

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/minut

Indicații	Doze (mg/perfuzie)	Durata perfuziei (minute)/Frecvență
<u>Doză standard^a</u> Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi (ICCTM) Pneumonie comunitară dobândită (PCD)	600 mg	5 – 60 ^b /la interval de 12 ore
<u>Doză mare^b</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 ^c		120/la interval de 8 ore

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

^b 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.

^c Pentru tratamentul *S. aureus* pentru care CMI a ceftarolinei este ≤ 1 mg/l, este recomandată doza standard.

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

Indicații	Grupa de vârstă	Doze (mg/perfuzie)	Durata perfuziei (minute)/Frecvență
<u>Doză standard^a</u>	Adolescenți cu vârsta de la 12 la < 18 ani cu greutate corporală ≥ 33 kg	600 mg	5–60 ^b /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 ≥ 2 ani la < 12 ani	12 mg/kg până la un maxim de 400 mg	5–60 ^b /la interval de 8 ore
	Sugari ≥ 2 luni până la < 2 ani	8 mg/kg	5–60 ^a /la interval de 8 ore
Pneumonie comunitară dobândită (PCD)	Nou-născuți de la naștere la < 2 luni ^b	6 mg/kg	60/la interval de 8 ore
<u>Doză mare^b</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 ^c	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
	Sugari ≥ 2 luni până la < 2 ani	10 mg/kg	120/la interval de 8 ore

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

^b 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.

^c Pentru tratamentul *S. aureus* pentru care CMI a ceftarolinei este ≤ 1 mg/l, este recomandată doza standard.

* Se calculează utilizând formula Schwartz (în ml/minut/1,73 m²) 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/minut (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Doza trebuie ajustată atunci când clearance-ul creatininei (ClCr) are valori ≤ 50 ml/minut, conform tabelor 3 și 4 (vezi pct. 4.9 și 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) ≤ 50 ml/minut

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

^a 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.

^b Ceftarolina este hemodializabilă; astfel, Zinforo trebuie administrat după hemodializă în zilele cu hemodializă.

^c 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.

^d 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/minut

Indicații	Grupa de vârstă	Clearance-ul creatininei (ml/minut) ^a	Doze (mg/perfuzie)	Durata perfuziei (minute)/Frecvență
<u>Doză standard</u> Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi (ICCTM) Pneumonie comunitară dobândită (PCD)	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 ^b	200 mg	
	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^c</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 ^d	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	

^a Calculat utilizând formula Schwartz pentru copii și adolescenți (în ml/minut/1,73 m²). Doza se bazează pe ClCr. ClCr trebuie monitorizat atent, iar doza ajustată în funcție de modificarea funcției renale.

^b Ceftarolina este hemodializabilă; astfel, Zinforo trebuie administrat după hemodializă în zilele cu hemodializă.

^c 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.

^d 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 diluarea 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).

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, în asociere cu tratamentul cu ceftarolină (vezi pct. 4.8).

A fost raportată pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu antibiotice beta-lactamice (inclusiv cefalosporine).

Pacienții trebuie informați despre semne și simptome și monitorizați atent pentru depistarea reacțiilor cutanate.

Dacă apar semne sau simptome ce sugerează aceste reacții, administrarea ceftarolinei trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Dacă pacientul a dezvoltat o reacție cutanată severă precum SSJ, NET sau DRESS în asociere cu utilizarea de ceftarolină, tratamentul cu ceftarolină nu trebuie reinițiat niciodată la acest pacient.

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 sau RACS în timpul tratamentului cu Zinforo se va întrerupe administrarea medicamentului și se vor lua măsurile adecvate.

În cazul altor antibiotice beta-lactamice s-au raportat reacții de hipersensibilitate care au evoluat spre sindromul Kounis (arteriospasm coronarian alergic acut care poate duce la infarct miocardic, vezi pct. 4.8).

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 (de exemplu fibroză chistică, vezi pct 5.2), cu clasa de risc V PORT, și/ sau PCD necesitând ventilație mecanică la prezentare, PCD cu *S. aureus* meticilino-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, flegmă 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 greutatei la naștere sau a creșterii puiului, cu toate acestea au fost constatate schimbări minore ale greutății 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 reacții adverse, 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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Colită cu <i>Clostridium difficile</i> (vezi pct. 4.4)		
Tulburări hematologice și limfatice			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	Encefalopatie*,+		
Tulburări vasculare		Flebită			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					Pneumonie eozinofilică*
Tulburări gastro-intestinale		Diaree, greață, vărsături, dureri abdominale			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)*, necroliză epidermică toxică (NET)*, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)* (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare			Creștere a valorilor creatininei sanguine		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, reacții la nivelul locului de administrare aperfuziei (eritem, flebită, durere)			
Investigații diagnostice	Pozitivarea rezultatelor testului Coombs direct (vezi pct. 4.4)				

* Reacții adverse (RA) identificate după punerea pe piață.

+ Riscul de encefalopatie este mai mare la pacienții cu insuficiență renală la care doza de ceftarolină nu a fost redusă corespunzător (vezi pct. 4.2 și 4.9).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul Kounis

Sindromul coronarian acut asociat cu o reacție alergică (sindromul Kounis) a fost raportat în asociere cu alte antibiotice beta-lactamice.

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii 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. Tratamentul supradozajului trebuie să respecte standardele de practică medicală.

Pacienți cu insuficiență renală

Cazuri relative de supradozaj ar putea apărea la pacienții cu insuficiență renală moderată. Au fost observate sechele neurologice, inclusiv encefalopatie, în cazurile în care antibioticele beta-lactamice (inclusiv cefalosporinele) au fost administrate la pacienți cu funcție renală afectată fără reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

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 *Enterobacterales* 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

Criteriile pentru interpretarea CMI (concentrație minimă inhibitoare) pentru testarea sensibilității au fost stabilite de către Comitetul European pentru testarea sensibilității la antibiotice (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) pentru ceftarolina fosamil, și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Similar altor medicamente beta-lactamice, s-a demonstrat că procentul din intervalul de dozaj (%T) în care concentrația de medicament nelegat se menține peste concentrația minimă inhibitoare (CMI) a ceftarolinei pentru fiecare specie în parte (%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 metilino-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/minut.

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 ceftarolinei 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 $\text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/minut}$ (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 ≥ 65 ani) comparativ cu adulții tineri sănătoși (vârsta între 18-45 ani). S-a înregistrat o creștere de 33% a $\text{ASC}_{0-\infty}$ 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/minut.

Copii și adolescenți

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

Pacienții cu fibroză chistică

Pacienții cu fibroză chistică au fost excluși din studiile clinice PCD.

Unele cazuri raportate și studii publicate sugerează necesitatea unei doze mai mari de ceftarolină fosamil la pacienții cu fibroză chistică din cauza posibilității modificării farmacocineticii ceftarolinei care să conducă la niveluri subterapeutice. Rezultatele unui studiu farmacocinetic populațional, pe baza datelor colectate din diferite studii, nu au arătat, în general, diferențe semnificative, relevante clinic, în parametrii farmacocinetici ai ceftarolinei la pacienții cu fibroză chistică (vârsta de 6 ani și peste). Clearance-ul ceftarolinei a fost similar între pacienții cu fibroză chistică și pacienții cu PCD sau cSSTI, în timp ce volumul central al ceftarolinei a fost similar cu subiecții sănătoși.

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 (≥ 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 plasmatice 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 pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere nereconstituită: 3 ani

După reconstituire:

Flaconul reconstituit trebuie dizolvat imediat.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică după pregătire a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 12 de ore în condițiile păstrării la temperaturi între 2-8°C și 6 ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/ reconstituire/ diluare exclude riscul de contaminare microbiană medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului 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 Unlimited Company
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 site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS 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)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului 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(SUBSTANȚELOR) 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 Unlimited Company
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

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea 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 nementionate 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 (enumerate 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, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale 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.

Puteți dezvolta semne și simptome de reacții severe ale pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice. Adresați-vă imediat medicului dacă observați oricare dintre simptomele legate de aceste reacții grave ale pielii descrise la punctul 4.

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), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de utilizarea Zinforo.

Zinforo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale 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:

- Reacții severe ale pielii (cu frecvență necunoscută, care nu poate fi estimată din datele disponibile)
 - Pete roșiatice plate, în formă de țintă sau circulare, pe trunchi, adesea cu vezicule în centrul lor, descuamare a pielii, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții trecătoare grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).
 - Erupție trecătoare generalizată pe piele, temperatură ridicată a corpului și ganglioni limfatici măriți (sindrom DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament).
- 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 Zinforo. 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
- Împroșire, 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).
- Modificări ale stării dumneavoastră mentale, precum confuzie, nivel scăzut al stării de conștiință, mișcări anormale sau convulsii (encefalopatie) – acestea au apărut la persoane atunci când doza care li s-a administrat a fost prea ridicată, în special la persoanele cu probleme cu rinichii.

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).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- O formă de boală de plămâni în care eozinofilele (o formă de globule albe din sânge) apar în plămâni în număr crescut (pneumonie eozinofilică).

Durerea bruscă în piept, care poate fi un semn al unei reacții alergice potențial grave denumită sindromul Kounis, a fost observată și la alte medicamente din aceeași clasă. Dacă se întâmplă acest lucru, adresați-vă imediat unui medic sau unei asistente medicale.

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

Nu lăsați 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 component 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 Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

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

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://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.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de până la 12 ore la 2-8 °C și 6 ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării 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.

Anexa IV

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de
punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru ceftarolină fosamil, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind reacțiile adverse cutanate severe (RACS) din literatură și din raportările spontane incluzând, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, dispariția reacțiilor adverse la întreruperea administrării medicamentului și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate dintre ceftarolină fosamil și apariția unei reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin ceftarolină fosamil trebuie modificate în mod corespunzător.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ceftarolină fosamil, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin ceftarolină fosamil este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.