

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zinforo 600 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 600 mg fosamilceftarolina v obliki fosamilceftarolinijevega monoacetata monohidrata.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 30 mg fosamilceftarolina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bledo rumenkastobel do svetlo rumen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zinforo je indicirano pri novorojenčkih, dojenčkih, otrocih, mladostnikih in odraslih za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv (cSSTI – complicated skin and soft tissue infections)
- zunajbolnišnične pljučnice (ZBP)

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo zdravil za zdravljenje bakterijskih okužb.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno trajanje zdravljenja je 5–14 dni pri cSSTI in 5–7 dni pri ZBP.

Preglednica 1 Odmerjanje pri odraslih z normalnim delovanjem ledvic, očistek kreatinina (CrCL – creatinine clearance) > 50 ml/min

Indikacije	Odmerjanje (mg/infuzijo)	Čas infundiranja (minut)/pogostnost
<u>običajni odmerek</u> ^a zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI) zunajbolnišnična pljučnica (ZBP)	600 mg	5–60 ^b /vsakih 12 ur
<u>velik odmerek</u> ^b cSSTI, ki jih potrjeno ali domnevno povzročata <i>S. aureus</i> z MIK = 2 mg/l ali 4 mg/l za ceftarolin ^c		120/vsakih 8 ur

^a Pri bolnikih z ledvičnim očistkom nad normalno vrednostjo, ki prejemajo običajni odmerek, je bolj primeren 60 minutni čas infundiranja.

^b Časi infundiranja, krajši od 60 minut, in priporočila za velike odmerke temeljijo samo na farmakokinetičnih in farmakodinamičnih analizah. Glejte poglavji 4.4 in 5.1.

^c Za zdravljenje okužb s *S. aureus*, pri katerih je MIK ceftarolina ≤ 1 mg/l, je priporočen običajni odmerek.

Preglednica 2 Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, očistek kreatinina (CrCL – creatinine clearance) > 50 ml/min*

Indikacije	Starostna skupina	Odmerjanje (mg/infuzijo)	Čas infundiranja (minut)/pogostnost
<u>običajni odmerek</u> ^a zapletene okužbe kože in mehkega tkiva (cSSTI)	mladostniki, stari od 12 do < 18 let, s telesno maso ≥ 33 kg	600 mg	5–60 ^b /vsakih 12 ur
	mladostniki, stari od 12 let do < 18 let, s telesno maso < 33 kg, in otroci, stari od ≥ 2 leti do < 12 let	od 12 mg/kg do največ 400 mg	5–60 ^b /vsakih 8 ur
	dojenčki, stari od ≥ 2 meseca do < 2 leti	8 mg/kg	5–60 ^b /vsakih 8 ur
zunajbolnišnična pljučnica (ZBP)	novorojenčki, od rojstva do < 2 meseca ^b	6 mg/kg	60/vsakih 8 ur
	otroci in mladostniki, stari od ≥ 2 leti do < 18 let	od 12 mg/kg do največ 600 mg	120/vsakih 8 ur
<u>velik odmerek</u> ^b cSSTI, ki jih potrjeno ali domnevno povzročata <i>S. aureus</i> z MIK = 2 mg/l ali 4 mg/l za ceftarolin ^c	dojenčki, stari od ≥ 2 meseca do < 2 leti	10 mg/kg	120/vsakih 8 ur

^a Pri bolnikih z ledvičnim očistkom nad normalno vrednostjo, ki prejemajo običajni odmerek, je bolj primeren 60 minutni čas infundiranja.

^b Časi infundiranja, krajši od 60 minut, in priporočila za novorojenčke in velike odmerke temeljijo samo na farmakokinetičnih in farmakodinamičnih analizah. Glejte poglavji 4.4 in 5.1.

^c Za zdravljenje okužb s *S. aureus*, pri katerih je MIK ceftarolina ≤ 1 mg/l, je priporočen običajni odmerek.

* Izračunano z uporabo Schwartzove formule (v ml/min/1,73 m²) za pediatrične bolnike.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Starejšim z očistkom kreatinina > 50 ml/min odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Če je očistek kreatinina (CrCL) ≤ 50 ml/min, je treba odmerek prilagoditi, kot prikazujeta preglednici 3 in 4 (glejte poglavji 4.9 in 5.2). Priporočeno trajanje zdravljenja je 5–14 dni pri cSSTI in 5–7 dni pri ZBP.

Preglednica 3 Odmerjanje pri odraslih z okvarjenim delovanjem ledvic, očistek kreatinina (CrCL – creatinine clearance) ≤ 50 ml/min

Indikacije	Očistek kreatinina (ml/min) ^a	Odmerjanje (mg/infuzijo)	Čas infundiranja (minut)/pogostnost
<u>običajni odmerek</u> zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI)	> 30 do ≤ 50	400 mg	5–60 ^c /vsakih 12 ur
	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
	ESRD, vključno s hemodializo ^b	200 mg	
<u>velik odmerek</u> ^c cSSTI, ki jih potrjeno ali domnevno povzročata <i>S. aureus</i> z MIK = 2 mg/l ali 4 mg/l za ceftarolin ^d	> 30 do ≤ 50	400 mg	120/vsakih 8 ur
	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
	ESRD, vključno s hemodializo ^b	200 mg	

^a Izračunano z uporabo Cockcroft-Gaultove formule za odrasle. Odmerek temelji na očistku kreatinina. Očistek kreatinina je treba skrbno spremljati in odmerek prilagoditi glede na spreminjajoče se delovanje ledvic.

- ^b Ceftarolin je mogoče odstraniti s hemodializo, zato je treba zdravilo Zinforo na dan hemodialize uporabiti po hemodializi.
- ^c Časi infundiranja, krajši od 60 minut, in priporočila za velike odmerke temeljijo samo na farmakokinetičnih in farmakodinamičnih analizah. Glejte poglavji 4.4 in 5.1.
- ^d Za zdravljenje okužb s *S. aureus*, pri katerih je MIK ceftarolina ≤ 1 mg/l, je priporočen običajni odmerek.

Priporočila za odmerjanje pri novorojenčkih, dojenčkih, otrocih in mladostnikih temeljijo na farmakokinetičnem modeliranju.

Pri mladostnikih, starih od 12 do < 18 let s telesno maso < 33 kg, in otrocih, starih od 2 do 12 let, s končno odpovedjo ledvic (ESRD – end-stage renal disease) ni na voljo dovolj podatkov za priporočilo o prilagoditvi odmerka.

Za pediatrične bolnike do < 2 leti z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic ni na voljo dovolj podatkov za priporočilo o prilagoditvi odmerka.

Preglednica 4 Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, očistek kreatinina (CrCL – creatinine clearance) ≤ 50 ml/min

Indikacije	Starostna skupina	Očistek kreatinina (ml/min) ^a	Odmerjanje (mg/infuzijo)	Čas infundiranja (minut)/pogostnost
<u>običajni odmerek</u>	mladostniki, stari od 12 do < 18 let, s telesno maso ≥ 33 kg	> 30 do ≤ 50	400 mg	5–60 ^c /vsakih 12 ur
		≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI)	mladostniki, stari od 12 let do < 18 let, s telesno maso < 33 kg, in otroci, stari od ≥ 2 leti do < 12 let	ESRD, vključno s hemodializo ^b	200 mg	5–60 ^c /vsakih 8 ur
zunajbolnišnična pljučnica (ZBP)		> 30 do ≤ 50	od 8 mg/kg do največ 300 mg	
<u>velik odmerek^c</u>	otroci in mladostniki, stari od ≥ 2 leti do < 18 let	≥ 15 do ≤ 30	od 6 mg/kg do največ 200 mg	120/vsakih 8 ur
		> 30 do ≤ 50	10 mg/kg do največ 400 mg	
cSSTI, ki jih potrjeno ali domnevno povzroča <i>S. aureus</i> , z MIK = 2 mg/l ali 4 mg/l za ceftarolin ^d		≥ 15 do ≤ 30	8 mg/kg do največ 300 mg	

^a Izračunano z uporabo Schwartzove formule za pediatrične bolnike (v ml/min/1,73 m²). Odmerek temelji na očistku kreatinina. Očistek kreatinina je treba skrbno spremljati in odmerek prilagoditi glede na spreminjajoče se delovanje ledvic.

^b Ceftarolin je mogoče odstraniti s hemodializo, zato je treba zdravilo Zinforo na dan hemodialize uporabiti po hemodializi.

^c Časi infundiranja, krajši od 60 minut, in priporočila za velike odmerke temeljijo samo na farmakokinetičnih in farmakodinamičnih analizah. Glejte poglavji 4.4 in 5.1.

^d Za zdravljenje okužb s *S. aureus*, pri katerih je MIK ceftarolina ≤ 1 mg/l, je priporočen običajni odmerek.

Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Intravenska uporaba. Zdravilo Zinforo se daje v obliki intravenske infuzije od 5 do 60 minut pri običajnem odmerku ali 120 minut pri velikem odmerku (za cSSTI, ki jih povzroča *S. aureus* z MIK 2 ali 4 mg/l za ceftarolin) pri infuzijskih volumnih 50 ml, 100 ml ali 250 ml (glejte poglavje 6.6). Z

infuzijo povezane reakcije (kot je flebitis) je mogoče obvladati s podaljšanjem časa infundiranja.

Volumen infuzije za pediatrične bolnike se razlikuje glede na otrokovo telesno maso. Koncentracija raztopine za infundiranje med pripravo in dajanjem ne sme presegati 12 mg/ml fosamilceftarolina.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na cefalosporinska zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb.

Takojšnja in huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija) na katerokoli drugo vrsto betalaktamskih zdravil za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. na peniciline ali karbapeneme).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Možne so resne preobčutljivostne reakcije, občasno s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

V povezavi z zdravljenjem z betalaktamskimi antibiotiki (vključno s cefalosporini) so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP).

Bolniki z anamnezo preobčutljivosti za cefalosporine, peniciline ali druga betalaktamska zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb so lahko preobčutljivi tudi na fosamilceftarolin. Pri bolnikih z anamnezo blagih preobčutljivostnih reakcij za katerekoli druge betalaktamske antibiotike (npr. peniciline ali karbapeneme) je potrebna previdnost pri uporabi ceftarolina. Če se med zdravljenjem z zdravilom Zinforo pojavi huda alergijska reakcija ali SCAR, je treba uporabo zdravila prekiniti in ustrezno ukrepati.

Pri drugih betalaktamskih antibiotikih so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, ki so napredovale v Kounisov sindrom (akutni alergijski koronarni arteriospazem, ki lahko povzroči miokardni infarkt, glejte poglavje 4.8).

Driska, povezana s *Clostridium difficile*

Med uporabo fosamilceftarolina sta bila opisana z zdravili za zdravljenje bakterijskih okužb povezana kolitis in psevdomembranski kolitis; segata lahko od blagega do smrtno nevarnega. Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki se jim med uporabo fosamilceftarolina ali po njej pojavi driska (glejte poglavje 4.8). V takšnih okoliščinah pride v poštev prenehanje zdravljenja s fosamilceftarolinom in uporaba podpornih ukrepov, obenem z uporabo specifičnega zdravljenja proti *Clostridium difficile*.

Neobčutljivi organizmi

Med zdravljenjem z zdravilom Zinforo ali po njem se lahko pojavi superinfekcija.

Bolniki z obstoječo konvulzivno motnjo

V toksikoloških študijah so se pri koncentracijah ceftarolina, ki so bile od 7- do 25-kratnik C_{max} pri človeku, pojavile konvulzije (glejte poglavje 5.3). Izkušenj iz kliničnih študij s fosamilceftarolinom pri bolnikih z obstoječo konvulzivno motnjo je zelo malo. Zato je treba zdravilo Zinforo v tej skupini bolnikov uporabljati previdno.

Serološka konverzija na direktnem antiglobulinskem testu (Coombsovem testu) in možnost tveganja za hemolitično anemijo

Med zdravljenjem s cefalosporini se lahko pojavi pozitiven izvid direktnega antiglobulinskega testa (DAGT – direct antiglobulin test). Kumulativno je bila incidenca serokonverzije DAGT v petih

ključnih študijah pri bolnikih, zdravljenih s fosamilceftarolinom na 12 ur (600 mg v 60 minutah na 12 ur), 11,2 % in v študiji pri bolnikih, zdravljenih s fosamilceftarolinom na 8 ur (600 mg v 120 minutah na 8 ur), 32,3 % (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah ni bilo znakov hemolize pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem razvil pozitiven DAGT. Vendar možnosti pojava hemolitične anemije v povezavi s cefalosporini, vključno z zdravilom Zinforo, ni mogoče izključiti. Zato je treba bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Zinforo ali po njem pojavi anemija, pregledati glede te možnosti.

Omejitve kliničnih podatkov

O zdravljenju zunajbolnišnične pljučnice s ceftarolinom ni nobenih izkušenj pri naslednjih skupinah bolnikov: pri imunsko oslabilih bolnikih, bolnikih s hudo sepso/septičnim šokom, hudo osnovno boleznijo pljuč (npr. cistično fibrozo, glejte poglavje 5.2), bolnikih, ki se uvrščajo v V. razred tveganja po sistemu PORT, in/ali bolnikih z zunajbolnišnično pljučnico, ki so ob sprejemu potrebovali ventilacijo, pri bolnikih z zunajbolnišnično pljučnico, katere povzročitelj je proti meticilinu odporni *S. aureus*, ter pri bolnikih, ki potrebujejo intenzivno nego. Pri zdravljenju takšnih bolnikov je potrebna previdnost.

O zdravljenju zapletenih okužb kože in mehkih tkiv s ceftarolinom ni nobenih izkušenj pri naslednjih skupinah bolnikov: pri imunsko oslabilih bolnikih, bolnikih s hudo sepso/septičnim šokom, nekrotizirajočim fasciitisom, perirektalnim abscesom in pri bolnikih z obsežnimi opeklinami ali opeklinami tretje stopnje. Na voljo so le omejene izkušnje pri zdravljenju bolnikov z okužbami diabetičnega stopala. Pri zdravljenju takšnih bolnikov je potrebna previdnost.

Iz kliničnih preskušanj je malo podatkov o uporabi ceftarolina za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv s *S. aureus* z MIK > 1 mg/l. Priporočeni odmerki zdravila Zinforo, prikazani v preglednicah 1–4, za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv s *S. aureus*, pri katerih je MIK za ceftarolin od 2 do 4 mg/l, temeljijo na farmakokinetično-farmakodinamičnem modeliranju in simulacijah (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Zdravila Zinforo se ne sme uporabljati za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv s *S. aureus*, pri katerih je MIK ceftarolina > 4 mg/l.

Priporočeni odmerki zdravila Zinforo, prikazani v preglednici 2, za pediatrične bolnike stare < 2 meseca, temeljijo na farmakokinetično-farmakodinamičnem modeliranju in simulacijah.

Časi infundiranja, krajši od 60 minut, temeljijo samo na farmakokinetičnih in farmakodinamičnih analizah.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravil s fosamilceftarolinom niso izvedli.

Možnost za medsebojno delovanje ceftarolina ali fosamilceftarolina z zdravili, ki se presnavljajo z encimi CYP450, je predvidoma majhna, ker *in vitro* niti ne zavirata niti ne inducirata encimov CYP450. Ceftarolin ali fosamilceftarolin se *in vitro* ne presnavljata z encimi CYP450, zato ni verjetno, da bi njuna sočasna uporaba z induktorji ali zaviralci CYP450 vplivala na farmakokinetiko ceftarolina.

Ceftarolin *in vitro* ni ne substrat ne zaviralec ledvičnih privzemnih prenašalcev (OCT2, OAT1 in OAT3). Zato ni pričakovati medsebojnih delovanj ceftarolina z zdravili, ki so substrati ali zaviralci (npr. probenecid) teh prenašalcev.

Pediatrična populacija

Tako kot pri odraslih lahko tudi pri pediatrični populaciji pričakujemo majhno možnost za medsebojno delovanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi fosamilceftarolina pri nosečnicah ni ali jih je malo. Študije na živalih, izvedene pri podganah in kuncih, ne kažejo škodljivih učinkov glede vpliva na sposobnost razmnoževanja pri izpostavljenosti, podobni kot je pri terapevtskih koncentracijah. Po uporabi med celotnim obdobjem brejosti in laktacije pri podganah ni bilo učinkov na porodno maso ali rast mladičev, čeprav so pri uporabi fosamilceftarolina med organogenezo opazili manjše spremembe v masi ploda in zapozneno osifikacijo interparietalne kosti (glejte poglavje 5.3).

Zaradi previdnosti se je zdravilo Zinforo med nosečnostjo bolje izogniti, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z antibiotikom, ki ima takšen protibakterijski profil kot zdravilo Zinforo.

Dojenje

Ni znano, ali se fosamilceftarolin ali ceftarolin pri človeku izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/dojenčka ni možno izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitvev/prenehanje zdravljenja z zdravilom Zinforo, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Vpliv fosamilceftarolina na plodnost pri človeku ni raziskan. Študije s fosamilceftarolinom na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pojavijo se lahko neželeni učinki, kot je omotica, in to lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri $\geq 3\%$ od približno 3242 bolnikov, ki so bili v kliničnih študijah zdravljeni z zdravilom Zinforo, so bili driska, glavobol, navzea in srbenje. Na splošno so bili blagi ali zmerni. Lahko se pojavi tudi okužba z bakterijo *Clostridium difficile* (CDAD - Clostridium difficile-associated disease) in hude preobčutljivostne reakcije.

V študiji pri odraslih bolnikih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv, ki so jo izvedli z zdravilom Zinforo 600 mg, apliciranim v 120 minutah na 8 ur, je bila opažena večja incidenca izpuščaja pri azijskih bolnikih (glejte spodaj) in večja incidenca serokonverzije DAGT (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Zinforo in v izkušnjah v obdobju trženja so ugotovili naslednje neželene učinke. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 5 Pogostnost neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja po organskih sistemih

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni			kolitis zaradi <i>Clostridium difficile</i> (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija, levkopenija, nevtropenija,* trombocitopenija, podaljšan protrombinski čas (PČ), podaljšan aktiviran parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR)	Agranulocit oza,* eozinofilija *	
Bolezni imunskega sistema		izpuščaj, pruritus	anafilaksija, preobčutljivost (npr. urtikarija, oteklina ustnic in obraza) (glejte poglavji 4.3 in 4.4)		
Bolezni živčevja		glavobol, omotica	encefalopatija* ⁺		
Žilne bolezni		flebitis			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					eozinofilna pljučnica *
Bolezni prebavil		driska, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje transaminaz			
Bolezni sečil			zvišanje kreatinina v krvi		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, reakcije na mestu infundiranja (eritem, flebitis, bolečina)			

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Preiskave	pozitiven direktni Coombsov test (glejte poglavje 4.4)				

* Neželeni učinek zdravila, ki so ga ugotovili v obdobju trženja.

+ Tveganje za encefalopatijo je večje pri bolnikih z okvaro ledvic, pri katerih niso ustrezno zmanjšali odmerka ceftarolina (glejte poglavji 4.2 in 4.9).

Opis izbranih neželenih učinkov

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z betalaktamskimi antibiotiki, vključno s cefalosporini, so poročali o SCAR (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, akutna generalizirana eksantemska pustuloza) (glejte poglavje 4.4).

Kounisov sindrom

Pri drugih betalaktamskih antibiotikih so poročali o akutnem koronarnem sindromu, povezanim z alergijsko reakcijo (Kounisov sindrom).

Izpuščaj

Izpuščaj so s pogostnostjo pogosti opazili tako kumulativno v študiji III. faze pri bolnikih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv, zdravljenih z zdravilom Zinfo na 12 ur (600 mg v 60 minutah na 12 ur), kot v študiji pri bolnikih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv, zdravljenih z uporabo na 8 ur (600 mg v 120 minutah na 8 ur). V podskupini azijskih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Zinfo na 8 ur, pa se je izpuščaj pojavil s pogostnostjo zelo pogosti (18,5 %).

Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na podatkih o varnosti iz 2 preskušanj, v katerih je zdravilo Zinfo prejelo 227 bolnikov, starih od 2 mesecev do 17 let, ki so imeli zapletene okužbe kože in mehkih tkiv oziroma zunajbolnišnično pljučnico. V celoti je bil varnostni profil pri teh 227 bolnikih podoben kot so ga zabeležili v odrasli skupini bolnikov.

Dodatno ocena varnosti pri novorojenčkih temelji na podatkih o varnosti iz 2 preskušanj, v katerih je zdravilo Zinfo prejelo 34 bolnikov (starostni razpon od rojstva do manj kot 60 dni); 23 od teh bolnikov je prejelo samo en odmerek zdravila Zinfo. Na splošno so bili neželeni dogodki, o katerih so poročali v teh študijah, skladni z znanim varnostnim profilom zdravila Zinfo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Maloštevilni podatki pri bolnikih, ki so prejeli večje odmerke zdravila Zinfo kot so priporočeni, kažejo podobne neželene učinke kot so bili opaženi pri bolnikih, zdravljenih s priporočenimi odmerki. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je treba upoštevati standardno medicinsko prakso.

Bolniki z okvaro ledvic

Relativno preveliko odmerjanje se lahko pojavi pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic. V primerih, kjer so bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic dajali betalaktamske antibiotike (vključno s cefalosporini) in jim odmerka niso zmanjšali, so opazili nevrološke posledice, vključno z encefalopatijo (glejte poglavje 4.2).

Ceftarolin je mogoče odstraniti s hemodializo; med 4-urno dializo se je v dializatu pojavilo približno 74 % danega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi cefalosporini in penemi, oznaka ATC: J01DI02

Učinkovina po uporabi zdravila Zinfofo je ceftarolin.

Mehanizem delovanja

Ceftarolin je cefalosporinski antibiotik z *in vitro* aktivnostjo proti Grampozitivnim in Gramnegativnim bakterijam. Ceftarolin deluje baktericidno z vezavo na esencialne penicilin vežeče beljakovine (PBP – penicillin binding proteins). Biokemijske študije so pokazale, da ima ceftarolin visoko afiniteto za PBP2a proti meticilin odpornemu *Staphylococcus aureus* (MRSA - methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) in PBP2x za penicilin neobčutljivega *Streptococcus pneumoniae* (PNSP – penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*). Zato bi morala biti minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) ceftarolina za delež testiranih organizmov v območju občutljivosti (glejte poglavje Odpornost, spodaj).

Odpornost

Ceftarolin ni aktiven proti sevom *Enterobacteriales*, ki tvorijo betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL – extended-spectrum beta-lactamases) iz družin TEM, SHV in CTX-M, serinske karbapenemaze (npr. KPC), metalo-betalaktamaze skupine B ali skupino C (AmpC) cefalosporinaz. Stopnja pojavnosti organizmov, ki tvorijo te encime in so zaradi tega odporni na ceftarolin, se spreminja med državami in med zdravstvenimi ustanovami znotraj držav. Če ceftarolin uvedemo preden so na voljo rezultati občutljivostnih testov, moramo upoštevati lokalne informacije o verjetnosti prisotnosti organizmov, ki tvorijo te encime. Odpornost je prav tako lahko posledica bakterijske neprepustnosti ali mehanizmov izlivnih črpalk za izplavljanje zdravila. V istem bakterijskem izolatu lahko soobstaja eden ali več teh mehanizmov.

Medsebojna delovanja z drugimi zdravili za zdravljenje bakterijskih okužb

Študije *in vitro* niso pokazale antagonizma med ceftarolinom v kombinaciji z drugimi pogosto uporabljanimi antibiotiki (npr. z amikacinom, azitromicinom, aztreonomom, daptomicinom, levofloksacinom, linezolidom, meropenomom, tigeciklinom in vankomicinom).

Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

Evropski odbor za testiranje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) je za fosamilceftarolin določil merila za interpretacijo minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), ki so navedena na naslednji spletni strani (v angleškem jeziku): https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Tako kot velja za druga betalaktamska protimikrobna zdravila, tudi z učinkovitostjo ceftarolina dokazano najbolje korelira odstotek časa, med katerim je v odmernem intervalu koncentracija višja od MIK za povzročitelja okužbe (% t > MIK).

Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

Učinkovitost je bila v kliničnih študijah dokazana proti patogenom, ki so naštetih pri posamezni indikaciji in so bili *in vitro* občutljivi za ceftarolin.

Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv

Grampozitivni mikroorganizmi

- *Staphylococcus aureus* (vključno s sevi, odpornimi proti meticilinu)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Skupina *Streptococcus anginosus* (vključuje *S. anginosus*, *S. intermedius* in *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gramnegativni mikroorganizmi

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

Zunajbolnišnična pljučnica

V študije ni bil vključen noben primer zunajbolnišnične pljučnice zaradi MRSA. Klinični podatki, ki so na voljo, ne dokazujejo učinkovitosti proti sevom *S. pneumoniae*, neobčutljivim za penicilin.

Grampozitivni mikroorganizmi

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (samo sevi, občutljivi za meticilin)

Gramnegativni mikroorganizmi

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

Protibakterijska aktivnost proti drugim relevantnim patogenom

Klinična učinkovitost ni ugotovljena proti naslednjim patogenom, čeprav so študije *in vitro* nakazovale, da so občutljivi za ceftarolin, če ni pridobljenih mehanizmov odpornosti:

Anaerobni mikroorganizmi

Grampozitivni mikroorganizmi

- *Peptostreptococcus* spp.

Gramnegativni mikroorganizmi

- *Fusobacterium* spp.

Podatki *in vitro* kažejo, da naslednje vrste niso občutljive za ceftarolin:

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

C_{max} in AUC ceftarolina naraščata približno sorazmerno z odmerkom pri enkratnem odmerku v odmernem območju od 50 do 1000 mg. Pri zdravih odraslih s CrCL > 50 ml/min niso zabeležili opaznega kopičenja ceftarolina po večkratnih intravenskih infuzijah 600 mg na 8 ali 12 ur.

Porazdelitev

Vezava ceftarolina na beljakovine v plazmi je majhna (približno 20 %) in ceftarolin se ne porazdeli v eritrocite. Mediani volumen porazdelitve ceftarolina v stanju dinamičnega ravnovesja je bil pri zdravih

odraslih moških po enkratnem intravenskem odmerku 600 mg radioaktivno označenega fosamilceftarolina 20,3 l; ta volumen je podoben volumnu zunajcelične tekočine.

Biotransformacija

Fosamilceftarolin (predzdravilo) se v plazmi spremeni v aktivni ceftarolin z delovanjem fosfataz; koncentracija predzdravila je v plazmi merljiva predvsem med intravenskim infundiranjem. S hidrolizo betalaktamskega obroča ceftarolina nastane ceftarolin M-1, mikrobiološko neaktiven presnovek z razklenjenim obročem. Povprečno razmerje med AUC ceftarolina M-1 in ceftarolina v plazmi je pri zdravih preiskovancih po enkratni intravenski infuziji 600 mg fosamilceftarolina približno 20 do 30 %.

Kumulativno je bil presnovni obrat ceftarolina v humanih jetrnih mikrosomih majhen, kar kaže, da se ceftarolin ne presnavlja z jetrnimi encimi CYP450.

Izločanje

Ceftarolin se izloči predvsem skozi ledvice. Ledvični očistek ceftarolina je približno enak ali malenkost manjši kot hitrost glomerularne filtracije v ledvicah in študije prenašalcev *in vitro* kažejo, da aktivna sekrecija ne prispeva k ledvičnemu odstranjevanju ceftarolina.

Povprečni končni razpolovni čas izločanja ceftarolina je pri zdravih odraslih približno 2,5 ure.

Po uporabi enkratnega intravenskega odmerka 600 mg radioaktivno označenega fosamilceftarolina pri zdravih odraslih moških se je približno 88 % radioaktivnosti pojavilo v urinu in 6 % v blatu.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Odmerek je treba prilagoditi pri odraslih, mladostnikih in otrocih z očistkom kreatinina ≤ 50 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Pri mladostnikih s končno odpovedjo ledvic, starih od 12 do < 18 let in s telesno maso < 33 kg, ter pri otrocih s končno odpovedjo ledvic, starih od 2 do < 12 let, ni na voljo dovolj podatkov za priporočilo o prilagoditvi odmerka. Za pediatrične bolnike, stare < 2 leti, z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic, ni na voljo dovolj podatkov za priporočilo o prilagoditvi odmerka.

Okvara jeter

Farmakokinetika ceftarolina pri bolnikih z okvaro jeter ni ugotovljena. Ker v jetrih ni pomembne presnove ceftarolina, ni pričakovati, da bi okvara jeter bistveno prizadela sistemski očistek ceftarolina. Zato bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Starejši

Po uporabi enkratnega intravenskega odmerka 600 mg fosamilceftarolina je bila farmakokinetika ceftarolina pri zdravih starejših preiskovancih (≥ 65 let) podobna kot pri zdravih mladih odraslih (18 - 45 let). Pri starejših je bila ugotovljena 33 % večja $AUC_{0-\infty}$; povečanje je bilo predvsem posledica s starostjo povezanih sprememb delovanja ledvic. Starejšim bolnikom z očistkom kreatinina nad 50 ml/min odmerka zdravila Zinfofor ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Odmerek je treba prilagoditi pri novorojenčkih, dojenčkih, otrocih in mladostnikih s telesno maso < 33 kg (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s cistično fibrozo

Bolniki s cistično fibrozo so bili izključeni iz kliničnih preskušanj ZBP.

Nekateri klinični primeri in objavljene študije kažejo, da je pri bolnikih s cistično fibrozo zaradi možnosti spremembe farmakokinetike ceftarolina in posledičnih subterapevtskih ravni potreben večji odmerek fosamilceftarolina. Rezultati populacijske farmakokinetične študije, ki je temeljila na zbranih

podatkih iz različnih študij, v splošnem niso kazali značilnih in klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih ceftarolina pri bolnikih s cistično fibrozo (starih 6 let ali več). Očistek ceftarolina je bil podoben pri bolnikih s cistično fibrozo in pri bolnikih z ZBP ali cSSTI, medtem ko je bil osrednji volumen ceftarolina podoben kot pri zdravih osebah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri opicah in podganah so bile primarni tarčni organ toksičnosti ledvice. Med histopatološkimi izsledki so bili odlaganje pigmenta in vnetje tubulnega epitelija. Ledvične spremembe niso bile reverzibilne, se je pa njihova izrazitost zmanjšala po 4-tedenskem obdobju okrevanja.

Pri podganah in opicah so ob uporabi enkratnega in večkratnih odmerkov v študijah pri razmeroma veliki izpostavljenosti (≥ 7 -kratnik ocenjene C_{\max} ceftarolina med uporabo 600 mg dvakrat na dan) opazili konvulzije.

Med drugimi pomembnimi toksikološkimi izsledki pri podganah in opicah so bile histopatološke spremembe v mehurju in vranici.

Genotoksičnost

Fosamilceftarolin in ceftarolin sta bila klastogena v preizkusu kromosomskih aberacij *in vitro*, a Amesov test, preizkus z mišjim limfomom in preizkus nenačrtne sinteze DNA niso pokazali znakov mutagenega delovanja. Poleg tega so bili mikrojedrni preizkusi pri podganah in miših *in vivo* negativni. Študij kancerogenosti niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V celoti pri podganah med izpostavljenostjo, ki je bila 5-krat tolikšna kot je opažena klinična izpostavljenost, niso opazili učinkov na plodnost ali postnatalni razvoj. Če je bil ceftarolin uporabljen med organogenezo, so pri podganah ob izpostavljenosti, ki so bile nižje od klinično opaženih, ugotovili manjše spremembe telesne mase plodov in zapozneno osifikacijo interparietalne kosti. Če pa je bil ceftarolin uporabljan med celotno nosečnostjo in dojenjem, niso opazili vpliva na telesno maso ali rast mladičev. Uporaba ceftarolina pri brejih samicah kuncev je ob podobni izpostavljenosti, kot je opažena klinično, pri plodovih povečala incidenco ukrivljenosti krila podjezičnice, ki je pogosta skeletna sprememba pri plodovih kuncev.

Toksičnost pri mladičih

Dojene podgane, ki so bile od 7 do 20 dni po skotitvi, so dobro prenašale intravensko bolusno uporabo fosamilceftarolina ob plazemski izpostavljenosti, ki je bila približno 2-krat večja kot pri pediatričnih bolnikih. Na PND50 so opazili ledvične kortikalne ciste v vseh skupinah, vključno s kontrolnimi živalmi. Ciste so zajele majhen del ledvice in so se pojavile brez pomembnih sprememb delovanja ledvic ali urinskih parametrov. Zato teh izsledkov niso uvrstili med neželene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

arginin

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Suhi prašek: 3 leta

Po rekonstituciji:

Pripravljeno vialo je treba razredčiti takoj.

Po redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 12 ur pri temperaturi od 2 °C - 8 °C ter 6 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/priprave/redčenja izključuje tveganje za mikrobnو kontaminacijo. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml steklena viala (iz stekla tipa 1), zaprta z gumijastim (halobutilnim) zamaškom, aluminjsko zaporo in odstranljivim pokrovčkom.

Zdravilo je pakirano v pakiranje z 10 vialami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Prašek je treba pripraviti z vodo za injekcije, tako nastali koncentrat pa redčiti tik pred uporabo.

Pripravljena raztopina je bledorumene barve in brez delcev.

Za pripravo in dajanje raztopine je treba uporabiti standardne aseptične postopke.

Prašek Zinforo je treba pripraviti z 20 ml sterilne vode za injekcije. Nastalo raztopino je treba pretresti, preden se jo prenese v infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopino za injiciranje, natrijev klorid 4,5 mg/ml in glukoza 25 mg/ml raztopino za injiciranje (0,45 % natrijev klorid in 2,5 % glukoza) ali raztopino Ringerjevega laktata. Za pripravo infuzije se lahko uporabi 250 ml, 100 ml ali 50 ml infuzijsko vrečko, odvisno od bolnikovih zahtev glede infundiranega volumna. Celotni čas med začetkom in koncem priprave intravenske infuzije ne sme preseči 30 minut.

Volumen infuzije za pediatrične bolnike se razlikuje glede na otrokovo telesno maso. Koncentracija raztopine za infundiranje med pripravo in dajanjem ne sme presegati 12 mg/ml fosamilceftarolina.

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/785/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. avgust 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 24. april 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zinforo 600 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
fosamilceftarolin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 600 mg fosamilceftarolina v obliki fosamilceftarolinijevega monoacetata monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

arginin

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za rok uporabnosti pripravljenega zdravila glejte navodilo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/785/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zinforo 600 mg prašek za koncentrat
fosamilceftarolin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zinfo 600 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje fosamilceftarolin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zinfo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zinfo
3. Kako uporabljati zdravilo Zinfo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zinfo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zinfo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Zinfo

Zdravilo Zinfo je antibiotik. Vsebuje učinkovino, ki se imenuje fosamilceftarolin. Spada v skupino zdravil, imenovanih cefalosporinski antibiotiki.

Za kaj uporabljamo zdravilo Zinfo

Zdravilo Zinfo se uporablja za zdravljenje otrok (od rojstva) in odraslih z:

- okužbami kože in podkožnih tkiv,
- okužbo pljuč, ki jo imenujemo pljučnica.

Kako deluje zdravilo Zinfo

Zdravilo Zinfo deluje tako, da uničuje določene bakterije, ki lahko povzročijo hude okužbe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zinfo

Ne uporabljajte zdravila Zinfo

- če ste alergični na fosamilceftarolin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na druge cefalosporinske antibiotike,
- če ste že imeli hudo alergijsko reakcijo na druge antibiotike, npr. penicilin, karbapenem.

Ne uporabljajte zdravila Zinfo, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila Zinfo posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Zinfo se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z ledvicami (zdravnik vam bo morda moral predpisati manjši odmerek),
- če ste kdaj imeli napad krčev (epileptični napad ali epileptične krče),
- če ste imeli kdaj blažjo obliko alergijske reakcije na druge antibiotike, npr. penicilin ali karbapenem,
- če ste imeli hudo drisko ob jemanju antibiotikov v preteklosti.

Med zdravljenjem z zdravilom Zinfofor ali po njem je možno, da boste dobili drugo okužbo, povzročeno z drugimi bakterijami.

Pojavijo se vam lahko znaki in simptomi hudih kožnih reakcij, kot so zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, kožni izpuščaji, rdeč, luskast izpuščaji, gnojne bulice na koži, mehurji ali luščenje kože, rdeče, okrogle zaplate na trupu s pogostimi mehurčki v njihovem središču ter razjede v ustih, grlu, nosu, na genitalijah in očeh. Če se to zgodi, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Laboratorijske preiskave

Pojavi se vam lahko nenormalen izvid določene laboratorijske preiskave (imenujemo jo Coombsov test); ta preiskava odkriva posebna protitelesa, ki lahko delujejo proti rdečim krvnim celicam. Če bo vrednost rdečih krvnih celic padla, bo vaš zdravnik morda preveril ali so to povzročila ta protitelesa.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred uporabo zdravila Zinfofor posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Druga zdravila in zdravilo Zinfofor

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite zdravilo Zinfofor. Tega zdravila ne uporabljajte med nosečnostjo, če vam ne naroči zdravnik.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zinfofor lahko povzroči neželene učinke, npr. omotico. To lahko poslabša vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Zinfofor

Zdravilo Zinfofor vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.

Koliko zdravila uporabiti

Običajen priporočeni odmerek za odrasle je 600 mg na 12 ur. Pri nekaterih okužbah lahko zdravnik odmerek poveča na 600 mg na 8 ur. Običajen priporočeni odmerek za otroke je odvisen od otrokove starosti in telesne mase ter se uporablja na 8 ali 12 ur. Zdravilo se daje s kapljično infuzijo v veno v obdobju od 5 do 60 minut, če prejmete običajni odmerek, ali 120 minut, če prejmete večji odmerek.

Zdravljenje po navadi traja od 5 do 14 dni pri okužbah kože in od 5 do 7 dni pri pljučnici.

Bolniki, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek, ker se zdravilo Zinfofor izloči iz telesa preko ledvic.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Zinfofor, kot bi smeli

Če menite, da ste dobili preveč zdravila Zinfofor, to nemudoma povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Če ste izpustili odmerek zdravila Zinfofor

Če menite, da ste izpustili odmerek, morate to takoj povedati zdravniku ali medicinski sestri.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, nemudoma obvestite zdravnika. Morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- nenadna oteklost ustnic, obraza, žrela ali jezika, hud izpuščaj, težave s požiranjem ali dihanjem. To so lahko znaki hude alergijske reakcije (anafilaksije) in so lahko smrtno nevarni.
- driska, ki postane huda ali ne izgine, ali blato, ki vsebuje kri ali sluz, med zdravljenjem z zdravilom Zinforo ali po njem. V takšnih okoliščinah ne smete jemati zdravil, ki ustavijo ali upočasnijo gibanje črevesa.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- pri bolnikih, ki prejemajo to vrsto antibiotikov, je pogosta sprememba izvida preiskave krvi, imenovane "Coombsov test". Ta preiskava odkriva določena protitelesa, ki lahko delujejo proti rdečim krvnim celicam.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura
- glavobol
- omotica
- srbenje, izpuščaj na koži
- driska, bolečine v trebuhu
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- večje nastajanje encimov v jetrih (to pokažejo preiskave krvi)
- bolečina in vnetje ven
- pordelost, bolečina ali oteklost na mestu, kjer ste dobili injekcijo

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- anemija (slabokrvnost)
- dvignjen srbeč izpuščaj (koprivnica)
- povečana koncentracija kreatinina v krvi; kreatinin kaže, kako dobro vam delujejo ledvice
- več krvavitev ali podplutb kot po navadi; vzrok tega je lahko zmanjšanje števila trombocitov v krvi
- spremembe izvidov preiskav, ki merijo sposobnost strjevanja krvi
- zmanjšanje celotnega števila belih krvnih celic ali določene vrste belih krvnih celic v krvi (levkopenija in nevtropenija)
- spremembe duševnega stanja, kot so zmedenost, zmanjšana raven zavesti, nenormalni gibi ali krči (encefalopatija) – ti učinki so se pojavili pri ljudeh, če je bil odmerek prevelik, zlasti pri osebah, ki imajo težave z ledvicami

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- bistveno zmanjšanje števila določene vrste belih krvnih celic v krvi (agranulocitoza). Pojavijo se vam lahko zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, boleče žrelo ali kakšna druga okužba, ki je lahko resna.
- povečanje števila določene vrste belih krvnih celic v krvi (eozinofilija)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- oblika bolezni pljuč (eozinofilna pljučnica), pri kateri se v pljučih pojavi večje število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic)

Pri drugih zdravilih enake vrste so opazili **nenadno bolečino v prsnem košu**, ki je lahko znak potencialno resne alergijske reakcije, imenovane Kounisov sindrom. Če se ta pojavi pri vas, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zinfo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. V bolnišnici bodo varno odstranili kakršenkoli odpadni material. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zinfo

- Ena viala vsebuje 600 mg fosamilceftarolina.
- Druga sestavina zdravila je arginin.

Izgled zdravila Zinfo in vsebina pakiranja

Zdravilo Zinfo je blede rumenkastobel do svetlo rumen prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v viali. Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irska

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς 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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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 farmaceutске dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

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

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred predpisovanjem tega zdravila glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba upoštevati aseptični postopek. Vsebino vial zdravila Zinfo je treba pripraviti z 20 ml sterilne vode za injekcije. Navodila za pripravo vial zdravila Zinfo so povzeta spodaj:

Velikost odmerka (mg)	Količina vehikla, ki ga je treba dodati (ml)	Približna koncentracija ceftarolina (mg/ml)	Količina za uporabo
600	20	30	celotna količina

Pripravljen raztopino je treba dodatno redčiti, da nastane raztopina za infundiranje Zinfo. Za pripravo infuzije se lahko uporabi 250 ml, 100 ml ali 50 ml infuzijsko vrečko, odvisno od bolnikovih zahtev glede infundiranega volumna. Med primernimi vehikli so: natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje, glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje, natrijev klorid 4,5 mg/ml in glukoza 25 mg/ml raztopina za injiciranje (0,45 % natrijev klorid in 2,5 % glukoza) ali raztopina Ringerjevega laktata. Nastalo raztopino infuzijskih volumnov 50 ml, 100 ml ali 250 ml je treba aplicirati glede na izbrani odmerek od 5 do 60 minut pri običajnem odmerku ali 120 minut pri velikem odmerku.

Volumen infuzije za pediatrične bolnike se razlikuje glede na otrokovo telesno maso. Koncentracija raztopine za infundiranje med pripravo in dajanjem ne sme presegati 12 mg/ml fosamilceftarolina.

Čas priprave je manj kot 2 minuti. Previdno premešajte, da pripravite raztopino, in se prepričajte, ali se je celotna vsebina povsem raztopila. Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev.

Barva raztopine za infundiranje Zinfo sega od bistre, svetle do temno rumene, odvisno od koncentracije in pogojev shranjevanja. Raztopina je brez delcev. Če je zdravilo shranjeno, kot je priporočeno, se njegova moč ne zmanjša.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 12 ur pri temperaturi od 2 °C - 8 °C ter 6 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/priprave/redčenja izključuje tveganje za mikrobno kontaminacijo. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

Kompatibilnost zdravila Zinforo z drugimi zdravili ni ugotovljena. Zdravila Zinforo se ne sme mešati z raztopinami, ki vsebujejo druga zdravila, in se ga ne sme fizično dodajati takšnim raztopinam.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.