

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zinforo 600 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει επιδιαλυτωμένη μονοϋδρική οξεική φοσαμλική κεφταρολίνη, ισοδύναμη με 600 mg φοσαμλικής κεφταρολίνης.

Μετά την ανασύσταση, 1 mL διαλύματος περιέχει 30 mg φοσαμλικής κεφταρολίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Κόνις χρώματος ελαφρώς υποκίτρινου έως ανοικτού κίτρινου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zinforo ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε νεογνά, βρέφη, παιδιά, εφήβους και ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI)
- Πνευμονία από την κοινότητα (CAP)

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι συνιστώμενες διάρκειες θεραπείας είναι 5–14 ημέρες για τις cSSTI και 5–7 ημέρες για την CAP.

Πίνακας 1 Δοσολογία σε ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 mL/min

Ενδείξεις	Δοσολογία (mg/έγχυση)	Χρόνος έγχυσης (λεπτά)/Συχνότητα
<u>Τυπική δόση^α</u> Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI)	600 mg	5–60 ^β /κάθε 12 ώρες
Πνευμονία από την κοινότητα (CAP)		120/κάθε 8 ώρες
<u>Υψηλή δόση^β</u> cSSTI που έχει επιβεβαιωθεί ή πιθανολογείται ότι		

οφείλεται σε <i>S. aureus</i> με MIC κεφταρολίνης = 2 mg/L ή 4 mg/L ^γ		
--	--	--

^α Για ασθενείς με άνω του φυσιολογικού νεφρική κάθαρση που λαμβάνουν την τυπική δόση, ενδέχεται να είναι προτιμότερος χρόνος έγχυσης των 60 λεπτών.

^β Οι χρόνοι έγχυσης κάτω των 60 λεπτών και οι συστάσεις υψηλής δόσης βασίζονται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις μόνο. Βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.

^γ Για τη θεραπεία του *S. aureus* για τον οποίο η MIC της κεφταρολίνης είναι ≤ 1 mg/L, συνιστάται η τυπική δόση.

Πίνακας 2 Δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 mL/min*

Ενδείξεις	Ηλικιακή ομάδα	Δοσολογία (mg/έγχυση)	Χρόνος έγχυσης (λεπτά)/Συχνότητα
Τυπική δόση ^α	Έφηβοι ηλικίας από 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος ≥ 33 kg	600 mg	5–60 ^β /κάθε 12 ώρες
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI)	Έφηβοι ηλικίας από 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος < 33 kg και παιδιά ≥ 2 ετών έως < 12 ετών	12 mg/kg έως μέγιστη δόση 400 mg	5–60 ^β /κάθε 8 ώρες
Πνευμονία από την κοινότητα (CAP)	Βρέφη ≥ 2 μηνών έως < 2 ετών	8 mg/kg	5–60 ^β /κάθε 8 ώρες
	Νεογνά από τη γέννηση έως < 2 μηνών ^β	6 mg/kg	60/κάθε 8 ώρες
Υψηλή δόση ^β cSSTI που έχει επιβεβαιωθεί ή πιθανολογείται ότι οφείλεται σε <i>S. aureus</i> με MIC κεφταρολίνης = 2 mg/L ή 4 mg/L ^γ	Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από ≥ 2 ετών έως < 18 ετών	12 mg/kg έως μέγιστη δόση 600 mg	120/κάθε 8 ώρες
	Βρέφη ≥ 2 μηνών έως < 2 ετών	10 mg/kg	120/κάθε 8 ώρες

^α Για ασθενείς με άνω του φυσιολογικού νεφρική κάθαρση που λαμβάνουν την τυπική δόση, ενδέχεται να είναι προτιμότερος χρόνος έγχυσης των 60 λεπτών.

^β Οι χρόνοι έγχυσης κάτω των 60 λεπτών, οι συστάσεις για νεογνά και οι συστάσεις υψηλής δόσης βασίζονται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις μόνο. Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1.

^γ Για τη θεραπεία του *S. aureus* για τον οποίο η MIC της κεφταρολίνης είναι ≤ 1 mg/L, συνιστάται η τυπική δόση.

* Υπολογισμένη με βάση τον τύπο Schwartz (σε mL/min/1,73 m²) για παιδιατρικούς ασθενείς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για τους ηλικιωμένους ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης > 50 mL/min (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Όταν η κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) είναι ≤ 50 mL/min, απαιτείται προσαρμογή της δόσης, όπως υποδεικνύεται στους Πίνακες 3 και 4 (βλ. παραγράφους 4.9 και 5.2). Οι συνιστώμενες διάρκειες θεραπειάς είναι 5–14 ημέρες για τις cSSTI και 5–7 ημέρες για την CAP.

Πίνακας 3 Δοσολογία σε ενήλικες με νεφρική δυσλειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) ≤ 50 mL/min

Ενδείξεις	Κάθαρση κρεατινίνης (mL/min) ^α	Δοσολογία (mg/έγχυση)	Χρόνος έγχυσης (λεπτά)/Συχνότητα
Τυπική δόση	> 30 έως ≤ 50	400 mg	5–60%/κάθε 12 ώρες
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI)	≥ 15 έως ≤ 30	300 mg	
Πνευμονία από την κοινότητα (CAP)	ESRD, περιλαμβανομένης της αιμοδιύλισης ^β	200 mg	
Υψηλή δόση ^γ	> 30 έως ≤ 50	400 mg	120/κάθε 8 ώρες
cSSTI που έχει επιβεβαιωθεί ή πιθανολογείται ότι οφείλεται σε <i>S. aureus</i> με MIC κεφταρολίνης = 2 mg/L ή 4 mg/L ^δ	≥ 15 έως ≤ 30	300 mg	
	ESRD, περιλαμβανομένης της αιμοδιύλισης ^β	200 mg	

^α Υπολογισμένη με βάση τον τύπο Cockcroft-Gault για ενήλικες. Η δόση βασίζεται στην CrCL. Η CrCL πρέπει να παρακολουθείται στενά και η δόση να προσαρμόζεται σύμφωνα με τη μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας.

^β Η κεφταρολίνη αφαιρείται με την αιμοδιύλιση. Συνεπώς, το Zinforo πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοδιύλιση στις ημέρες της αιμοδιύλισης.

^γ Οι χρόνοι έγχυσης κάτω των 60 λεπτών και οι συστάσεις υψηλής δόσης βασίζονται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις μόνο. Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1.

^δ Για τη θεραπεία του *S. aureus* για τον οποίο η MIC της κεφταρολίνης είναι ≤ 1 mg/L, συνιστάται η τυπική δόση.

Οι δοσολογικές συστάσεις για νεογνά, βρέφη και παιδιά και εφήβους βασίζονται σε φαρμακοκινητικά (PK) μοντέλα.

Δεν διατίθενται επαρκείς πληροφορίες για να συστηθούν προσαρμογές στη δοσολογία σε εφήβους ηλικίας από 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος < 33 kg και σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 12 ετών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD).

Δεν διατίθενται επαρκείς πληροφορίες για να συστηθούν προσαρμογές στη δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς < 2 ετών με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή ESRD.

Πίνακας 4 Δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) ≤ 50 mL/min

Ενδείξεις	Ηλικιακή ομάδα	Κάθαρση κρεατινίνης (mL/min) ^a	Δοσολογία (mg/έγχυση)	Χρόνος έγχυσης (λεπτά)/Συχνότητα
Τυπική δόση	Έφηβοι ηλικίας από 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος ≥ 33 kg	> 30 έως ≤ 50	400 mg	5–60%/κάθε 12 ώρες
		≥ 15 έως ≤ 30	300 mg	
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών (cSSTI)	Έφηβοι ηλικίας από 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος < 33 kg και παιδιά ≥ 2 ετών έως < 12 ετών	ESRD, περιλαμβανομένης της αιμοδιύλισης ^β	200 mg	5–60%/κάθε 8 ώρες
		> 30 έως ≤ 50	8 mg/kg έως μέγιστη δόση 300 mg	
Πνευμονία από την κοινότητα (CAP)	Έφηβοι ηλικίας από 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος < 33 kg και παιδιά ≥ 2 ετών έως < 12 ετών	≥ 15 έως ≤ 30	6 mg/kg έως μέγιστη δόση 200 mg	5–60%/κάθε 8 ώρες
		> 30 έως ≤ 50	8 mg/kg έως μέγιστη δόση 400 mg	
Υψηλή δόση ^γ	Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από ≥ 2 ετών έως < 18 ετών	> 30 έως ≤ 50	10 mg/kg έως μέγιστη δόση 400 mg	120/κάθε 8 ώρες
		≥ 15 έως ≤ 30	8 mg/kg έως μέγιστη δόση 300 mg	

^a Υπολογισμένη με βάση τον τύπο Schwartz για παιδιατρικούς ασθενείς (σε mL/min/1,73 m²). Η δόση βασίζεται στην CrCL. Η CrCL πρέπει να παρακολουθείται στενά και η δόση να προσαρμόζεται σύμφωνα με τη μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας.

^β Η κεφταρολίνη αφαιρείται με την αιμοδιύλιση. Συνεπώς, το Zinforo πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοδιύλιση στις ημέρες της αιμοδιύλισης.

^γ Οι χρόνοι έγχυσης κάτω των 60 λεπτών και οι συστάσεις υψηλής δόσης βασίζονται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις μόνο. Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1.

^δ Για τη θεραπεία του *S. aureus* για τον οποίο η MIC της κεφταρολίνης είναι ≤ 1 mg/L, συνιστάται η τυπική δόση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δε θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση. Το Zinforo χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 5 έως 60 λεπτών για την τυπική δόση ή 120 λεπτών για την υψηλή δόση (για cSSTI που οφείλεται σε *S. aureus* με MIC κεφταρολίνης 2 ή 4 mg/L) σε όγκους έγχυσης των 50 mL, 100 mL ή 250 mL (βλ. παράγραφο 6.6). Είναι δυνατή η αντιμετώπιση αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (όπως η φλεβίτιδα) με την παράταση της διάρκειας της έγχυσης.

Οι όγκοι έγχυσης για παιδιατρικούς ασθενείς θα ποικίλουν ανάλογα με το βάρος του παιδιού. Η συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και της χορήγησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 12 mg/mL φουσαμιλικής κεφταρολίνης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στην κατηγορία αντιμικροβιακών παραγόντων των κεφαλοσπορινών. Άμεση και σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση) σε οποιοδήποτε άλλο αντιμικροβιακό παράγοντα τύπου β-λακτάμης (π.χ. πενικιλίνες ή καρβαπενέμες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Είναι πιθανή η εμφάνιση σοβαρών και περιστασιακά θανατηφόρων αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) και της οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) που σχετίζονται με τη θεραπεία με β-λακταμικά αντιβιοτικά (συμπεριλαμβανομένων των κεφαλοσπορινών).

Οι ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες, τις πενικιλίνες ή άλλα αντιμικροβιακά β-λακτάμης μπορεί να έχουν υπερευαισθησία και στη φουσαμική κεφταρολίνη. Η κεφταρολίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μη σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε οποιοδήποτε άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά (π.χ. πενικιλίνες ή καρβαπενέμες). Εάν εμφανισθεί σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή SCAR κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zinforo, η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακοπεί και να ληφθούν κατάλληλα μέτρα.

Διάρροια συσχετιζόμενη με το *Clostridium difficile*

Κολίτιδα και ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα οφειλόμενες σε αντιμικροβιακά έχουν αναφερθεί με τη φουσαμική κεφταρολίνη, με βαρύτητα που μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η ανωτέρω διάγνωση σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση της φουσαμικής κεφταρολίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Στην περίπτωση αυτή, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με φουσαμική κεφταρολίνη και η χρήση υποστηρικτικών μέτρων σε συνδυασμό με τη χορήγηση ειδικής θεραπείας για το *Clostridium difficile*.

Μη ευαίσθητοι οργανισμοί

Μπορεί να εμφανισθούν επιλομώξεις κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Zinforo.

Ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές σπασμών

Έχουν εμφανιστεί σπασμοί κατά τη διάρκεια τοξικολογικών μελετών σε επίπεδα 7-25 φορές της C_{max} της κεφταρολίνης στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Η εμπειρία από τις κλινικές μελέτες με τη φουσαμική κεφταρολίνη σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό σπασμών είναι πολύ περιορισμένη. Ως εκ τούτου, το Zinforo πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στον εν λόγω πληθυσμό ασθενών.

Ορομετατροπή στην άμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (δοκιμασία Coombs) και ενδεχόμενος κίνδυνος αιμολυτικής αναιμίας

Ανάπτυξη θετικής άμεσης δοκιμασίας αντισφαιρίνης (DAGT) μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κεφαλοσπορίνες. Η συχνότητα ορομετατροπής στην DAGT σε ασθενείς που έλαβαν φουσαμική κεφταρολίνη ήταν 11,2% στα συγκεντρωτικά δεδομένα των πέντε βασικών μελετών με χορήγηση κάθε 12 ώρες (600 mg χορηγούμενα επί 60 λεπτά κάθε 12 ώρες) και 32,3% σε μελέτη ασθενών που έλαβαν φουσαμική κεφταρολίνη κάθε 8 ώρες (600 mg χορηγούμενα επί 120 λεπτά κάθε 8 ώρες), (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες δεν υπήρξαν ενδείξεις αιμόλυσης σε ασθενείς που ανέπτυξαν θετική DAGT κατά τη θεραπεία. Ωστόσο, δε μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα εμφάνισης αιμολυτικής αναιμίας σχετιζόμενης με τη θεραπεία κεφαλοσπορινών, περιλαμβανομένου

του Zinforo. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αναιμία κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Zinforo πρέπει να εξεταστούν για την πιθανότητα αυτή.

Περιορισμοί των κλινικών δεδομένων

Δεν υπάρχει εμπειρία με την κεφταρολίνη στη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα στις ακόλουθες ομάδες ασθενών: τους ανοσοκατεσταλμένους, τους ασθενείς με σοβαρή σηψαιμία/σηπτική καταπληξία, σοβαρή υποκείμενη νόσο των πνευμόνων (π.χ κυστική ίνωση, βλ. παράγραφο 5.2), τους ασθενείς που υπάγονται στην Κατηγορία Κινδύνου V βάσει του δείκτη βαρύτητας πνευμονίας (PORT Risk Class V), και/ή πνευμονία από την κοινότητα που χρήζει υποστήριξης με μηχανικό αερισμό κατά την προσέλευση του ασθενούς, πνευμονία από την κοινότητα οφειλόμενη σε ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *S. aureus* ή ασθενείς που απαιτούν εντατική φροντίδα. Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία των εν λόγω ασθενών.

Δεν υπάρχει εμπειρία με την κεφταρολίνη στη θεραπεία των επιπλεγμένων λοιμώξεων των μαλακών μορίων στις ακόλουθες ομάδες ασθενών: τους ανοσοκατεσταλμένους, ασθενείς με σοβαρή σηψαιμία/σηπτική καταπληξία, νεκρωτική περιτονίτιδα, περιορθικό απόστημα και ασθενείς με τρίτου βαθμού και εκτεταμένα εγκαύματα. Η εμπειρία σχετικά με την αντιμετώπιση ασθενών με λοιμώξεις διαβητικού ποδιού είναι περιορισμένη. Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία των εν λόγω ασθενών.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών σχετικά με τη χρήση της κεφταρολίνης για τη θεραπεία cSSTI οφειλόμενων σε *S. aureus* με MIC > 1 mg/L. Οι συνιστώμενες δόσεις του Zinforo που παρουσιάζονται στους Πίνακες 1 έως 4 για τη θεραπεία των cSSTI οφειλόμενων σε *S. aureus* με MIC κεφταρολίνης 2 ή 4 mg/L βασίζονται σε φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση και προσομοίωση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1). Το Zinforo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των cSSTI οφειλόμενων σε *S. aureus* για τους οποίους η MIC της κεφταρολίνης είναι > 4 mg/L.

Η συνιστώμενη δοσολογία του Zinforo που παρουσιάζεται στον Πίνακα 2 για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 2 μηνών βασίζεται σε φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση και προσομοίωση.

Οι χρόνοι έγχυσης κάτω των 60 λεπτών βασίζονται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις μόνο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με τη φουσαμική κεφταρολίνη.

Το δυναμικό αλληλεπίδρασης της κεφταρολίνης ή της φουσαμικής κεφταρολίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP450, αναμένεται να είναι χαμηλό, δεδομένου ότι δεν αποτελούν αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του κυτοχρώματος CYP450 *in vitro*. Η κεφταρολίνη ή η φουσαμική κεφταρολίνη δε μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP450 *in vitro*, ως εκ τούτου, η συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων του CYP450 δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της κεφταρολίνης.

Η κεφταρολίνη δεν αποτελεί ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέα των μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης (OCT2, OAT1, και OAT3) *in vitro*. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις της κεφταρολίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα ή αναστολείς (π.χ. προβενεσίδη) των εν λόγω μεταφορέων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Όπως και με τους ενήλικες, η πιθανότητα αλληλεπίδρασης αναμένεται να είναι μικρή στον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δε διατίθεται ή είναι περιορισμένο το πλήθος των δεδομένων σχετικά με τη χρήση της φουσαμιλικής κεφταρολίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα, που πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και κονίκλους, δεν έδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στην αναπαραγωγική τοξικότητα σε εκθέσεις παρόμοιες με τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Μετά από χορήγηση κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού σε επίμυες, δεν υπήρξε επίδραση στο βάρος γέννησης ή την ανάπτυξη των κουταβιών, παρόλο που παρατηρήθηκαν μικρές μεταβολές στο βάρος των εμβρύων και παρατηρήθηκε καθυστερημένη οστεοποίηση του μεσοβρεγματικού οστού όταν η φουσαμιλική κεφταρολίνη χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της οστεογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Zinforo κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με έναν αντιμικροβιακό παράγοντα με το αντιμικροβιακό προφίλ του Zinforo.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η φουσαμιλική κεφταρολίνη ή η κεφταρολίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασίζεται η διακοπή του θηλασμού ή η διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με Zinforo αφού ληφθεί υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις της φουσαμιλικής κεφταρολίνης στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχουν μελετηθεί. Μελέτες σε ζώα με τη φουσαμιλική κεφταρολίνη δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. ζάλη, μπορεί να εμφανιστούν και αυτό ενδέχεται να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που ανέκυψαν σε $\geq 3\%$ των περίπου 3.242 ασθενών υπό θεραπεία με Zinforo σε κλινικές μελέτες, ήταν διάρροια, κεφαλαλγία, ναυτία και κνησμός και ήταν γενικά ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν διάρροια σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* (CDAD) και σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Σε μια μελέτη ενηλίκων ασθενών με cSSTI που διεξήχθη με Zinforo 600 mg χορηγούμενο σε διάστημα 120 λεπτών κάθε 8 ώρες, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εξανθήματος σε Ασιάτες ασθενείς (βλ. παρακάτω) και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης DAGT ορομετατροπής (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ακολουθούν έχουν ταυτοποιηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία με το Zinforo. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και τη συχνότητα εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας προκύπτουν σύμφωνα με τις ακόλουθες συνθήκες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 5 Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία οργανικού συστήματος από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Κολίτιδα από <i>Clostridium difficile</i> (βλ. παράγραφο 4.4)		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία,* θρομβοπενία, παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης (PT), παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), αυξημένη διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (INR)	Ακοκκιοκυτταραιμία,* ηωσινοφιλία*	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Εξάνθημα, κνησμός	Αναφυλαξία, υπερευαισθησία (π.χ. κνίδωση, οίδημα των χειλέων και του προσώπου) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη	Εγκεφαλοπάθεια* ⁺		
Αγγειακές διαταραχές		Φλεβίτιδα			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου					Ηωσινοφιλική πνευμονία*
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένες τρανσαμινάσες			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Αυξημένη κρεατινίνη αίματος		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία, αντιδράσεις στη θέση της έγχυσης (ερύθημα, φλεβίτιδα, άλγος)			
Παρακλινικές εξετάσεις	Θετική Άμεση Δοκιμασία Coombs (βλ. παράγραφο 4.4)				

* Ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου (Adverse Drug Reaction, ADR) που αναγνωρίστηκε μετά την κυκλοφορία.

+ Ο κίνδυνος εγκεφαλοπάθειας είναι υψηλότερος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στους οποίους η δόση κεφαρολίνης δεν έχει μειωθεί κατάλληλα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.9).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Έχουν αναφερθεί SCARs (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση) σχετιζόμενα με β-λακταμικά αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων των κεφαλοσπορινών (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάνθημα

Παρατηρήθηκε εξάνθημα με συχνότητα συχνή τόσο στα συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών Φάσης III σε cSSTI με χορήγηση Zinforo κάθε 12 ώρες (600 mg χορηγούμενα επί 60 λεπτά κάθε 12 ώρες) όσο και στη μελέτη σε cSSTI με χορήγηση κάθε 8 ώρες (600 mg χορηγούμενα επί 120 λεπτά κάθε 8 ώρες). Ωστόσο, η συχνότητα του εξανθήματος στην υποομάδα των Ασιατών ασθενών που έλαβαν Zinforo κάθε 8 ώρες ήταν πολύ συχνή (18,5%).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από 2 δοκιμές στις οποίες 227 ασθενείς ηλικίας από 2 μηνών έως 17 ετών με επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI) ή πνευμονία από την κοινότητα (CAP) έλαβαν Zinforo. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους 227 ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό.

Επιπρόσθετα, η αξιολόγηση της ασφάλειας σε νεογνά βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από 2 δοκιμές στις οποίες 34 ασθενείς (ηλικιακό εύρος από τη γέννηση έως μικρότερο των 60 ημερών) έλαβαν Zinforo. 23 από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν μόνο μία εφάπαξ δόση Zinforo. Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν σε συμφωνία με το γνώριμο προφίλ ασφάλειας του Zinforo.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες των συνιστώμενων δόσεις Zinforo δείχνουν ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν τις συνιστώμενες δοσολογίες. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας πρέπει να ακολουθεί τη συνήθη ιατρική πρακτική.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σχετική υπερδοσολογία θα μπορούσε να εμφανιστεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.. Νευρολογικές επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας, έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις όπου έχουν χορηγηθεί βήτα-λακταμικά αντιβιοτικά (συμπεριλαμβανομένων των κεφαλοσπορινών) σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία χωρίς μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η κεφταρολίνη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση: εντός διαστήματος αιμοδιύλισης 4 ωρών, κατά προσέγγιση 74% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στο διάλυμα της αιμοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμικροβιακοί παράγοντες για συστηματική χρήση, λοιπές κεφαλοσπορίνες και πενέμες, κωδικός ATC: J01DI02

Η δραστική ουσία μετά τη χορήγηση του Zinforo είναι η κεφταρολίνη.

Μηχανισμός δράσης

Η κεφταρολίνη είναι μία αντιβακτηριακή κεφαλοσπορίνη με *in vitro* δραστικότητα έναντι Gram θετικών και Gram αρνητικών βακτηριών. Η βακτηριοκτόνος δράση της κεφταρολίνης διαμεσολαβείται από την πρόσδεσή της σε σημαντικές πρωτεΐνες σύνδεσης πενικιλινών (PBPs). Βιοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κεφταρολίνη έχει υψηλή συγγένεια σύνδεσης με την PBP2a του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και την PBP2x του μη ευαίσθητου στην πενικιλίνη *Streptococcus pneumoniae* (PNSP). Ως αποτέλεσμα, οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) της κεφταρολίνης για ένα ποσοστό αυτών των οργανισμών που ελέγχονται, εμπίπτουν στο εύρος ευαισθησίας (βλ. παράγραφο Αντοχή ακολούθως).

Αντοχή

Η κεφταρολίνη δεν είναι δραστική έναντι στελεχών *Enterobacteriales* που παράγουν ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs) των οικογενειών TEM, SHV ή CTX-M, των καρβαπενεμασών σερίνης (όπως η KPC), των μεταλλο-β-λακταμασών τάξης B ή τάξης C κεφαλοσπορινασών (AmpC). Η εμφάνιση των οργανισμών που εκφράζουν αυτά τα ένζυμα και που είναι επομένως ανθεκτικοί στην κεφταρολίνη, παρουσιάζει ευρεία διακύμανση τόσο μεταξύ κρατών όσο και μεταξύ υγειονομικών εγκαταστάσεων εντός των κρατών. Σε περίπτωση που ξεκινήσει η χορήγηση κεφταρολίνης προτού καταστούν διαθέσιμα τα αποτελέσματα των εξετάσεων ευαισθησίας, τότε πρέπει να ληφθούν υπόψη οι τοπικά ισχύουσες πληροφορίες για τον κίνδυνο εμφάνισης οργανισμών που εκφράζουν τα ένζυμα αυτά. Η αντοχή μπορεί επίσης να διαμεσολαβείται από βακτηριακή αδιαπερατότητα ή μηχανισμούς αντλιών αποβολής του φαρμάκου. Ένας ή περισσότεροι από τους εν λόγω μηχανισμούς μπορεί να συνυπάρχουν σε κάποιο απομονωθέν βακτηριακό στέλεχος.

Αλληλεπίδραση με άλλους αντιβακτηριδιακούς παράγοντες

Οι *in vitro* μελέτες δεν κατέδειξαν ανταγωνισμό μεταξύ της κεφταρολίνης σε συνδυασμό με άλλους συχνά χρησιμοποιούμενους αντιμικροβιακούς παράγοντες (π.χ. αμικασίνη, αζιθρομυκίνη, αζτρεονάμη, δαπτομυκίνη, λεβοφλοξασίνη, λινεζολίδη, μεροπενέμη, τιγκεκυκλίνη και βανκομυκίνη).

Όρια ευαισθησίας

Παρατίθενται κατωτέρω τα όρια των ελέγχων ευαισθησίας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμών Ευαισθησίας στους Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST).

Οργανισμοί	Όρια Ευαισθησίας MIC (mg/L)	
	Ευαίσθητοι ($\leq S$)	Ανθεκτικοί (R $>$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 ¹	2 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
Ομάδες <i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Σημείωση ³	Σημείωση ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacteriales</i>	0,5	0,5

1. Αναφέρεται στη δοσολογία ενηλίκων ή εφήβων (από 12 ετών και 33 kg) με κεφταρολίνη κάθε 12 ώρες, χρησιμοποιώντας εγχύσεις διάρκειας 1 ώρας (βλέπε παράγραφο 4.2). Να ληφθεί υπόψη: Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών δοκιμών σχετικά με τη χρήση της κεφταρολίνης στη θεραπεία της CAP οφειλόμενης σε *S. aureus* με MICs κεφταρολίνης > 1 mg/L.
2. Αναφέρεται στη δοσολογία ενηλίκων ή εφήβων (από 12 ετών και 33 kg) με κεφταρολίνη κάθε 8 ώρες, χρησιμοποιώντας εγχύσεις διάρκειας 2 ωρών για τη θεραπεία των cSSTI (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι *S. aureus* με MICs κεφταρολίνης ≥ 4 mg/L είναι σπάνιοι. Οι φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές αναλύσεις δείχνουν ότι η δόση των ενηλίκων ή εφήβων (από 12 ετών και 33 kg) με κεφταρολίνη κάθε 8 ώρες, χρησιμοποιώντας εγχύσεις διάρκειας 2 ωρών, μπορούν να θεραπεύσουν τις cSSTI οφειλόμενες σε *S. aureus*, για τους οποίους η MIC κεφταρολίνης είναι 4 mg/L.
3. Η ευαισθησία συνάγεται από την ευαισθησία στη βενζυλο-πενικιλίνη.

Σχέση Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής

Όπως συμβαίνει και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες β-λακτάμης, ο ποσοστιαίος χρόνος πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) του λοιμογόνου παράγοντα κατά το μεσοδιάστημα των δόσεων (%T $>$ MIC) έχει καταδειχθεί ως η παράμετρος που συσχετίζεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα της κεφταρολίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι συγκεκριμένων παθογόνων

Αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί σε κλινικές μελέτες έναντι των παθογόνων που παρατίθενται κάτω από κάθε ένδειξη, τα οποία ήταν ευαίσθητα στην κεφταρολίνη *in vitro*.

Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων

Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

- *Staphylococcus aureus* (περιλαμβανομένων των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη στελεχών)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Ομάδα *Streptococcus anginosus* (περιλαμβάνει *S. anginosus*, *S. intermedius*, και *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

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

Πνευμονία από την κοινότητα

Δεν εντάχθηκαν στις μελέτες περιστατικά πνευμονίας από την κοινότητα οφειλόμενα σε MRSA. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν τεκμηριώνουν αποτελεσματικότητα έναντι των μη ευαίσθητων στην πενικιλίνη στελεχών του *S. pneumoniae*.

Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (μόνο στελέχη ευαίσθητα στη μεθικιλίνη)

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

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

Αντιμικροβιακή δραστηριότητα έναντι άλλων σχετικών παθογόνων

Δεν έχει τεκμηριωθεί κλινική αποτελεσματικότητα έναντι των ακόλουθων παθογόνων, μολονότι *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι θα ήταν ευαίσθητα στην κεφταρολίνη απουσία μηχανισμών επίκτητης αντοχής:

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί

Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

- *Peptostreptococcus* spp.

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

- *Fusobacterium* spp.

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα ακόλουθα είδη δεν είναι ευαίσθητα στην κεφταρολίνη:

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η C_{max} και η AUC της κεφταρολίνης αυξάνονται κατά προσέγγιση αναλογικά με τη δόση σε εύρος εφάπαξ δόσεων 50 έως 1000 mg. Δεν παρατηρείται αξιοσημείωτη συσσώρευση της κεφταρολίνης μετά την πολλαπλή χορήγηση ενδοφλέβιων εγχύσεων 600 mg κάθε 8 ή 12 ώρες σε υγιείς ενήλικες με CrCL > 50 mL/min.

Κατανομή

Η σύνδεση της κεφταρολίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (κατά προσέγγιση 20%) και η κεφταρολίνη δεν κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Ο διάμεσος όγκος κατανομής της κεφταρολίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιείς ενήλικες άνδρες μετά την εφάπαξ χορήγηση ενδοφλέβιας δόσης των 600 mg ραδιοσημασμένης φουσαμικικής κεφταρολίνης ήταν 20,3 L, παρόμοιος με τον όγκο του εξωκυττάριου υγρού.

Βιομετασχηματισμός

Η φουσαμικική κεφταρολίνη (προφάρμακο) μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη κεφταρολίνη στο πλάσμα μέσω ενζύμων φωσφατάσης και οι συγκεντρώσεις του προφαρμάκου είναι μετρήσιμες στο πλάσμα κυρίως κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης. Προκαλείται υδρόλυση του δακτυλίου β-λακτάμης της κεφταρολίνης για το σχηματισμό του μικροβιολογικά ανενεργού, ανοικτού δακτυλίου μεταβολίτη, κεφταρολίνη M-1. Η μέση αναλογία AUC πλάσματος της κεφταρολίνης M-1 προς την κεφταρολίνη μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 600 mg φουσαμικικής κεφταρολίνης σε υγιή άτομα είναι κατά προσέγγιση 20-30%.

Σε συγκεντρωμένα από διάφορους δότες, ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια, ο ρυθμός μεταβολισμού για την κεφταρολίνη ήταν χαμηλός, υποδεικνύοντας ότι η κεφταρολίνη δε μεταβολίζεται από τα ηπατικά ένζυμα του κυτοχρώματος CYP450.

Αποβολή

Η κεφταρολίνη απομακρύνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Η νεφρική κάθαρση της κεφταρολίνης είναι κατά προσέγγιση ίση, ή ελαφρά χαμηλότερη από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης στους νεφρούς, και *in vitro* μελέτες μεταφορέων υποδεικνύουν ότι η ενεργός έκκριση δε συμβάλλει στη νεφρική αποβολή της κεφταρολίνης.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής αποβολής της κεφταρολίνης σε υγιείς ενήλικες είναι κατά προσέγγιση 2,5 ώρες.

Μετά την εφάπαξ χορήγηση ενδοφλέβιας δόσης 600 mg ραδιοσημασμένης φοσαμιλικής κεφταρολίνης σε υγιείς ενήλικες άνδρες, περίπου το 88% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 6% στα κόπρανα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά με κάθαρση κρεατινίνης $CrCL \leq 50$ mL/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν διατίθενται επαρκείς πληροφορίες για να συστηθούν προσαρμογές στη δοσολογία σε εφήβους με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD) ηλικίας από 12 έως < 18 ετών και με σωματικό βάρος < 33 kg και σε παιδιά με ESRD ηλικίας από 2 έως < 12 ετών. Δεν διατίθενται επαρκείς πληροφορίες για να συστηθούν προσαρμογές στη δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 2 ετών με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή ESRD.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της κεφταρολίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεδομένου ότι η κεφταρολίνη δε φαίνεται να υπόκειται σε σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό, η συστηματική κάθαρση της κεφταρολίνης δεν αναμένεται να επηρεαστεί σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, δε συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Μετά την εφάπαξ χορήγηση ενδοφλέβιας δόσης 600 mg φοσαμιλικής κεφταρολίνης, η φαρμακοκινητική της κεφταρολίνης ήταν παρόμοια μεταξύ υγιών ηλικιωμένων ατόμων (≥ 65 ετών), και υγιών νέων ενηλίκων ατόμων (18-45 ετών). Παρατηρήθηκε 33% αύξηση της $AUC_{0-\infty}$ στους ηλικιωμένους ασθενείς, η οποία αποδόθηκε κυρίως σε σχετικές με την ηλικία μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Zinforo σε ηλικιωμένους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης άνω των 50 mL/min.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για νεογνά, βρέφη, παιδιά και εφήβους με σωματικό βάρος < 33 kg (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με κυστική ίνωση

Ασθενείς με κυστική ίνωση εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες για περιστατικά πνευμονίας από την κοινότητα.

Ορισμένες αναφορές περιστατικών και δημοσιευμένες μελέτες υποδεικνύουν την ανάγκη υψηλότερης δόσης φοσαμιλικής κεφταρολίνης σε ασθενείς με κυστική ίνωση, λόγω πιθανότητας τροποποιημένης φαρμακοκινητικής της κεφταρολίνης, που οδηγεί σε υποθεραπευτικά επίπεδα. Αποτελέσματα από μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη βασισμένη σε δεδομένα προερχόμενα από διάφορες μελέτες, συνολικά δεν έδειξε σημαντικές κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της κεφταρολίνης σε ασθενείς με κυστική ίνωση (ηλικίας 6 ετών και άνω). Η κάθαρση κεφταρολίνης ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών με κυστική ίνωση και ασθενών με CAP ή cSSTI ενώ ο όγκος κεντρικού διαμερίσματος της κεφταρολίνης ήταν παρόμοιος με αυτόν των υγιών ατόμων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι νεφροί ήταν το βασικό όργανο-στόχος εμφάνισης τοξικότητας σε πιθήκους και επίμυες. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα περιελάμβαναν εναπόθεση χρωστικής και φλεγμονή του σωληναριακού

επιτηλίου. Οι νεφρικές μεταβολές δεν ήταν αναστρέψιμες, ωστόσο μειώθηκαν σε βαρύτητα μετά από περίοδο ανάρρωσης 4 εβδομάδων.

Σπασμοί παρατηρήθηκαν σε σχετικά υψηλές εκθέσεις κατά τη διάρκεια μελετών χορήγησης εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων τόσο σε επίμυες όσο και σε πιθήκους (≥ 7 φορές το εκτιμώμενο επίπεδο C_{max} κεφταρολίνης μετά από δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως).

Άλλα σημαντικά τοξικολογικά ευρήματα που παρατηρήθηκαν στους επίμυες και τους πιθήκους περιελάμβαναν ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στην ουροδόχο κύστη και το σπλήνα.

Γενετική τοξικολογία

Η φοσαμικική κεφταρολίνη και η κεφταρολίνη επέδειξαν κλαστογόνο δράση σε *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωματικών ανωμαλιών, ωστόσο δεν υπήρξαν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου δράσης στη δοκιμασία Ames, στη δοκιμασία λεμφώματος και μη προγραμματισμένης σύνθεσης DNA στον ποντικό. Επιπροσθέτως, οι *in vivo* δοκιμασίες μικροπυρήνα στον αρουραίο και στον ποντικό ήταν αρνητικές. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη επίμυων σε επίπεδα έως 5 φορές μεγαλύτερα από την παρατηρούμενη κλινική έκθεση. Όταν η κεφταρολίνη χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, παρατηρήθηκαν στους επίμυες μικρές μεταβολές του εμβρυϊκού βάρους και καθυστερημένη οστεοποίηση του μεσοβρεγματικού οστού, σε εκθέσεις χαμηλότερες εκείνων που παρατηρούνται κλινικά. Ωστόσο, όταν η κεφταρολίνη χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, δεν υπήρξε επίδραση στο βάρος ή στην ανάπτυξη των κουταβιών. Η χορήγηση κεφταρολίνης σε εγκύους κονίκλους προκάλεσε αυξημένη συχνότητα γωνιωδών πτερυγίων υοειδούς, που αποτελεί συνηθισμένη σκελετική ανωμαλία στα έμβρυα κονίκλων, σε εκθέσεις παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται κλινικά.

Τοξικότητα σε νεαρά ζώα

Η ενδοφλέβια χορήγηση με τη μορφή ώσης (bolus) φοσαμικικής κεφταρολίνης σε θηλάζοντες επίμυες από την 7^η έως την 20^η μεταγεννητική ημέρα ήταν καλά ανεκτή σε εκθέσεις στο πλάσμα περίπου 2-φορές υψηλότερες από αυτές για παιδιατρικούς ασθενείς. Φλοιώδεις κύστες στους νεφρούς παρατηρήθηκαν σε όλες τις ομάδες, συμπεριλαμβανομένων των μαρτύρων (ομάδα ελέγχου), υπό PND50. Οι κύστες καταλάμβαναν ένα μικρό τμήμα του νεφρού και εμφανίστηκαν σε απουσία σημαντικών μεταβολών είτε στη νεφρική λειτουργία ή στις παραμέτρους της εξέτασης ούρων. Ως εκ τούτου, τα ευρήματα αυτά δεν θεωρήθηκαν ανεπιθύμητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αργινίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ξηρή κόνις: 3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση:

Το ανασυσταθέν φιαλίδιο πρέπει να αραιωθεί αμέσως.

Μετά την αραίωση:

Μετά την προετοιμασία του ενδοφλέβιου διαλύματος με τα μέσα αραίωσης που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6, πρέπει να χορηγείται εντός 6 ωρών από την προετοιμασία. Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για διάστημα έως και 24 ωρών στους 2-8°C. Αμέσως μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο και την τοποθέτηση σε θερμοκρασία δωματίου, το αραιωμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 ωρών.

Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να είναι φυσιολογικά μεγαλύτεροι από 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο των 20 mL (Τύπου 1) κλεισμένο με ελαστικό πώμα (αλοβουτυλίου) και σφράγισμα αλουμινίου με καπάκι flip-off.

Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε συσκευασίες των 10 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση της κόνεως πρέπει να γίνεται με ύδωρ για ενέσιμα και το πυκνό διάλυμα που προκύπτει πρέπει στη συνέχεια να αραιώνεται αμέσως πριν τη χρήση. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ελαφρά υποκίτρινο διάλυμα ελεύθερο σωματιδίων.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται συνήθεις άσηπτες τεχνικές για την προετοιμασία και τη χορήγηση του διαλύματος.

Η κόνις Zinforo πρέπει να ανασυστάται με 20 mL στείρου ύδατος για ενέσιμα. Το διάλυμα που προκύπτει πρέπει να ανακινείται πριν τη μεταφορά του σε σάκο ή φιάλη έγχυσης, που περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), ή ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/mL (5%), ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL και δεξτρόζης 25 mg/mL (0,45% χλωριούχο νάτριο και 2,5% δεξτρόζη) ή διάλυμα Lactated Ringer's. Για την προετοιμασία της έγχυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σάκος έγχυσης των 250 mL, 100 mL ή 50 mL βάσει των αναγκών του ασθενούς αναφορικά με τον όγκο υγρών. Το συνολικό μεσοδιάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της προετοιμασίας της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 λεπτά.

Οι όγκοι έγχυσης για παιδιατρικούς ασθενείς θα ποικίλουν ανάλογα με το βάρος του παιδιού. Η συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και της χορήγησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 12 mg/mL φουρασιμιδικής κεφταρολίνης.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για εφάπαξ χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/785/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Αυγούστου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Απριλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.