

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zinforo 600 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje ceftarolinum fosamilum monohydricum praeparatum odpovídající ceftarolinum fosamilum 600 mg.

Jeden mililitr roztoku po rekonstituci obsahuje ceftarolinum fosamilum 30 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bledě žlutobílý až světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zinforo je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých a dětí od 2 měsíců věku (viz body 4.4 a 5.1):

- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání (cSSTI)
- Komunitní pneumonie (CAP)

Je třeba respektovat oficiální doporučení o vhodném používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající (ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 33 kg) s clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min: viz Tabulka 1.

Tabulka 1 Dávkování pro dospělé a dospívající (ve věku od 12 let do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 33 kg) s CrCl > 50 ml/min

Infekce	Dávka	Frekvence	Doba infuze (minuty)	Doba léčby (dny)
cSSTI ^a	600 mg	Každých 12 hodin	60	5-14
CAP	600 mg	Každých 12 hodin	60	5-7

^a Na základě farmakokinetických a farmakodynamických analýz je k léčbě cSSTI vyvolaných bakteriemi *S. aureus*, pro které je MIC ceftarolinu 2 nebo 4 mg/l, doporučen dávkovací režim 600 mg každých 8 hodin za použití 2hodinové infuze. Viz body 4.4 a 5.1.

Děti ve věku od 2 měsíců do < 12 let s CrCl > 50 ml/min a dospívající ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností < 33 kg a s CrCl > 50 ml/min: viz Tabulka 2.

Doporučená doba léčby je 5-14 dnů pro cSSTI a 5-7 dnů pro CAP.

Tabulka 2 Dávky pro děti ve věku od 2 měsíců do < 12 let s CrCl > 50 ml/min a pro dospívající ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností < 33 kg s CrCl > 50 ml/min^a

Věk a tělesná hmotnost	Dávka	Frekvence	Doba infuze (minuty)
≥ 12 let až < 18 let a tělesná hmotnost < 33 kg	12 mg/kg ^b	Každých 8 hodin	60
≥ 2 roky až < 12 let	12 mg/kg ^b	Každých 8 hodin	60
≥ 2 měsíce až < 2 roky	8 mg/kg	Každých 8 hodin	60

^a Doporučené dávky se vztahují k léčbě infekce bakteriemi *S. aureus*, pro které je MIC ceftarolinu ≤ 1 mg/l

^b Dávka podávaná každých 8 hodin nesmí přesáhnout 400 mg

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů s clearance kreatininu > 50 ml/min (viz bod 5.2) není potřebné upravovat dávkování.

Porucha funkce ledvin

Dávku je třeba upravit, pokud je clearance kreatininu (CrCl) ≤ 50 ml/min, jak je uvedeno v tabulkách 3 a 4 (viz bod 5.2). Doporučená doba léčby je stejná jako pro pacienty s CrCl > 50 ml/min.

Dávkování pro děti a dospívající je založeno na farmakokinetickém (PK) modelování.

Neexistuje dostatek údajů pro úpravu dávkování u dospívajících ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností < 33 kg a pro děti ve věku od 2 do 12 let v konečném stádiu renální nemoci (ESRD).

Neexistuje dostatek údajů pro úpravu dávkování u dětí ve věku od 2 měsíců do < 2 let se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD.

Tabulka 3 Dávkování pro dospělé a dospívající (ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 33 kg) s CrCl ≤ 50 ml/min

Infekce	Clearance kreatininu ^a (ml/min)	Dávka	Frekvence ^c	Doba infuze (minuty) ^c
cSSTI a CAP	> 30 až ≤ 50	400 mg	Každých 12 hodin	60
	≥ 15 až ≤ 30	300 mg	Každých 12 hodin	60
	ESRD včetně hemodialýzy ^b	200 mg	Každých 12 hodin	60

^a Vypočteno podle Cockcroft-Gaultova vzorce

^b Přípravek Zinforo se má podat po hemodialýze v den hemodialýzy

^c Na základě farmakokinetických a farmakodynamických analýz je doporučený dávkovací režim k léčbě cSSTI vyvolaných bakteriemi *S. aureus*, pro které je MIC ceftarolinu 2 nebo 4 mg/l, uveden v tabulce podle kategorie funkce ledvin každých 8 hodin za použití 2hodinové infuze, viz body 4.4 a 5.1.

Tabulka 4 Dávkování pro děti ve věku od 2 do < 12 let s CrCl ≤ 50 ml/min a dospívající ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností < 33 kg s CrCl ≤ 50 ml/min

Clearance kreatininu ^a (ml/min)	Věk a tělesná hmotnost	Dávka ^{b,c}	Frekvence ^b	Doba infuze (minuty) ^b
> 30 až ≤ 50	≥ 12 až < 18 let a tělesná hmotnost < 33 kg	8 mg/kg ^d	Každých 8 hodin	60
	≥ 2 roky až < 12 let	8 mg/kg ^d	Každých 8 hodin	60
≥ 15 až ≤ 30	> 12 let až < 18 let a tělesná hmotnost < 33 kg	6 mg/kg ^e	Každých 8 hodin	60
	≥ 2 roky až < 12 let	6 mg/kg ^e	Každých 8 hodin	60

^a Vypočteno podle Schwartzova vzorce

^b Doporučené dávkování je vhodné k léčbě infekcí bakteriemi *S. aureus*, pro které je MIC ceftarolinu ≤ 1 mg/l

^c Dávka vypočtená podle CrCl. CrCl se má pečlivě monitorovat a dávka upravit podle změny funkce ledvin.

^d Dávka podaná každých 8 hodin nemá překročit 300 mg.

^e Dávka podaná každých 8 hodin nemá překročit 200 mg.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není potřebná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zinforo u dětí ve věku do 2 měsíců nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání. Zinforo se podává jako intravenózní infuze po dobu 60 minut nebo 120 minut pro všechny infuzní objemy (50 ml, 100 ml nebo 250 ml) (viz bod 6.6).

Objem infuze se u pediatrické populace mění podle tělesné hmotnosti dítěte. Koncentrace infuzního roztoku v průběhu přípravy a podání nemá překročit 12 mg ceftarolin-fosamilu/ml roztoků.

Pokyny k rekonstituci a ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na antibakteriální látky ze skupiny cefalosporinů.

Časná a závažná hypersenzitivita (tj. anafylaktická reakce) na jakoukoliv jinou beta-laktamovou antibakteriální látku (tj. peniciliny nebo karbapenemy).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Mohou se objevit závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce (viz body 4.3 a 4.8).

Pacienti, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu na cefalosporiny, peniciliny nebo jiné betalaktamové antibakteriální látky, mohou být hypersenzitivní i na ceftarolin-fosamil. U pacientů s anamnézou nezávažných hypersenzitivních reakcí na jakákoli jiná beta-laktamová antibiotika (např. peniciliny a karbapenemy) je třeba používat ceftarolin opatrně. Pokud se objeví závažná alergická reakce v průběhu léčby přípravkem Zinforo, je třeba podávání přípravku přerušit a podniknout vhodná opatření.

Průjem vyvolaný bakterií *Clostridium difficile*

U ceftarolin-fosamilu byly hlášeny kolitida spojená s podáváním antibiotik a pseudomembranózní kolitida a podle závažnosti mohou být mírné až život ohrožující. U pacientů, kteří mají průjem v průběhu podávání nebo po ukončení podávání ceftarolin-fosamilu, je důležité myslet i na tuto diagnózu (viz bod 4.8). V takovém případě je třeba uvažovat o přerušení podávání ceftarolin-fosamilu a zahájení podpůrné léčby spolu se specifickou léčbou bakterií *Clostridium difficile*.

Necitlivé mikroorganismy

V průběhu léčby nebo po ukončení léčby přípravkem Zinforo se může objevit superinfekce.

Pacienti s anamnézou záchvatu křečí

V toxikologických studiích s ceftarolinem při 7-25násobném překročení c_{max} u lidí byly pozorovány křeče (viz bod 5.3). Klinické zkušenosti s ceftarolin-fosamilem u pacientů s anamnézou záchvatu křečí jsou velmi omezené. U této populace pacientů je třeba při podávání přípravku Zinforo opatrnosti.

Přímý antiglobulinový test sérokonverze (Coombsův test) a potenciální riziko hemolytické anémie

V průběhu léčby cefalosporiny může dojít k vývoji pozitivního antiglobulinového testu (DAGT). V celkové analýze pěti pivotních studií byl výskyt DAGT sérokonverze u pacientů, kterým byl podáván ceftarolin-fosamil každých 12 hodin (600 mg podaných v průběhu 60 minut každých 12 hodin) 11,2 % a ve studii, kde byl ceftarolin-fosamil podáván každých 8 hodin (600 mg podávaných po dobu 120 minut každých 8 hodin) 32,3 %, (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se vyvinul pozitivní DAGT v průběhu léčby, nebyla prokázána hemolýza. Nelze však vyloučit možnost, že se v souvislosti s podáváním cefalosporinů, včetně přípravku Zinforo, objeví hemolytická anémie. Pacienti, u kterých se objeví anémie v průběhu léčby přípravkem Zinforo nebo po jejím ukončení, by měli být s ohledem na tuto možnost vyšetřeni.

Omezení klinických údajů

U následujících skupin pacientů nejsou žádné zkušenosti s podáváním ceftarolin-fosamilu k léčbě CAP: pacienti s imunodeficitem, pacienti s těžkou sepsí/septickým šokem, závažnou probíhající plicní nemocí, pacienti s rizikovou skupinou V podle PORT, a/nebo CAP vyžadující při příjmu umělou plicní ventilaci, CAP v důsledku methicilin rezistentního *S. aureus* nebo pacienti vyžadující intenzivní péči. Při léčbě těchto pacientů je třeba opatrnosti.

U následujících skupin pacientů nejsou žádné zkušenosti s podáváním ceftarolin-fosamilu k léčbě cSSTI: pacienti s imunodeficitem, pacienti s těžkou sepsí/septickým šokem, s nekrotizující fascitidou, perirektálním abscesem a pacienti s třetím stupněm popálenin a rozsáhlými popáleninami. Existují pouze omezené údaje při léčbě infekcí pacientů s diabetickou nohou. Při léčbě těchto pacientů je třeba opatrnosti.

Existují pouze omezené údaje z klinických studií o použití ceftarolinu k léčbě cSSTI vyvolaných bakteriemi *S. aureus* s MIC > 1 mg/l. Doporučené dávky přípravku Zinforo uvedené v Tabulkách 1 a 3 k léčbě cSSTI vyvolaných bakteriemi *S. aureus* s MIC 2 nebo 4 mg/l ceftarolinem, jsou založeny na farmakokinetickém a farmakodynamickém modelování a simulaci (viz body 4.2 a 5.1). Přípravek Zinforo se nemá používat k léčbě cSSTI vyvolaných kmeny bakterie *S. aureus*, pro které je MIC ceftarolinu > 4 mg/l.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S ceftarolin-fosamilem nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

Interakční potenciál ceftarolinu nebo ceftarolin-fosamilu s léčivými přípravky metabolizovanými enzymy CYP450 je pravděpodobně nízký, neboť nejsou inhibitory ani induktory enzymů CYP450 v podmínkách *in vitro*. Ceftarolin a ceftarolin-fosamil nejsou v podmínkách *in vitro* metabolizovány enzymy CYP450, a proto souběžně podávané induktory nebo inhibitory CYP450 pravděpodobně neovlivňují farmakokinetiku ceftarolinu.

Ceftarolin není substrátem ani inhibitorem renálních transportérů (OCT2, OAT1 a OAT3) v podmínkách *in vitro*. Z tohoto důvodu se nepředpokládají interakce ceftarolinu s léčivými přípravky, které jsou substráty nebo inhibitory (např. probenecid) těchto transportérů.

Pediatrická populace

Stejně jako u dospělých, je potenciál pro interakce u pediatrické populace nízký.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné údaje nebo existují pouze omezené údaje o použití ceftarolin-fosamilu u těhotných žen. Studie na zvířatech provedené u laboratorních potkanů a králíků neukazují na škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu při expozicích podobných terapeutickým koncentracím. Při podávání laboratorním potkanům v průběhu březosti a laktace nebyl zjištěn žádný vliv na porodní hmotnost nebo růst mláďat, ačkoliv byly pozorovány malé změny hmotnosti plodu a opožděná osifikace interparietální kosti, pokud byl ceftarolin-fosamil podáván v průběhu organogeneze (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření je žádoucí vyhnout se použití přípravku Zinforo v průběhu těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu antibiotikem s antibakteriálním profilem jako má Zinforo.

Kojení

Není známo, zda se ceftarolin-fosamil nebo ceftarolin vylučuje do mateřského mléka u lidí. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu/nevyužít léčbu přípravkem Zinforo s ohledem na prospěch kojení pro dítě a na prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

Účinky ceftarolin-fosamilu na fertilitu u lidí nebyly studovány. Studie na zvířatech neukazují na škodlivé účinky ceftarolin-fosamilu s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mohou se objevit nežádoucí účinky např. závratě, které mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích objevujícími se u $\geq 3\%$ z přibližně 3242 pacientů léčených přípravkem Zinforo byly průjem, bolest hlavy, nevolnost a svědění a měly obecně lehkou nebo středně těžkou závažnost. Může se objevit CDAD a závažná hypersenzitivita.

U Asiátů byl pozorovat vyšší výskyt vyrážky (viz níže) a vyšší výskyt DAGT sérokonverze ve studii dospělých pacientů s cSSTI s přípravkem Zinforo 600 mg podávaným 120 minut každých 8 hodin (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V průběhu klinického hodnocení s přípravkem Zinforo a ze zkušeností získaných po uvedení přípravku Zinforo na trh byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Kategorie frekvencí jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 5 Frekvence nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů z klinického hodnocení a z poregistračních zkušeností

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace			<i>Clostridium difficile</i> kolitida (viz bod 4.4)		

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, prodloužení protrombinového času (PT), prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT), zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR)	Agranulocytóza	Eosinofilie
Poruchy imunitního systému		Vyrážka, svědění	Anafylaxe (viz body 4.3 a 4.4), hypersenzitivita (např. kopřivka, otok rtů a obličeje) (viz body 4.3 a 4.4)		
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závratě			
Cévní poruchy		Zánět žil			
Gastrointestinální poruchy		Průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha			
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené transaminázy			
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšení kreatininu v krvi		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Horečka, reakce v místě infuze (erytém, zánět žil, bolest)			
Vyšetření	Pozitivita přímého Coombsova testu (viz bod 4.4)				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

Vyrážka byla pozorována často v celkové analýze studií fáze III u pacientů s cSSTI při podávání přípravku Zinforo každých 12 hodin (600 mg podávaných po dobu 60 minut každých 12 hodin) i ve studii u pacientů s cSSTI při podávání každých 8 hodin (600 mg podávaných po dobu 120 minut každých 8 hodin). Frekvence výskytu vyrážky v podskupině pacientů asijské rasy, kterým byl podáván přípravek Zinforo každých 8 hodin, však byla velmi častá (18,5 %).

Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti u dětí je založeno na bezpečnostních údajích získaných ve 2 klinických studiích u 227 pediatrických pacientů ve věku od 2 měsíců do 17 let s cSSTI nebo CAP, kterým byl podáván přípravek Zinforo. Souhrnný bezpečnostní profil u těchto 227 dětí byl podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Omezené údaje u pacientů, kterým byly podávány vyšší než doporučené dávky přípravku Zinforo ukazují, že nežádoucí účinky jsou podobné jako u pacientů, kterým byly podávány doporučené dávky. K relativnímu předávkování může dojít u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin. Léčba předávkování by měla být v souladu se standardy lékařské praxe.

Ceftarolin lze odstranit hemodialýzou; po 4hodinové dialýze bylo v dialyzátu nalezeno přibližně 74 % podané dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiné cefalosporiny a penemy, ATC kód: J01DI02

Léčivou látkou po podání přípravku Zinforo je ceftarolin.

Mechanismus účinku

Studie *in vitro* prokázaly, že ceftarolin má baktericidní vlastnosti a schopnost inhibovat syntézu bakteriální buněčné stěny u methicilin rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Streptococcus pneumoniae* necitlivému na penicilin (PNSP) díky afinitě k alterovaným penicilin vázajícím proteinům (PBP), které byly nalezeny u těchto organismů. Výsledkem je fakt, že minimální inhibiční koncentrace (MIC) ceftarolinu proti části těchto organismů jsou v rozmezí citlivosti (viz bod Rezistence níže).

Rezistence

Ceftarolin není účinný proti kmenům *Enterobacteriaceae* rodů TEM, SHV nebo CTX-M, které vytvářejí rozšířené spektrum beta-laktamázy (ESBL), serinové karbapenemázy (např. KPC), třídy B metalo-beta-laktamázy nebo třídy C (AmpC) cefalosporinázy. Mikroorganismy, které vytvářejí tyto enzymy a které jsou proto rezistentní na ceftarolin, se vyskytují v různých zemích a v různých zdravotnických zařízeních ve velmi variabilním rozsahu. Pokud je léčba ceftarolinem zahajována předtím, než jsou známy výsledky citlivosti, je třeba brát v úvahu místní informace o riziku výskytu mikroorganismů, které vytvářejí tyto enzymy. Rezistence může být též způsobena neprostupností bakteriální stěny nebo zprostředkována mechanismem efluxní pumpy. U jednotlivých bakteriálních izolátů se najednou může uplatňovat i několik těchto mechanismů.

Interakce s jinými antibakteriálními přípravky

Studie *in vitro* nepotvrdily žádný antagonismus mezi ceftarolinem v kombinaci s jinými běžně používanými antibakteriálními látkami (např. amikacin, azithromycin, aztreonam., daptomycin, levofloxacin, linezolid, meropenem, tigecyklin a vankomycin).

Hraniční koncentrace pro testování citlivosti

Breakpointy testování citlivosti podle Evropského výboru pro vyšetřování mikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou uvedeny níže.

Mikroorganismus	Breakpointy MIC (mg/l)	
	Citlivé ($\leq S$)	Rezistentní (R $>$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 ¹	>2 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G	Poznámka ³	Poznámka ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5	0,5

- Odkazuje na dávkování ceftarolinu u dospělých a dospívajících (od 12 let a 33 kg) každých 12 hodin podáním 1hodinové infuze (viz bod 4.2). Všimněte si, že: neexistují žádné údaje z klinických studií týkající se použití ceftarolinu k léčbě CAP vyvolaných bakteriemi *S. aureus* s MIC ceftarolinu > 1 mg/l.
- Odkazuje na dávkování ceftarolinu u dospělých a dospívajících (od 12 let a 33 kg) každých 8 hodin podáním 2hodinové infuze k léčbě cSSTI (viz bod 4.2). *S. aureus* s MIC ceftarolinu ≥ 4 mg/l jsou vzácné. PK/PD analýzy naznačují, že dávkování ceftarolinu u dospělých nebo dospívajících (od 12 let a 33 kg) každých 8 hodin podáním 2hodinové infuze může léčit cSSTI vyvolané bakteriemi *S. aureus*, u kterých je MIC ceftarolinu 4 mg/l.
- Na podkladě citlivosti k benzylpenicilinu

Farmakodynamické/farmakokinetické vztahy

Podobně jako u jiných beta-laktamových antimikrobiálních látek je podíl času nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) infekčního agens v rámci dávkového intervalu (% T $>$ MIC) parametrem, který nejlépe koreluje s účinností ceftarolinu.

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

V klinických studiích byla prokázána účinnost proti patogenům uvedeným u každé indikace, které byly citlivé na ceftarolin v podmínkách *in vitro*.

Komplikované infekce kůže a měkkých tkání

Grampozitivní mikroorganismy

- *Staphylococcus aureus* (včetně kmenů rezistentních na methicilin)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* spp. (zahrnuje *S. anginosus*, *S. intermedius* a *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gramnegativní mikroorganismy

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

Komunitní pneumonie

Do studií nebyly zařazeny žádné případy CAP v důsledku MRSA. Dostupné klinické údaje nepodporují účinnost proti kmenům *S. pneumoniae* necitlivým na penicilin.

Grampozitivní mikroorganismy

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (pouze kmeny citlivé na methicilin)

Gramnegativní mikroorganismy

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

Antibakteriální aktivita proti dalším relevantním patogenům

Klinická účinnost nebyla stanovena proti následujícím patogenům, ačkoliv výsledky vyšetření *in vitro* naznačují, že mohou být citlivé na ceftarolin za předpokladu, že nezískají rezistenci jiným mechanismem:

Anaerobní mikroorganismy

Grampozitivní mikroorganismy

- *Peptostreptococcus* spp.

Gramnegativní mikroorganismy

- *Fusobacterium* spp.

In vitro údaje indikují, že následující druhy nejsou citlivé na ceftarolin:

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zinforo u pediatrické populace ve věku od narození do 2 měsíců (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podání jednotlivé dávky v rozmezí 50 až 1000 mg se c_{max} a AUC ceftarolinu zvyšuje přibližně proporcionalně s dávkou. Po podání opakovaných intavenózních dávek 600 mg jako infuze každých 8 nebo 12 hodin zdravým dospělým s $CrCl > 50$ ml/min nebyla pozorována významná kumulace ceftarolinu.

Distribuce

Vazba ceftarolinu na plazmatické bílkoviny je nízká (přibližně 20%) a ceftarolin není distribuován do erytrocytů. Střední distribuční objem ceftarolinu v ustáleném stavu u zdravých dospělých mužů po

podání jednotlivé intravenózní dávky 600 mg radioaktivně značeného ceftarolin-fosamilu je 20,3 l, hodnota podobná objemu extracelulární tekutiny.

Biotransformace

Ceftarolin-fosamil (proléčivo) je konvertován na aktivní ceftarolin plazmatickými fosfatázami a koncentrace proléčiva jsou v plazmě měřitelné především v průběhu intravenózní infuze. Dochází k hydrolýze beta laktamového kruhu ceftarolinu za tvorby mikrobiologicky neaktivního metabolitu s otevřeným kruhem, ceftarolin M-1. Průměrný plazmatický poměr AUC ceftarolin M-1 k ceftarolinu po podání jednotlivé dávky 600 mg formou intravenózní infuze ceftarolin-fosamilu zdravým jedincům je přibližně 20-30 %.

V celkové frakci lidských jaterních mikrosomů je přeměna ceftarolinu nízká, což ukazuje na to, že ceftarolin není metabolizován jaterními enzymy CYP450.

Eliminace

Ceftarolin je přednostně vylučován ledvinami. Renální clearance ceftarolinu je přibližně stejná nebo mírně nižší než glomerulární filtrační rychlost ledvin a studie transportérů *in vitro* ukazují, že aktivní sekrece nepřispívá k renální eliminaci ceftarolinu.

Průměrný terminální poločas eliminace ceftarolinu u zdravých dospělých je přibližně 2,5 hodiny.

Po podání jednotlivé intravenózní dávky 600 mg radioaktivně značeného ceftarolin-fosamilu zdravým dospělým mužům se přibližně 88 % radioaktivity objevilo v moči a 6 % ve stolici.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U dospělých, dospívajících a dětí s $\text{CrCl} \leq 50$ ml/min je nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Neexistuje dostatek údajů pro úpravu dávkování u dospívajících s ESRD ve věku 12 až < 18 let a s tělesnou hmotností < 33 kg a u dětí s ESRD ve věku od 2 do < 12 let. Není dostatek údajů pro úpravu dávkování u dětí ve věku < 2 let se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika ceftarolinu u pacientů s hepatálním poškozením nebyla stanovena. Vzhledem k tomu, že ceftarolin nepodléhá významnému metabolismu v játrech, nepředpokládá se, že by systémová clearance ceftarolinu byla významně ovlivněna poškozením jater. Z tohoto důvodu se nedoporučuje úprava dávkování u pacientů s hepatálním poškozením.

Starší pacienti

Po podání jednotlivé intravenózní dávky 600 mg ceftarolin-fosamilu je farmakokinetika ceftarolinu podobná u zdravých starších jedinců (≥ 65 let) a zdravých mladých dospělých (18-45 let). Hodnota $\text{AUC}_{0-\infty}$ byla u starších jedinců o 33 % vyšší, což je závislé především na změnách funkce ledvin v závislosti na věku. Úprava dávky přípravku Zinforo u starších pacientů není nutná, pokud je clearance kreatininu vyšší než 50 ml/min.

Pediatrická populace

U dětí ve věku od 2 měsíců do 12 let a u dospívajících ve věku od 12 do 18 let s tělesnou hmotností < 33 kg je nutná úprava dávkování (viz bod 4.2). Bezpečnost a účinnost přípravku Zinforo u dětí ve věku < 2 měsíců nebyla stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ledviny byly primárním cílovým orgánem toxicity jak u opic, tak u laboratorních potkanů. Histopatologické nálezy zahrnovaly depozici pigmentu a zánět epitelu tubulů. Renální změny nebyly reverzibilní, ale po 4 týdnech bez podávání léčiva došlo ke snížení závažnosti.

V průběhu jednodávkových studií i ve studiích s opakovaným podáním dávky byly u laboratorních potkanů i opic pozorovány křeče při relativně vysokých expozicích (≥ 7 násobek odhadované hodnoty C_{max} ceftarolinu po podání 600 mg dvakrát denně).

Další důležité toxikologické nálezy u laboratorních potkanů a opic zahrnují histopatologické změny močového měchýře a sleziny.

Genotoxicita

Ceftarolin-fosamil a ceftarolin mají klastogenní účinky v testu na chromozomové aberace *in vitro*, mutagenní aktivita však nebyla prokázána v Amesově testu, testu s myším lymfomem a testu neplánované syntézy DNA. Micronucleus test *in vivo* u laboratorních potkanů a myši byl negativní. Hodnocení kancerogenního potenciálu nebylo provedeno.

Reprodukční toxicita

U laboratorních potkanů nebyly obecně pozorovány žádné nežádoucí účinky na plodnost nebo postnatální vývoj v dávkách až 5násobně převyšujících pozorované expozice v klinické praxi. U laboratorních potkanů byly pozorovány menší změny hmotnosti plodu a opožděná osifikace interparietální kosti, pokud byl ceftarolin podáván v průběhu organogeneze při expozicích nižších než pozorovaných v klinické praxi. Pokud byl ceftarolin podáván po celou dobu březosti a laktace, nebyl pozorován žádný vliv na porodní hmotnost mláďat nebo růst. Podávání ceftarolinu březím králíků vedlo ke zvýšenému výskytu zakřivení křídel jazyky (angulated hyoid alae), časté skeletální změně u plodů králíků, při expozicích podobných expozicím v klinické praxi.

Toxicita pro mláďata

Intravenózní bolus ceftarolin-fosamilu podávaný kojenným laboratorním potkanům od 7. do 20. dne po narození byl dobře tolerován při dosahovaných plazmatických koncentracích 2krát vyšších než jsou koncentrace u pediatrických pacientů. Ve všech skupinách, včetně kontrol, byly pozorovány padesátý den po narození (PND50) ledvinové cysty v korové části ledvin. Tyto cysty postihovaly malou část ledvin a neměly za následek významnou změnu funkce ledvin nebo parametrů močení. Z tohoto důvodu se tyto nálezy nepovažují za škodlivé.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Suchý prášek: 3 roky

Po rekonstituci:

Injekční lahvičky se po rekonstituci musí naředit okamžitě.

Po naředění:

Jakmile je intravenózní roztok připraven za použití roztoků k naředění uvedených v bodě 6.6, musí se podat v průběhu 6 hodin od přípravy. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu až 24 hodin při 2-8 °C. Léčivý přípravek se musí použít v průběhu 6 hodin, jakmile je roztok vyjmut z chladničky do místnosti s pokojovou teplotou.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml skleněná injekční lahvička (typ 1) uzavřená pryžovou (halobutylovou) zátkou a hliníkovým uzávěrem se zaklapávacím víčkem.

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 10 lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek se musí rekonstituovat vodou na injekce a vzniklý koncentrát se před použitím ihned naředí. Rekonstituovaný roztok je bledě žlutý a neobsahuje žádné částice.

Pro přípravu roztoku a podání se musí používat standardní aseptické techniky.

Zinforo prášek se musí rekonstituovat 20 ml sterilní vody na injekci. Vzniklý roztok se musí protřepat předtím než se přenese do infuzního vaku nebo láhve obsahující buď roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekci, roztok glukosy 50 mg/ml (5%) na injekci, roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml a glukosy 25 mg/ml na injekci (0,45% chlorid sodný a 2,5% glukosa) nebo Ringerův roztok s laktátem. K přípravě infuze se může použít 250 ml, 100 ml nebo 50 ml infuzní vak v závislosti na objemových potřebách pacienta. Celkový časový interval mezi započítáním rekonstituce a ukončením přípravy intravenózní infuze nemá překročit 30 minut.

Infuzní objemy u pediatrických pacientů budou kolísat podle tělesné hmotnosti dítěte. Koncentrace infuzního roztoku v průběhu přípravy a podání nesmí překročit 12 mg ceftarolin-fosamilu/ml roztoku.

Injekční lahvička je určena pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/785/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. srpna 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. dubna 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.emea.europa.eu/>