

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zinforo 600 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži ceftarolinfosamil solvat acetatne kiseline hidrat što odgovara 600 mg ceftarolinfosamila.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 30 mg ceftarolinfosamila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Blijedožućkasto-bijeli do svijetložuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zinforo je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u novorođenčadi, dojenčadi, djece, adolescenata i odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva
- izvanbolnički stečene pneumonije.

Moraju se uzeti u obzir službene preporuke o primjerenosti primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučeno trajanje liječenja iznosi od 5 do 14 dana za komplicirane infekcije kože i mekog tkiva te od 5 do 7 dana za izvanbolnički stečene pneumonije.

Tablica 1. Doziranje u odraslih s normalnom bubrežnom funkcijom, klirens kreatinina (CrCL) >50 ml/min

Indikacije	Doziranje (mg/infuziji)	Trajanje infuzije (minute)/učestalost
<u>Standardna doza</u> ^a Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva Izvanbolnički stečene pneumonije	600 mg	5 – 60 ^b /svakih 12 sati
<u>Visoka doza</u> ^b Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva za koje je potvrđeno ili za koje se sumnja da su uzrokovane <i>S. aureusom</i> kod kojeg je minimalna inhibitorna		120/svakih 8 sati

koncentracija (MIK) ceftarolina = 2 mg/l ili 4 mg/l ^c		
--	--	--

^a Trajanje infuzije od 60 minuta može biti preporučljivo u bolesnika sa supranormalnim bubrežnim klirensom koji primaju standardnu dozu

^b Trajanje infuzije kraće od 60 minuta i preporuke za visoku dozu temelje se samo na farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

^c Preporučena je standardna doza za liječenje uzročnika *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina ≤ 1 mg/l.

Tablica 2 Doziranje u pedijatrijskih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, CrCL > 50 ml/min*

Indikacije	Dobna skupina	Doziranje (mg/infuziji)	Trajanje infuzije (minute)/učestalost
<u>Standardna doza^a</u>	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina, tjelesne težine ≥ 33 kg	600 mg	5 – 60 ^b /svakih 12 sati
Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva	Adolescenti u dobi od 12 godina do < 18 godina, tjelesne težine < 33 kg, i djeca u dobi od ≥ 2 godine do < 12 godina	12 mg/kg do maksimalno 400 mg	5 – 60 ^b /svakih 8 sati
	Izvanbolnički stečene pneumonije	Dojenčad u dobi od ≥ 2 mjeseca do < 2 godine	8 mg/kg
<u>Visoka doza^b</u>	Novorođenčad od rođenja do < 2 mjeseca ^b	6 mg/kg	60/svakih 8 sati
	Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva za koje je potvrđeno ili za koje se sumnja da su uzrokovane <i>S. aureusom</i> kod kojeg je MIK ceftarolina = 2 mg/l ili 4 mg/l ^c	Djeca i adolescenti u dobi od ≥ 2 godine do < 18 godina	12 mg/kg do maksimalno 600 mg
Dojenčad u dobi od ≥ 2 mjeseca do < 2 godine		10 mg/kg	120/svakih 8 sati

^a Trajanje infuzije od 60 minuta može biti preporučljivo u bolesnika sa supranormalnim bubrežnim klirensom koji primaju standardnu dozu

^b Trajanje infuzije kraće od 60 minuta, preporuke za visoku dozu i dozu za novorođenčad temelje se samo na farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

^c Preporučena je standardna doza za liječenje uzročnika *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina ≤ 1 mg/l.

* Izračunato korištenjem Schwartzove formule (u ml/min/1,73 m²) za pedijatrijske bolesnike.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doziranja u starijih bolesnika s vrijednostima klirensa kreatinina > 50 ml/min (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Ako je klirens kreatinina (CrCL) ≤ 50 ml/min, doza se mora prilagoditi prema uputi u Tablicama 3 i 4 (vidjeti dijelove 4.9 i 5.2). Preporučeno trajanje liječenja iznosi od 5 do 14 dana za komplikirane infekcije kože i mekog tkiva te od 5 do 7 dana za izvanbolnički stečene pneumonije.

Tablica 3 Doziranje u odraslih s poremećenom bubrežnom funkcijom, CrCL ≤ 50 ml/min

Indikacije	CrCL (ml/min) ^a	Doziranje (mg/infuziji)	Trajanje infuzije (minute)/učestalost
<u>Standardna doza</u>	> 30 do ≤ 50	400 mg	5 – 60°/svakih 12 sati
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
Izvanbolnički stečene pneumonije	završna faza bubrežne bolesti, uključujući hemodijalizu ^b	200 mg	
<u>Visoka doza^c</u>	> 30 do ≤ 50	400 mg	120/svakih 8 sati
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva za koje je potvrđeno ili za koje se sumnja da su uzrokovane <i>S. aureusom</i> kod kojeg je MIK ceftarolina = 2 mg/l ili 4 mg/l ^d	≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
	završna faza bubrežne bolesti, uključujući hemodijalizu ^b	200 mg	

^a Izračunato korištenjem Cockcroft-Gaultove formule za odrasle. Doza se temelji na CrCL. CrCL treba pomno pratiti i dozu prilagoditi promjenama bubrežne funkcije.

^b Ceftarolin se može ukloniti hemodijalizom. Stoga se Zinfo treba primjenjivati nakon hemodijalize, na dane hemodijalize.

^c Trajanje infuzije kraće od 60 minuta i preporuke za visoku dozu temelje se samo na farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

^d Preporučena je standardna doza za liječenje uzročnika *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina ≤ 1 mg/l.

Preporučene doze za novorođenčad, dojenčad, djecu i adolescente temelje se na farmakokinetičkom modeliranju.

Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doziranja u adolescenata u dobi od navršениh 12 do <18 godina čija je tjelesna težina <33 kg te u djece u dobi od navršene 2 do 12 godina koji imaju završnu fazu bubrežne bolesti.

Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doziranja u pedijatrijskih bolesnika <2 godine koja imaju umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega ili završnu fazu bubrežne bolesti.

Tablica 4 Doziranje u pedijatrijskih bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom, CrCL ≤ 50 ml/min

Indikacije	Dobna skupina	CrCL (ml/min) ^a	Doziranje (mg/infuziji)	Trajanje infuzije (minute)/učestalost
	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina, tjelesne težine ≥ 33 kg	> 30 do ≤ 50	400 mg	5 – 60°/svakih 12 sati
		≥ 15 do ≤ 30	300 mg	
		završna faza bubrežne bolesti, uključujući hemodijalizu ^b	200 mg	
	Adolescenti u dobi od 12 godina do < 18 godina,	> 30 do ≤ 50	8 mg/kg do maksimalno 300 mg	5 – 60°/svakih 8 sati

Indikacije	Dobna skupina	CrCL (ml/min) ^a	Doziranje (mg/infuziji)	Trajanje infuzije (minute)/učestalost
Standardna doza Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva Izvanbolnički stečene pneumonije	tjelesne težine < 33 kg, i djeca u dobi od ≥ 2 godine do < 12 godina	≥ 15 do ≤ 30	6 mg/kg do maksimalno 200 mg	
Visoka doza ^e Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva za koje je potvrđeno ili za koje se sumnja da su uzrokovane <i>S. aureus</i> kod kojeg je MIK ceftarolina = 2 mg/l ili 4 mg/l ^d	Djeca i adolescenti u dobi od ≥ 2 godine do < 18 godina	> 30 do ≤ 50	10 mg/kg do maksimalno 400 mg	120/svakih 8 sati
		≥ 15 do ≤ 30	8 mg/kg do maksimalno 300 mg	

^a Izračunato korištenjem Schwartzove formule za pedijatrijske bolesnike (u ml/min/1,73 m²). Doza se temelji na CrCL. CrCL treba pomno pratiti i dozu prilagoditi promjenama bubrežne funkcije.

^b Ceftarolin se može ukloniti hemodijalizom. Stoga se Zinforo treba primjenjivati nakon hemodijalize, na dane hemodijalize.

^c Trajanje infuzije kraće od 60 minuta i preporuke za visoku dozu temelje se samo na farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

^d Preporučena je standardna doza za liječenje uzročnika *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina ≤ 1 mg/l.

Oštećenje jetre

Ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za intravensku primjenu. Zinforo se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom 5 do 60 minuta za standardnu dozu ili 120 minuta za visoku dozu (u slučaju komplicirane infekcije kože i mekog tkiva čiji je uzročnik *S. aureus* kod kojeg je minimalna inhibitorna koncentracija ceftarolina 2 mg/l ili 4 mg/l) kod infuzijskih volumena od 50 ml, 100 ml ili 250 ml (vidjeti dio 6.6). Reakcije povezane s infuzijom (kao što je flebitis) mogu se rješavati produljenjem trajanja infuzije.

Volumeni infuzije u pedijatrijskih bolesnika razlikovat će se ovisno o tjelesnoj težini djeteta. Koncentracija otopine za infuziju tijekom pripremanja i primjene ne smije prelaziti 12 mg/ml ceftarolinfosamila.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na cefalosporinske antibiotike.

Trenutna i teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (npr. peniciline ili karbapeneme).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Moguće su ozbiljne, ponekad i smrtonosne reakcije preosjetljivosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) te akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), povezane s liječenjem beta-laktamskim antibiotocima (uključujući cefalosporine).

Bolesnici koji su preosjetljivi na cefalosporine, peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike mogu također biti preosjetljivi i na ceftarolinfosamil. Ceftarolin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika koji su imali reakcije preosjetljivosti, koje nisu bile teške, na bilo koje druge beta-laktamske antibiotike (npr. peniciline ili karbapeneme). Ako tijekom liječenja lijekom Zinfofor nastupi teška alergijska reakcija ili se pojavi teška kožna nuspojava, mora se prekinuti primjenu lijeka i poduzeti odgovarajuće mjere.

Proljev uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*

Prilikom liječenja ceftarolinfosamilom prijavljeni su kolitis izazvan antibiotikom i pseudomembranski kolitis, koji mogu imati raspon intenziteta, od blagog do opasnog po život. Stoga je važno da se u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene ceftarolinfosamila pojavi proljev uzme u obzir i ova dijagnoza (vidjeti dio 4.8). U takvim se okolnostima mora razmotriti prekid liječenja ceftarolinfosamilom te primjenu potpornih mjera zajedno s primjenom specifičnog liječenja protiv *Clostridium difficile*.

Neosjetljivi organizmi

Tijekom ili nakon liječenja lijekom Zinfofor mogu nastupiti superinfekcije.

Bolesnici s postojećim poremećajima s napadajima

Napadaji su zabilježeni u toksikološkim ispitivanjima pri razinama C_{max} ceftarolina koje su bile 7-25 puta više od razina u ljudi (vidjeti dio 5.3). Iskustvo u kliničkim ispitivanjima s ceftarolinfosamilom u bolesnika s postojećim poremećajima s napadajima je vrlo ograničeno. Stoga se Zinfofor u ovoj populaciji bolesnika mora primjenjivati uz oprez.

Serokonverzija dokazana direktnim antiglobulinskim testom (Coombsovim testom) i potencijalni rizik od hemolitičke anemije

Tijekom liječenja cefalosporinima može se razviti pozitivan nalaz direktnog antiglobulinskog testa (DAGT). Incidencija serokonverzije DAGT-a u bolesnika koji su primali ceftarolinfosamil iznosila je 11,2% u objedinjenim podacima iz pet pivotalnih ispitivanja uz primjenu svakih 12 sati (600 mg primijenjeno tijekom 60 minuta, svakih 12 sati) te 32,3% u ispitivanju na bolesnicima koji su primali ceftarolinfosamil svakih 8 sati (600 mg primijenjeno tijekom 120 minuta, svakih 8 sati). U kliničkim ispitivanjima nije bilo znakova hemolize u bolesnika koji su tijekom liječenja razvili pozitivan DAGT. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da će se pri liječenju cefalosporinima, uključujući Zinfofor, možda razviti hemolitička anemija. Mora se ispitati tu mogućnost u bolesnika koji tijekom ili nakon liječenja lijekom Zinfofor dobiju anemiju.

Ograničenja kliničkih podataka

Nema iskustva s primjenom ceftarolina u liječenju izvanbolnički stečene pneumonije u sljedećih skupina bolesnika: u imunokompromitiranih bolesnika, bolesnika s teškom sepsom/septičkim šokom, bolesnika s postojećom teškom bolešću pluća (npr. cističnom fibrozom, vidjeti dio 5.2), bolesnika u klasi rizika V prema PORT bodovnom sustavu i/ili s izvanbolnički stečenom pneumonijom koja pri

dolasku zahtijeva umjetnu ventilaciju, bolesnika s izvanbolnički stečenom pneumonijom čiji je uzročnik *S. aureus* rezistentan na meticilin te bolesnika kojima je potrebna intenzivna skrb. U liječenju takvih bolesnika savjetuje se oprez.

Nema iskustva s primjenom ceftarolina u liječenju infekcija kože i mekog tkiva u sljedećih skupina bolesnika: u imunokompromitiranih bolesnika, bolesnika s teškom sepsom/septičkim šokom, bolesnika s nekrotizirajućim fasciitisom, perirektalnim apscesom, bolesnika s opeklinama trećeg stupnja ili opsežnim opeklinama. Iskustvo u liječenju bolesnika s infekcijama dijabetičkog stopala je ograničeno. U liječenju takvih bolesnika savjetuje se oprez.

Podaci iz kliničkih ispitivanja o primjeni ceftarolina za liječenje komplicirane infekcije kože i mekog tkiva čiji je uzročnik *S. aureus* sa MIK-om > 1 mg/l su ograničeni. Preporučeno doziranje lijeka Zinforo, prikazano u Tablicama 1 do 4 za liječenje komplicirane infekcije kože i mekog tkiva čiji je uzročnik *S. aureus*, kod kojeg je MIK ceftarolina 2 ili 4 mg/l je temeljeno na farmakokinetičkom-farmakodinamičkom modeliranju i simulacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Zinforo se ne smije koristiti za liječenje komplicirane infekcije kože i mekog tkiva čiji je uzročnik *S. aureus*, kod kojeg je MIK ceftarolina >4 mg/l.

Preporučeno doziranje lijeka Zinforo, prikazano u Tablici 2 za pedijatrijske bolesnike u dobi od < 2 mjeseca, temeljeno je na farmakokinetičkom-farmakodinamičkom modeliranju i simulacijama.

Trajanje infuzije kraće od 60 minuta temelji se samo na farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija lijekova s ceftarolinfosamilom.

Očekuje se da će potencijal interakcije ceftarolina ili ceftarolinfosamila s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću enzima CYP450 biti malen s obzirom da oni nisu ni inhibitori niti induktori tih enzima *in vitro*. Ceftarolin i ceftarolinfosamil se ne metaboliziraju pomoću enzima CYP450 *in vitro*, stoga nije vjerojatno da bi istodobno primijenjeni induktori ili inhibitori CYP450 utjecali na farmakokinetiku ceftarolina.

Ceftarolin nije ni supstrat, niti inhibitor bubrežnih unosnih transportnih proteina (OCT2, OAT1 i OAT3) *in vitro*. Stoga se ne očekuju interakcije ceftarolina s lijekovima koji su supstrati ili inhibitori tih prijenosnika (npr. probenecid).

Pedijatrijska populacija

Kao i kod odraslih, očekuje se niska mogućnost interakcija u pedijatrijskoj populaciji.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ceftarolinfosamila u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama provedena u štakora i kunića ne ukazuju na štetne učinke na reproduktivnu toksičnost pri izloženostima sličnima terapijskim koncentracijama. Nakon primjene tijekom trudnoće i laktacije u štakora nije bilo učinka na okotnu težinu ni rast mladunčadi, iako su opažene manje promjene u tjelesnoj težini ploda i usporeno okoštavanje interparijetalne kosti kada se ceftarolinfosamil primjenjivao tijekom organogeneze (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Zinforo tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje antibiotikom koji ima antibakterijski profil kakav ima Zinforo.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ceftarolinfosamil ili ceftarolin u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Zinforo uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci ceftarolinfosamila na plodnost u ljudi. Ispitivanja ceftarolinfosamila u životinja ne ukazuju na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mogu se javiti nuspojave npr. omaglica i to može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave koje su se javile u $\geq 3\%$ od otprilike 3242 bolesnika liječenih lijekom Zinforo u kliničkim ispitivanjima bile su proljev, glavobolja, mučnina i svrbež, a uglavnom su bile blage ili umjerene težine. Bolest uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile-associated disease*, CDAD) i teške reakcije preosjetljivosti također se mogu pojaviti.

Veća incidencija osipa u bolesnika azijskog porijekla (vidjeti niže) i veća incidencija serokonverzije DAGT-a (vidjeti dio 4.4) zapaženi su u ispitivanju lijeka Zinforo 600 mg primjenjenog tijekom 120 minuta svakih 8 sati u odraslih bolesnika s kompliciranim infekcijama kože i mekog tkiva.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka Zinforo u promet. Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na slijedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 5 Učestalost nuspojava prema organskim sustavima na temelju kliničkih ispitivanja i iskustava nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Kolitis uzrokovan bakterijom <i>Clostridium difficile</i> (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija, leukopenija, neutropenija, * trombocitopenija, produljeno protrombinsko vrijeme (PV), produljeno aktivirano parcijalno trombotično vrijeme (aPTV), povećanje međunarodnog normaliziranog omjera (INR)	Agranulocitoza, * eozinofilija*	
Poremećaji imunološkog sustava		Osip, svrbež	Anafilaksija, preosjetljivost (npr. urtikarija, oticanje usana i lica) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)		
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica	Encefalopatija* ⁺		
Krvožilni poremećaji		Flebitis			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta					Eozinofilna pneumonija*
Poremećaji probavnog sustava		Proljevanje, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu			
Poremećaji jetre i žuči		Povišene transaminaze			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Povišene vrijednosti kreatinina u krvi		

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija, reakcije na mjestu infuzije (eritem, flebitis, bol)			
Pretrage	Pozitivan nalaz direktnog Coombsovog testa (vidjeti dio 4.4)				

* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

+ Rizik od encefalopatije veći je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u kojih doza ceftarolina nije odgovarajuće smanjena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.9).

Opis odabranih nuspojava

Teške kožne nuspojave

Prijavljene su teške kožne nuspojave (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima te akutna generalizirana egzantematозна pustuloza) uz primjenu beta-laktamskih antibiotika, uključujući cefalosporine (vidjeti dio 4.4).

Osip

Osip je opažen s čestom učestalosti i u objedinjenim ispitivanjima faze III kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva uz primjenu lijeka Zinforo svakih 12 sati (600 mg primijenjenih tijekom 60 minuta, svakih 12 sati) i u ispitivanju kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva uz primjenu svakih 8 sati (600 mg primijenjenih tijekom 120 minuta, svakih 8 sati). Međutim, učestalost osipa u podskupini azijskih bolesnika koji su primali lijek Zinforo svakih 8 sati bila je vrlo česta (18,5%).

Pedijatrijska populacija

Ocjena sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika temelji se na podacima o sigurnosti primjene iz 2 ispitivanja u kojima je lijek Zinforo primijenjen u 227 bolesnika u dobi od navršena 2 mjeseca do 17 godina, koji su imali komplicirane infekcije kože i mekog tkiva ili izvanbolnički stečenu pneumoniju. Sveukupno, sigurnosni profil u ovih 227 bolesnika bio je sličan onom zabilježenom u odrasloj populaciji.

Dodatno, ocjena sigurnosti primjene u novorođenčadi temelji se na podacima o sigurnosti primjene iz 2 ispitivanja u kojima je lijek Zinforo primijenjen u 34 bolesnika (u dobi od rođenja do manje od 60 dana starosti), od kojih su 23 bolesnika primila samo jednu dozu lijeka Zinforo. Sveukupno, štetni događaji prijavljeni u ovim ispitivanjima bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka Zinforo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Preoziranje

Ograničeni podaci u bolesnika koji su primili više doze lijeka Zinforo od preporučenih pokazuju da su nuspojave slične kao one opažene u bolesnika koji su primali preporučene doze. Preoziranje se mora liječiti sukladno standardnoj medicinskoj praksi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega može doći do relativnog preoziranja. Neurološke posljedice, uključujući encefalopatiju, zabilježene su u slučajevima u kojima su beta-laktamski antibiotici (uključujući cefalosporine) primijenjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega bez smanjenja doze (vidjeti dio 4.2).

Ceftarolin se može ukloniti hemodijalizom; tijekom razdoblja 4-satne dijalize otprilike 74% primijenjene doze se pojavilo u dijalizatu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, ostali cefalosporini i penemi, ATK oznaka: J01DI02

Djelatna tvar nakon primjene lijeka Zinforo je ceftarolin.

Mehanizam djelovanja

Ceftarolin je cefalosporinski antibiotik s *in vitro* aktivnošću protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Baktericidno djelovanje ceftarolina posredovano je vezanjem na ključne proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*, PBP). Biokemijska ispitivanja su pokazala da ceftarolin ima visoki afinitet za PBP2a meticilin-rezistentnih sojeva bakterije *Staphylococcus aureus* (MRSA) te za PBP2x penicilin neosjetljivih sojeva bakterije *Streptococcus pneumoniae* (PNSP). Kao posljedica toga, minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ceftarolina protiv ispitanog dijela tih organizama padaju unutar granica osjetljivosti (vidjeti dio "Rezistencija" u nastavku).

Rezistencija

Ceftarolin nije aktivan protiv sojeva roda *Enterobacterales* koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) iz obitelji TEM, SHV ili CTX-M, serinske karbapenemaze (kao što je KPC), metalo-beta-laktamaze klase B ili cefalosporinaze klase C (AmpC). Organizmi koji proizvode te enzime te su stoga rezistentni na ceftarolin pojavljuju se u vrlo različitim stopama od zemlje do zemlje kao i između zdravstvenih ustanova u istoj zemlji. Ako se ceftarolin uvede prije nego što budu dostupni rezultati testova osjetljivosti, moraju se uzeti u obzir lokalni podaci o riziku pojave organizama koji produciraju te enzime. Rezistencija može biti posredovana i mehanizmima bakterijske nepropusnosti ili efluks-pumpe za lijek. U jednom bakterijskom izolatu može istodobno biti prisutan jedan ili više od tih mehanizama.

Interakcija s drugim antibioticima

Ispitivanja *in vitro* nisu pokazala antagonizam između ceftarolina i drugih često korištenih antibiotika (npr. amikacina, azitromicina, aztreonama, daptomicina, levofloksacina, linezolida, meropenema, tigeciklina i vankomicina).

Granične vrijednosti testova osjetljivosti

Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST) utvrdio je sljedeće granične vrijednosti osjetljivosti:

Organizmi	Granične vrijednosti MIK-a (mg/l)	
	Osjetljiv ($\leq S$)	Rezistentan ($R >$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 ¹	2 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G	Napomena ³	Napomena ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5

1. Odnosi se na doziranje ceftarolina kod odraslih ili adolescenata (od navršenih 12 godina i 33 kg) svakih 12 sati putem jednosatne infuzije (vidjeti dio 4.2). Napomena: Ne postoje podaci iz kliničkih ispitivanja vezani za uporabu ceftarolina u liječenju izvanbolnički stečene pneumonije čiji je uzročnik *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina >1 mg/l.
2. Odnosi se na doziranje ceftarolinom kod odraslih ili adolescenata (od navršenih 12 godina i 33 kg) svakih 8 sati putem dvosatne infuzije kod liječenja komplicirane infekcije kože i mekog tkiva (vidjeti dio 4.2). *S. aureus* kod kojeg je MIK ≥ 4 mg/l je rijedak. PK-PD analize ukazuju da doziranje ceftarolina kod odraslih ili adolescenata (od navršenih 12 godina i 33 kg) svakih 8 sati putem dvosatne infuzije može liječiti komplicirane infekcije kože i mekog tkiva čiji je uzročnik *S. aureus* kod kojeg je MIK ceftarolina 4 mg/l.
3. Zaključuje se o osjetljivosti prema osjetljivosti na benzilpenicilin.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Kao i kod drugih beta-laktamskih antimikrobnih lijekova, pokazalo se da je postotak vremena iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za uzročnika infekcije tijekom intervala doziranja ($\%T > MIK$) parametar koji najbolje korelira s djelotvornošću ceftarolina.

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim je ispitivanjima dokazana djelotvornost protiv patogena popisanih pod svakom indikacijom koji su bili osjetljivi na ceftarolin *in vitro*.

Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva

Gram-pozitivni mikroorganizmi

- *Staphylococcus aureus* (uključujući sojeve rezistentne na meticilin)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- skupina *Streptococcus anginosus* (obuhvaća *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Izvanbolnički stečena pneumonija

U ispitivanja nije bio uključen niti jedan slučaj izvanbolnički stečene pneumonije čiji je uzročnik bila MRSA. Dostupni klinički podaci ne mogu potkrijepiti djelotvornost protiv sojeva *S. pneumoniae* neosjetljivih na penicilin.

Gram-pozitivni mikroorganizmi

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (samo sojevi osjetljivi na meticilin)

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Antibakterijska aktivnost protiv drugih relevantnih patogena

Nije ustanovljena klinička djelotvornost protiv sljedećih patogena, iako ispitivanja *in vitro* upućuju na to da bi oni bili osjetljivi na ceftarolin ako nema stečenih mehanizama rezistencije:

Anaerobni mikroorganizmi

Gram-pozitivni mikroorganizmi

- *Peptostreptococcus* spp.

Gram-negativni mikroorganizmi

- *Fusobacterium* spp.

Podaci iz *in vitro* ispitivanja pokazuju da sljedeće vrste nisu osjetljive na ceftarolin:

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

C_{max} i AUC ceftarolina povećavaju se približno proporcionalno s dozom unutar raspona jedne doze od 50 do 1000 mg. Nije opaženo značajnije nakupljanje ceftarolina nakon višekratnih intravenskih infuzija od 600 mg svakih 8 ili 12 sati u zdravih odraslih osoba sa $CrCL > 50$ ml/min.

Distribucija

Ceftarolin se u maloj mjeri (približno 20%) vezuje za proteine plazme i ne distribuira se u eritrocite. Medijan volumena distribucije ceftarolina u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih odraslih muškaraca nakon jedne intravenske doze od 600 mg radioaktivno označenog ceftarolinfosamila iznosio je 20,3 l, što je podjednako volumenu izvanstanične tekućine.

Biotransformacija

Ceftarolinfosamil (predlijek) se u plazmi pretvara u aktivni ceftarolin pomoću enzima fosfataze, a koncentracije predlijeka u plazmi mjerljive su prvenstveno tijekom intravenske infuzije. Dolazi do hidrolize beta-laktamskog prstena ceftarolina te nastaje mikrobiološki inaktivan metabolit otvorenog prstena, ceftarolin M-1. Srednja vrijednost omjera AUC-a ceftarolina M-1 i ceftarolina u plazmi nakon jedne intravenske infuzije ceftarolin fosamila od 600 mg u zdravih ispitanika iznosi približno 20-30%.

U pulu ljudskih jetrenih mikrosoma, metabolička je pretvorba ceftarolina bila malena, što pokazuje da se ceftarolin ne metabolizira pomoću jetrenih enzima citokroma CYP450.

Eliminacija

Ceftarolin se prvenstveno eliminira putem bubrega. Bubrežni klirens ceftarolina je približno jednak, ili nešto manji od brzine glomerularne filtracije u bubrezima, a ispitivanja prijenosnika *in vitro* pokazuju da aktivna sekrecija ne pridonosi eliminaciji ceftarolina bubrezima.

Srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije ceftarolina u zdravih odraslih osoba iznosi približno 2,5 sata.

Nakon primjene jedne intravenske doze od 600 mg radioaktivno označenog ceftarolin fosamila u zdravih odraslih muškaraca, približno 88% radioaktivnosti nađeno je u mokraći, a 6% u fecesu.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Potrebne su prilagodbe doziranja u odraslih, adolescenata i djece s $CrCL \leq 50$ ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doze u adolescenata sa završnom fazom bubrežne bolesti u dobi od navršениh 12 do <18 godina i s tjelesnom težinom <33 kg te u djece sa završnim stadijem bubrežne bolesti u dobi od navršene 2 do <12 godina. Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi <2 godine s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti.

Oštećenje jetre

Nije ustanovljena farmakokinetika ceftarolina u bolesnika s oštećenjem jetre. Budući da izgleda da ceftarolin ne podliježe značajnom jetrenom metabolizmu, ne očekuje se da će oštećenje jetre značajno utjecati na sustavni klirens ceftarolina. Stoga se ne preporučuje prilagodba doziranja u bolesnika s oštećenjem jetre.

Stariji bolesnici

Nakon primjene jedne intravenske doze od 600 mg ceftarolinfosamila, farmakokinetika ceftarolina bila je podjednaka u zdravih starijih ispitanika (≥ 65 godina) i zdravih mladih odraslih ispitanika (18-45 godina). Zabilježen je porast od 33% $AUC_{0-\infty}$ u starijih osoba, koji se uglavnom mogao pripisati dobnim uvjetovanim promjenama bubrežne funkcije. Nije potrebna prilagodba doze lijeka Zinforo u starijih bolesnika s klirensom kreatinina iznad 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Potrebne su prilagodbe doze u novorođenčadi, dojenčadi, djece i adolescenata koji imaju tjelesnu težinu <33 kg (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s cističnom fibrozom

Bolesnici s cističnom fibrozom isključeni su iz kliničkih ispitivanja izvanbolnički stečene pneumonije.

Neka izvješća o slučajevima i objavljena istraživanja upućuju na potrebu za većom dozom ceftarolinfosamila u bolesnika s cističnom fibrozom zbog mogućnosti da promijenjena farmakokinetika ceftarolina dovede do subterapijske razine. Rezultati populacijskog farmakokinetičkog ispitivanja, na temelju podataka prikupljenih iz različitih ispitivanja, sveukupno nisu pokazali značajne, klinički relevantne razlike u farmakokinetičkim parametrima ceftarolina u bolesnika s cističnom fibrozom (u dobi od 6 godina i više). Klirens ceftarolina bio je podjednak u bolesnika s cističnom fibrozom i bolesnika koji su imali izvanbolnički stečenu pneumoniju ili komplicirane infekcije kože i mekog tkiva, dok je centralni volumen distribucije ceftarolina bio sličan onome u zdravih ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bubreg je bio primarni ciljni organ za toksičnost i u majmuna i u štakora. Patohistološki nalazi uključivali su taloženje pigmenta i upalu tubularnog epitela. Promjene na bubrezima nisu bile reverzibilne, ali se njihova težina smanjila nakon 4-tjednog razdoblja oporavka.

Konvulzije su zabilježene i u štakora i u majmuna tijekom istraživanja s primjenom jedne i više doza pri relativno visokim izloženostima (≥ 7 puta većima od procijenjene razine C_{\max} ceftarolina od 600 mg dvaput na dan).

Ostali važni toksikološki nalazi opaženi u štakora i majmuna obuhvaćali su patohistološke promjene na mokraćnom mjehuru i slezeni.

Genotoksičnost

Ceftarolin fosamil i ceftarolin pokazali su se klastogenima u testu kromosomskih aberacija *in vitro*, međutim nije bilo dokaza mutagene aktivnosti u Amesovom testu, testu mišjeg limfoma ni testu nepredviđene sinteze DNK. Nadalje, mikronukleusni testovi *in vivo* u štakora i miševa bili su negativni. Nisu provedena istraživanja kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

Sveukupno, nisu opaženi štetni učinci na plodnost ni postnatalni razvoj štakora pri izloženosti do 5 puta većoj od kliničke. Kada se ceftarolin fosamil primjenjivao tijekom organogeneze, u štakora su opažene manje promjene tjelesne težine ploda i usporeno okoštavanje interparijetalne kosti pri izloženostima nižima od onih zabilježenih u kliničkoj primjeni. Međutim, kada se ceftarolin primjenjivao tijekom graviditeta i laktacije, nije bilo učinaka na težinu i rast mladunčadi. Primjena ceftarolina gravidnim ženkama kunića dovela je do povećane incidencije angulacije krila hoidne kosti fetusa, česte varijacije kostura u fetusa kunića, pri izloženostima sličnima onima u kliničkoj primjeni.

Juvenilna toksičnost

Intravenska bolus doza ceftarolinfosamila primijenjena u dojene mladunčadi štakora od 7. do 20. dana nakon rođenja bila je dobro podnošena pri izloženostima u plazmi približno 2 puta većima nego u pedijatrijskih bolesnika. Kortikalne ciste bubrega primijećene su u svim skupinama, uključujući kontrolnu skupinu na PND50. Ciste su zahvaćale mali dio bubrega i javljale se bez značajnih promjena bubrežne funkcije ili urinarnih parametara. Stoga se ovi rezultati nisu smatrali štetnima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Arginin.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Suhi prašak: 3 godine

Nakon rekonstitucije:

Rekonstituirana bočica se mora odmah razrijediti.

Nakon razrjeđivanja:

Nakon što se intravenska otopina pripremi pomoću otapala navedenih u dijelu 6.6, mora se primijeniti u roku od 6 sati od pripreme. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni u trajanju do 24 sata na temperaturi od 2 – 8°C. Kad se izvadi iz hladnjaka na sobnu temperaturu, razrijeđeni lijek se mora upotrijebiti u roku od 6 sati.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja u uporabi i uvjeti prije uporabe odgovornost su korisnika te ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se rekonstitucija/razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 20 ml (tipa 1), zatvorena gumenim (halobutilnim) čepom i aluminijskim zaštitnim prstenom s "flip-off" zatvaračem.

Lijek se isporučuje u pakiranjima od 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak se mora rekonstituirati vodom za injekcije, a dobiveni koncentrat se zatim mora odmah razrijediti. Rekonstituirana otopina je blijedožuta otopina koja ne sadrži čestice.

Kod pripreme i primjene otopine moraju se primijeniti standardne aseptičke tehnike.

Zinforo prašak se mora rekonstituirati s 20 ml sterilne vode za injekcije. Dobivena se otopina mora protresti prije nego se prebaci u infuzijsku vrećicu ili bocu koja sadrži otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%), otopinu za injekciju natrijevog klorida od 4,5 mg/ml i glukoze od 25 mg/ml (0,45% natrijevog klorida i 2,5% glukoze) ili Ringerovu otopinu s laktatom. Za pripremu infuzije može se koristiti infuzijska vreća od 250 ml, 100 ml ili 50 ml, ovisno o volumnim potrebama bolesnika. Ukupno vrijeme od početka rekonstitucije koncentrata do završetka pripreme intravenske infuzije ne smije biti dulje od 30 minuta.

Volumeni infuzije u pedijatrijskih bolesnika razlikovat će se ovisno o tjelesnoj težini djeteta. Koncentracija otopine za infuziju tijekom pripremanja i primjene ne smije prelaziti 12 mg/ml ceftarolinfosamila.

Svaka bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/785/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07/2021.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.