bacteriilor gram-pozitive și -negative. Acțiunea bactericidă a ceftarolinei este mediată prin legarea la proteinele esențiale de legare a penicilinei modificate (PLP). Studiile biochimice au arătat că ceftarolina are o mare afinitate pentru PLP2a de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (SAMR) și PLP2x de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină (SPRP). Ca rezultat, concentrația minimă inhibitorie

(CMI) a ceftarolinei pentru o parte din microorganismele testate este în intervalul de sensibilitate (vedeți pct. Rezistența mai jos).

### Rezistența

Ceftarolina nu este activă împotriva tulpinilor de *Enterobacteriales* care secretă beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE) din familiile TEM, SHV sau CTX-M, carbapenemaze pe bază de serine (cum ar fi KPC), metalo-beta-lactamaze clasa B sau cefalosporinaze clasa C (AmpC). Frecvența de apariție a tulpinilor care secretă aceste enzime și care sunt, prin urmare, rezistente la terapia cu ceftarolină, variază, atât de la o țară la alta, cât și de la o unitate sanitară la alta pe teritoriul aceleiași țări. În cazul în care tratamentul cu ceftarolină este început înaintea obținerii rezultatelor la testele de susceptibilitate, se vor lua în considerare recomandările locale referitoare la riscul de apariție a tulpinilor care produc aceste enzime. Rezistența poate fi, de asemenea, mediată de impermeabilitatea bacteriană sau prin mecanismul pompei de eflux pentru medicament. Este posibil ca unul sau mai multe dintre aceste mecanisme să co-existe într-un singur izolat bacterian.

### Interacțiunea cu alte medicamente antibacteriene

Studiile *in vitro* nu au demonstrat niciun tip de antagonism între ceftarolina administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene frecvent utilizate (de exemplu amikacină, azitromicină, aztreonam, daptomicină, levofloxacină, linezolid, meropenem, tigeciclină și vancomicină).

### Valori critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice ale CMI clinice stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt prezentate mai jos.

Microorganism	Valori critice propuse pentru CMI (mg/l)	
	Sensibil ( $\leq S$ )	Rezistent ( $R >$ )
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> grupurile A, B, C, G	Nota <sup>3</sup>	Nota <sup>3</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacteriales</i>	0,5	0,5

1. Se referă la dozele de ceftarolină la adulți și adolescenți (începând cu 12 ani și 33 kg) la interval de 12 ore prin perfuzie cu durată de o oră, (vezi pct. 4.2). A se observa că nu există date din studii clinice privind utilizarea ceftarolinei cu CMI > 1 mg/l pentru tratamentul PCD cauzată de *S. aureus*.
2. Se referă la dozele de ceftarolină la adulți și adolescenți (începând cu 12 ani și 33 kg) la interval de 8 ore prin perfuzie cu durată de 2 ore pentru tratamentul ICCTM (vezi pct. 4.2). Infecțiile cu *S. aureus* pentru care CMI a ceftarolinei este  $\geq 4$  mg/l sunt rare. Analize FC-FD sugerează că dozele de ceftarolină la adulți sau adolescenți (începând cu 12 ani și 33 kg) la interval de 8 ore prin perfuzie timp de 2 ore, pot trata ICCTM cauzate de *S. aureus* pentru care CMI a ceftarolinei este de 4 mg/l.
3. Sensibilitate dedusă pe baza sensibilității la benzil-penicilină

### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Similar altor medicamente beta-lactamice, s-a demonstrat că proporția de timp peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru microorganismul patogen pe durata intervalului de administrare (%T > CMI) este parametrul care se corelează optim cu eficacitatea ceftarolinei.

### Eficacitatea clinică împotriva microorganismelor patogene specifice

În studiile clinice a fost demonstrată eficacitatea împotriva microorganismelor patogene prezentate sub fiecare indicație care au fost sensibile la ceftarolină *in vitro*.

### Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi

#### Microorganisme Gram-pozitiv

- *Staphylococcus aureus* (inclusiv tulpinile metilino-rezistente)
- *Streptococcus pyogenes*

- *Streptococcus agalactiae*
- Grupul *Streptococcus anginosus* (include *S. anginosus*, *S. intermedius* și *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

#### Microorganisme Gram-negativ

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

#### *Pneumonie comunitară dobândită*

Nu au fost înrolate în studii cazuri cu PCD cauzată de SAMR. Datele clinice disponibile nu pot confirma eficacitatea împotriva tulpinilor de *S. pneumoniae* rezistente la penicilină.

#### Microorganisme Gram-pozitiv

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (doar tulpinile meticilino-sensibile)

#### Microorganisme Gram-negativ

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

#### Activitate antibacteriană împotriva altor microorganisme patogene importante

Nu a fost stabilită eficacitatea clinică împotriva următoarelor microorganisme patogene, deși studiile *in vitro* sugerează că acestea pot prezenta sensibilitate pentru ceftarolină în absența mecanismelor rezistenței dobândite:

#### *Microorganisme anaerobe*

#### Microorganisme Gram-pozitiv

- *Peptostreptococcus* spp.

#### Microorganisme Gram-negativ

- *Fusobacterium* spp.

Datele *in vitro* indică faptul că următoarele specii nu sunt sensibile la ceftarolină:

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

În cazul unei doze unice cuprinsă între 50 și 1000 mg,  $C_{max}$  și ASC pentru ceftarolină cresc aproximativ proporțional cu doza. Nu se observă o acumulare apreciabilă a ceftarolinei după administrarea repetată în perfuzie intravenoasă a ceftarolinei 600 mg la interval de 8 sau 12 ore la adulții sănătoși cu ClCr > 50 mL/min.

#### Distribuție

Nivelul de legare de proteinele plasmatică a ceftarolinei este redus (aproximativ 20%) și aceasta nu se distribuie în eritrocite. Volumul median de distribuție al ceftarolină la starea de echilibru, la adulți

sănătoși de sexul masculin după doză unică de ceftarolină fosamil de 600 mg, administrată intravenos, radiomarcată a fost de 20,3 l, similar volumului de lichid extracelular.

### Metabolizare

Ceftarolina fosamil (prodrug) este convertită la ceftarolina activă în plasmă de către fosfataze, iar concentrațiile prodrugului sunt măsurabile în plasmă, în principal pe durata perfuziei intravenoase. Hidroliza inelului beta-lactamic al ceftarolinei se produce cu formarea metabolitului inactiv din punct de vedere microbiologic, cu inel deschis, ceftarolină M-1. Raportul plasmatic mediu dintre ASC pentru ceftarolină M-1 și ceftarolină după administrarea în perfuzie intravenoasă a unei doze unice de 600 mg de ceftarolină fosamil la voluntari sănătoși este de aproximativ 20-30%.

Studiile efectuate pe microzomi hepatici umani au arătat că turnover-ul metabolic a fost redus pentru ceftarolină, indicând faptul că ceftarolina nu este metabolizată pe calea enzimelor hepatice CYP450.

### Eliminare

Ceftarolina este eliminată în principal pe cale renală. Eliminarea renală a ceftarolinei este aproximativ egală sau ușor mai redusă decât rata de filtrare glomerulară la nivel renal și studiile *in vitro* cu transportori indică faptul că secreția activă nu contribuie la eliminarea renală a ceftarolinei.

Timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ceftarolinei la adulți sănătoși este de aproximativ 2,5 ore.

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși adulți de sex masculin a unei doze unice de 600 mg de ceftarolină fosamil radiomarcată, aproximativ 88% din radioactivitate a fost recuperată în urină și 6% în materiile fecale.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Este necesară ajustarea dozei la adulți, adolescenți și copii cu  $ClCr \leq 50$  ml/min (vezi pct. 4.2).

Nu există date suficiente pentru a recomanda ajustarea dozelor la adolescenți cu vârste de la 12 la < 18 ani cu greutate corporală < 33 kg cu BRST și la copii cu vârste de la 2 până la < 12 ani cu BRST. Nu există date suficiente pentru a recomanda ajustarea dozelor la copii cu vârste < 2 ani cu insuficiență renală moderată, gravă sau BRST.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu a fost stabilită farmacocinetica ceftarolinei la pacienții cu insuficiență hepatică. Deoarece se pare că ceftarolina nu este supusă în măsură semnificativă metabolizării hepatice, nu se așteaptă ca insuficiența hepatică să aibă o influență importantă asupra eliminării sistemice a ceftarolinei. Ca urmare, nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### *Vârstnici*

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de ceftarolină fosamil de 600 mg, farmacocinetica ceftarolinei a fost similară la subiecții vârstnici sănătoși (vârsta  $\geq 65$  ani) comparativ cu adulții tineri sănătoși (vârsta între 18-45 ani). S-a înregistrat o creștere de 33% a  $ASC_{0-\infty}$  la vârstnici, care a putut fi atribuită în principal modificărilor funcției renale corelate cu vârsta. Nu este necesară ajustarea dozei de Zinforo la pacienții vârstnici cu valori ale clearance-ului creatininei peste 50 ml/min.

#### *Copii și adolescenți*

Este necesară ajustarea dozei la nou-născuți, sugari, copii și adolescenți cu greutate corporală < 33 kg (vezi pct. 4.2).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Rinichiul a fost principalul organ țintă al toxicității la maimuță și șobolan. Rezultatele histopatologice au inclus depuneri pigmentare și inflamație la nivelul epiteliului tubular. Modificările renale au fost ireversibile, însă s-au redus ca severitate după o perioadă de recuperare cu o durată de 4 săptămâni.

Convulsiile au fost observate pentru expuneri relativ înalte în timpul studiilor cu doză unică și cu doze multiple efectuate la șobolan și maimuță ( $\geq 7$  ori peste valoarea estimată a  $C_{max}$  pentru o doză de 600 mg ceftarolină administrată de două ori pe zi).

Alte rezultate toxicologice importante observate la șobolan și maimuță au inclus modificări histopatologice la nivelul vezicii și splinei.

#### Toxicologie genetică

Ceftarolina fosamil și ceftarolina au avut efect clastogen conform testării *in vitro* a aberațiilor cromozomiale, însă nu au existat dovezi de activitate mutagenă conform testelor Ames, limfom la șoarece și sinteza neplanificată a ADN-ului. Suplimentar, testele *in vivo* pe micronucleu la șobolan și șoarece au fost negative. Nu au fost efectuate studii care să investigheze carcinogenitatea.

#### Toxicologie asupra funcției de reproducere

În general, nu au fost observate efecte adverse asupra fertilității sau a dezvoltării postnatale la șobolanii expuși la doze de până la 5 ori expunerea terapeutică estimată la om. În cazul administrării ceftarolinei la șobolani în timpul organogenezei, la expuneri sub cele clinice, au fost înregistrate schimbări minore ale greutateii fetale și osificare întârziată a osului interparietal. Cu toate acestea, administrarea ceftarolinei fosamil pe durata sarcinii și în perioada de alăptare nu a influențat greutatea la naștere sau creșterea puiului. Administrarea ceftarolinei la iepuroaice gestante la expuneri similare celor clinice, a dus la creșterea incidenței fetale a unei malformații a osului hioid, o variație scheletală frecventă la fetusul de iepure.

#### Toxicitate juvenilă

Administrarea ceftarolinei fosamil în bolus intravenos la șoareci pui începând cu vârsta de 7 până la 20 zile a fost bine tolerată la expuneri plasmatiche de aproximativ 2 ori mai mari decât cele administrate copiilor și adolescenților. Au fost observate chisturi corticale renale în toate grupurile, inclusiv în cele de control, la ziua 50 după naștere (PND50). Chisturile au afectat zone mici din rinichi și au apărut în absența unor modificări substanțiale ale funcției renale sau parametrilor urinari. Prin urmare, aceste observații nu au fost considerate a fi evenimente adverse.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Arginină

### 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

### 6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere nereconstituită: 3 ani

#### După reconstituire:

Flaconul reconstituit trebuie dizolvat imediat.

#### După diluare:

După pregătirea soluției intravenoase cu solvenții enumerați la pct. 6.6, aceasta trebuie administrată în interval de 6 ore de la pregătire. Stabilitatea chimică și fizică după pregătire a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 24 de ore în condițiile păstrării la temperaturi între 2-8°C. După scoaterea de la frigider și trecerea la temperatura camerei, medicamentul diluat trebuie utilizat în interval de 6 ore.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie în mod normal să depășească 24 de ore la temperaturi între 2 și 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea s-au efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

#### **6.4 Precauții speciale pentru depozitare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon de sticlă 20 ml (tip 1) închis cu dop de cauciuc (halobutil) și capsă detașabilă din aluminiu.

Medicamentul este ambalat în cutii a câte 10 flacoane.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pulberea trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile și concentratul obținut trebuie diluat imediat după aceea înainte de utilizare. Soluția reconstituită este o soluție de culoare galben deschis care nu prezintă particule.

Se vor utiliza tehnicile aseptice standard pentru prepararea și administrarea soluției.

Pulberea de Zinforo trebuie reconstituită cu 20 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile. Soluția obținută trebuie agitată înainte de a fi transferată într-o pungă sau flacon pentru administrare prin perfuzie, care conține fie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile, dextroză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile, clorură de sodiu 4,5 mg/ml și dextroză 25 mg/ml soluție pentru preparate injectabile (0,45% clorură de sodiu și 2,5% dextroză) fie soluție Ringer lactat. Poate fi utilizată o pungă pentru perfuzie de 250 ml, 100 ml sau 50 ml pentru prepararea perfuziei, pe baza volumului necesar pentru pacient. Intervalul total de timp între inițierea reconstituirii și finalizarea pregătirii pentru perfuzia intravenoasă nu trebuie să depășească 30 de minute.

Volumul perfuziei la pacienții copii și adolescenți variază în funcție de greutatea copilului. Concentrația soluției perfuzabile în timpul preparării și administrării nu trebuie să depășească 12 mg/ml ceftarolină fosamil.

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/785/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 August 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 Aprilie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zinforo 600 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
ceftarolină fosamil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține ceftarolină fosamil acetat - ceftarolină fosamil dizolvată în acid acetic monohidrat, echivalent cu ceftarolină fosamil 600 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Arginină

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.  
10 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă  
Numai pentru o singură utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.  
A se vedea prospectul pentru perioada de valabilitate după reconstituire.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/785/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Zinforo 600 mg pulbere pentru concentrat  
ceftarolinum fosamilum  
IV

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: informații pentru utilizator

### Zinforo 600 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Ceftarolină fosamil (ceftarolinum fosamilum)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Zinforo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zinforo
3. Cum să utilizați Zinforo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zinforo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Zinforo și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Zinforo**

Zinforo este un medicament antibiotic care conține substanța activă ceftarolină fosamil. Aceasta aparține unui grup de medicamente denumite „antibiotice cefalosporine”.

##### **Pentru ce se utilizează Zinforo**

Zinforo este utilizat pentru tratamentul pacienților copii (de la naștere) și adulți cu:

- infecții ale pielii și ale țesuturilor aflate sub piele
- o infecție a plămânilor denumită „pneumonie”.

##### **Cum acționează Zinforo**

Zinforo acționează prin distrugerea unor bacterii care pot provoca infecții grave.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zinforo**

##### **Nu utilizați Zinforo:**

- Dacă sunteți alergic la ceftarolină fosamil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- Dacă sunteți alergic la alte antibiotice cefalosporine
- Dacă ați avut vreodată reacții alergice severe la alte antibiotice cum sunt penicilina sau carbapenemii.

Nu utilizați Zinforo în cazul în care oricare dintre cele prezentate mai sus vi se aplică. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a utiliza Zinforo.

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Zinforo adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- Dacă aveți probleme cu rinichii (medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică)
- Dacă ați avut vreodată convulsii (crize convulsive sau convulsii)



- Dacă ați avut vreodată reacții alergice ușoare în urma tratamentului cu alte antibiotice cum sunt penicilina sau carbapenemii
- Dacă ați avut diaree severă când ați mai urmat un tratament cu antibiotice în trecut.

Puteți face o altă infecție cauzată de o altă bacterie în timpul sau după tratamentul cu Zinforo.

#### Analize de laborator

Este posibil să aveți rezultate anormale ale unei analize de laborator (denumite testul Coombs) folosită pentru a depista prezența anumitor anticorpi cu acțiune împotriva celulelor roșii din sânge. Dacă nivelul celulelor roșii din sânge scade, medicul dumneavoastră poate face investigații pentru a vedea dacă acești anticorpi au cauzat acest lucru.

În cazul în care oricare dintre cele de mai sus vi se aplică (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de utilizarea Zinforo.

#### **Zinforo împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

#### **Sarcina și alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră înainte de utilizarea Zinforo dacă sunteți gravidă. Nu utilizați acest medicament în timpul sarcinii decât la indicația medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Zinforo poate determina apariția unor reacții adverse cum sunt amețelile. Aceasta vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **3. Cum să utilizați Zinforo**

Zinforo vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală.

#### **Cât de mult să luați**

Doza obișnuită recomandată pentru adulți este de 600 mg administrate la interval de 12 ore. Medicul dumneavoastră vă poate crește doza la 600 mg la interval de 8 ore, în cazul anumitor infecții. Doza uzuală recomandată la copii depinde de vârsta și greutatea copilului și se administrează la interval de 8 sau 12 ore. Se administrează ca perfuzie intravenoasă, cu durată de 5 până la 60 minute dacă vi se administrează doza obișnuită sau 120 minute dacă vi se administrează o doză mare.

Un ciclu de tratament durează în mod obișnuit 5 - 14 zile în cazul infecțiilor pielii și 5 - 7 zile în cazul pneumoniei.

#### **Pacienți cu probleme cu rinichii**

Dacă aveți probleme cu rinichii, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza, pentru că Zinforo este eliminat din corp de către rinichi.

#### **Dacă utilizați mai mult Zinforo decât trebuie**

În cazul în care considerați că vi s-a administrat o doză prea mare de Zinforo, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

#### **Dacă uitați să utilizați Zinforo**

În cazul în care considerați că vi s-a omis o doză, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea în cazul tratamentului cu acest medicament:

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră în cazul în care prezentați aceste simptome deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical urgent:**

- Umflare bruscă a buzelor, feței, gâtului sau limbii; erupție trecătoare gravă pe piele și dificultăți de înghițire sau de respirație. Acestea pot fi semne ale reacții alergice grave (anafilaxie) și pot pune în pericol viața;
- Diaree care devine severă sau care nu dispare sau scaune cu conținut de sânge sau mucus în timpul sau după tratamentul cu Zinfo. În acest caz, nu trebuie să luați medicamente care opresc sau încetinesc tranzitul intestinal.

**Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- Modificări ale unei analize din sânge denumite „testul Coombs” observate frecvent la pacienții tratați cu acest tip de antibiotic. Acest test depistează anumiți anticorpi care ar putea ataca celulele roșii din sângele dumneavoastră.

**Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Febră
- Dureri de cap
- Amețeli
- Mâncărimi, erupții pe piele
- Diaree, durere de stomac
- Senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- Creștere a producției de enzime de către ficat (conform rezultatelor analizelor de sânge)
- Durere și iritație a venelor
- Înroșire, durere sau umflare la locul de administrare a injecției.

**Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Anemie
- Erupție în relief pe piele însoțită de mâncărimi (urticarie)
- Creștere a valorii concentrației plasmatice ale creatininei din sânge. Creatinina indică gradul de funcționare a rinichilor dumneavoastră.
- Sângerări sau vânătăi apărute mai des decât în mod obișnuit. Aceasta poate fi consecința reducerii numărului de trombocite din sângele dumneavoastră.
- Modificări ale rezultatelor analizelor care măsoară capacitatea de coagulare a sângelui.
- O scădere a numărului total de celule albe din sânge sau a unui anumit tip de celule albe din sângele dumneavoastră (leucopenia și neutropenia).

**Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

- O scădere semnificativă a numărului unui anumit tip de celule albe din sângele dumneavoastră (agranulocitoză). Puteți prezenta febră, simptome asemănătoare gripei, durere în gât sau orice altă infecție care poate fi gravă.
- O creștere a numărului unui anumit tip de celule albe din sângele dumneavoastră (eozinofilie).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Zinforo**

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Spitalul va elimina orice materiale reziduale într-un mod sigur. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Zinforo**

- Fiecare flacon conține ceftarolină fosamil 600 mg.
- Celălalt ingredient este arginina.

#### **Cum arată Zinforo și conținutul ambalajului**

Zinforo este o pulbere alb-gălbui deschis până la galben deschis pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, ambalată într-un flacon. Este disponibilă în cutii care conțin 10 flacoane.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irlanda

#### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, contactați reprezentantul local al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață:

#### **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

**Česká republika**

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

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

PFIZER Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**United Kingdom**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

### Acest prospect a fost revizuit în

### Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului înainte de prescriere.

Se vor respecta tehnicile aseptice standard pentru prepararea soluției perfuzabile. Conținutul flaconului de Zinforo trebuie reconstituit cu 20 ml de apă pentru preparate injectabile. Instrucțiunile pentru reconstituirea conținutului flaconului de Zinforo sunt rezumate în continuare:

Concentrația (mg)	Volumul de solvent care se va adăuga (ml)	Concentrația aproximativă de ceftarolină (mg/ml)	Cantitatea care se va extrage
600	20	30	Volum total

Soluția reconstituită trebuie diluată în continuare pentru a se obține soluția perfuzabilă Zinforo. Poate fi utilizată o pungă pentru perfuzie de 250 ml, 100 ml sau 50 ml pentru prepararea perfuziei, pe baza volumului necesar pentru pacient. Solvenții adecvați pentru perfuzie includ: clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile, dextroza 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile, clorura de sodiu 4,5 mg/ml și dextroza 25 mg/ml soluție pentru preparate injectabile (0,45% clorură de sodiu și 2,5% dextroză) și soluția Ringer lactat. Soluția obținută trebuie administrată în conformitate cu doza selectată timp de 5 până la 60 de minute pentru doza standard sau 120 de minute pentru doza mare la volumele perfuzabile de 50 ml, 100 ml sau 250 ml.

Volumul perfuziei la pacienții copii și adolescenți variază în funcție de greutatea copilului. Concentrația soluției perfuzabile în timpul preparării și administrării nu trebuie să depășească 12 mg/ml ceftarolină fosamil.

Timpul de reconstituire nu trebuie să depășească 2 minute. Amestecați cu grijă pentru reconstituire și verificați dizolvarea completă a conținutului. Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru depistarea particulelor, înainte de administrare.

Culoarea soluției perfuzabile Zinforo variază de la galben limpede, deschis la galben închis, în funcție de concentrație și de condițiile de păstrare. Nu prezintă particule. În cazul păstrării conform recomandărilor, potența medicamentului nu este afectată.

Studiile au demonstrat că soluțiile perfuzabile Zinforo sunt stabile timp de până la 6 ore la temperatura camerei. Alternativ, sunt stabile timp de până la 24 de ore în cazul păstrării la frigider. După scoaterea de la frigider și trecerea la temperatura camerei, medicamentul diluat trebuie utilizat în interval de 6 ore.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea s-au efectuat în condiții aseptice controlate și validate. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Compatibilitatea Zinforo cu alte medicamente nu a fost stabilită. Zinforo nu trebuie combinat cu sau adăugat soluțiilor care conțin alte medicamente.

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.