

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

^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	mladostniki, stari od 12 do < 18 let, s telesno maso ≥ 33 kg	600 mg	5–60 ^b /vsakih 12 ur
zapletene okužbe kože in mehkega tkiva (cSSTI)	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	otroci in mladostniki, stari od ≥ 2 leti do < 18 let	od 12 mg/kg do največ 600 mg	120/vsakih 8 ur
cSSTI, ki jih potrjeno ali domnevno povzroča <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>	> 30 do ≤ 50	400 mg	5–60 ^c /vsakih 12 ur
zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (cSSTI)	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
zunajbolnišnična pljučnica (ZBP)	ESRD, vključno s hemodializo ^b	200 mg	
<u>velik odmerek</u> ^c	> 30 do ≤ 50	400 mg	120/vsakih 8 ur
	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
	ESRD, vključno s hemodializo ^b	200 mg	
cSSTI, ki jih potrjeno ali domnevno povzroča <i>S. aureus</i> z MIK = 2 mg/l ali 4 mg/l za ceftarolin ^d			

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

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 Zinfo, ni mogoče izključiti. Zato je treba bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Zinfo 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 oslabeledih bolnikih, bolnikih s hudo sepsa/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 oslabeledih bolnikih, bolnikih s hudo sepsa/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 Zinfo, 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 Zinfo 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 Zinfo, 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

Študije medsebojnega delovanja zdravil s fosamilceftarolinom niso bile izvedene.

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 zapoznelo osifikacijo interparietalne kosti (glejte poglavje 5.3).

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

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 prekinitev/prenehanje zdravljenja z zdravilom Zinfozo, 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 Zinfozo, 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 Zinfozo 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).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Zinfozo 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), 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, otekline 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 transamina z			
Bolezni sečil			zvišanje kreatinina v krvi		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, reakcije na mestu infundiranja (eritem, flebitis, bolečina)			
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).

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

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 Zinforo 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 *Enterobacterales*, 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, aztreonamom, daptomicinom, levofloksacinom, linezolidom, meropenomom, tigeciklinom in vankomicinom).

Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

Spodaj so prikazane mejne vrednosti za testiranje občutljivosti po EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Organizmi	Mejne vrednosti MIK (mg/l)	
	Občutljivi ($\leq O$)	Rezistentni ($R >$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 ¹	2 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptokoki</i> skupine A, B, C, G	opombe ³	opombe ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03

<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5
-------------------------	-----	-----

1. Velja za odmerjanje ceftarolina pri odraslih in mladostnikih (od 12 let in 33 kg) na 12 ur v 1-urni infuziji (glejte poglavje 4.2). Opozorilo: Iz kliničnih preskušanj ni podatkov o uporabi ceftarolina za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice zaradi *S. aureus*, pri katerih so MIK ceftarolina > 1 mg/l.
2. Velja za odmerjanje ceftarolina pri odraslih in mladostnikih (od 12 let in 33 kg) na 8 ur v 2-urnih infuzijah za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv (glejte poglavje 4.2). *S. aureus* z MIK ceftarolina ≥ 4 mg/l so redki. FK-FD analize kažejo, da lahko pri odraslih in mladostnikih (od 12 let in 33 kg) uporaba ceftarolina na 8 ur v 2-urnih infuzijah ozdravi zapletene okužbe kože in mehkih tkiv s *S. aureus*, za katerega je MIK ceftarolina 4 mg/l.
3. Na občutljivost je treba sklepati na podlagi občutljivosti za benzilpenicilin.

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:

- *Chlamydophila* 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 uporabljen 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 opažali 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:

Ko je intravenska raztopina pripravljena z vehikli, navedenimi v poglavju 6.6, jo je treba aplicirati v 6 urah po pripravi. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 24 ur pri temperaturi od 2 - 8°C. Ko je redčeno zdravilo enkrat vzeto iz hladilnika in dano na sobno temperaturo, ga je treba uporabiti v 6 urah.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je priprava/redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

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, aluminijsko zaporo in odstranljivim pokrovčkom.

Zdravilo je pakirano v pakiranje z 10 vialami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje 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 Zinfo 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, glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopino za injiciranje, natrijev klorid 4,5 mg/ml in glukozo 25 mg/ml raztopino za injiciranje (0,45 % natrijev klorid in 2,5 % glukozna) 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.

Neuporabljeni 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

14. januar 2021

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