

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ЗИНФОРО® (Zinfo®)**

**Регистрационный номер:** ЛП-001912

**Торговое наименование:** Зинфоро®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** цефтаролина фосамил

**Лекарственная форма:** порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

В 1 флаконе содержится:

*Действующее вещество:* цефтаролина фосамила ацетат моногидрат 668,4 мг, эквивалентный цефтаролину фосамилу 600,0 мг

*Вспомогательное вещество:* L-аргинин 395,0 мг

**Описание**

Порошок от желтовато-белого до светло-желтого цвета

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик, цефалоспорин

**Код АТХ:** J01DI02

**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

После внутривенного введения пролекарство цефтаролина фосамил быстро превращается в активный цефтаролин.

**Механизм действия**

Цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

В исследованиях *in vitro* показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием биосинтеза клеточной стенки бактерий за счет связывания с

128247

пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и в отношении пенициллин-нечувствительного *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) в связи с его высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов.

#### Связь фармакокинетики и фармакодинамики

Антимикробная активность цефтаролина, также как и других бета-лактамных антибиотиков, лучше всего коррелирует с интервалом времени, в течение которого концентрация препарата остается выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) инфицирующего микроорганизма (%T > МПК).

#### Механизм резистентности

Цефтаролин не активен в отношении штаммов *Enterobacterales*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) семейств TEM, SHV или CTX-M, сериновые карбапенемазы (такие как KPC), металло-бета-лактамазы класса В или класса С (цефалоспорины AmpC). Резистентность также может быть связана с нарушением проницаемости клеточной стенки бактерий или с активным выведением антибиотика (эффлюкс). Микроорганизм может обладать одним или несколькими механизмами резистентности.

#### Перекрестная резистентность

Несмотря на возможное развитие перекрестной резистентности, некоторые штаммы, резистентные к другим цефалоспорином, могут быть чувствительны к цефтаролину.

Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью:

*Chlamydophila* spp.

*Legionella* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Proteus* spp.

*Pseudomonas aeruginosa*

#### Взаимодействие с другими антимикробными препаратами

Исследования *in vitro* не выявили антагонизма при применении цефтаролина в комбинации с другими часто назначаемыми антимикробными препаратами (такими как амикацин, азитромицин, азтреонам, даптомицин, левофлоксацин, линезолид, меропенем, тигециклин и ванкомицин).

#### Чувствительность

Чувствительность антибиотиков *in vitro* меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности.

Если локальная резистентность такова, что эффективность препарата в отношении некоторых инфекций становится сомнительной, необходимо обратиться за консультацией к эксперту.

Чувствительность к цефтаролину должна определяться с помощью стандартных методов. Интерпретацию результатов следует проводить в соответствии с локальными руководствами.

**Таблица 1. Пограничные значения для определения чувствительности Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) представлены ниже**

Организмы	Пограничные значения МПК (мг/л)	
	Чувствительные ( $\leq S$ )	Резистентные ( $R >$ )
<i>Staphylococcus aureus</i> (показания кроме пневмонии)	1 <sup>1</sup>	> 2 <sup>2</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (пневмония)	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> группы A, B, C, G	Примечание <sup>3</sup>	Примечание <sup>3</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
Энтеробактерии	0,5	0,5

1. Относится к введению цефтаролина взрослым или подросткам (с 12 лет и от 33 кг) каждые 12 часов в виде 1-часовых инфузий (см. раздел «Способ применения и дозы»). Обратите внимание, что нет данных по клиническим исследованиям применения цефтаролина для лечения внебольничной пневмонии, вызванной *S. aureus*, для которых МПК цефтаролина составляет > 1 мг/л.
2. Относится к введению цефтаролина для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей взрослым или подросткам (с 12 лет и от 33 кг) каждые 8 часов в виде 2-часовых инфузий (см. раздел «Способ применения и дозы»). Согласно данным фармакокинетического и фармакодинамического анализов есть основание полагать, что изоляты с МПК 4 мг/л можно лечить высокими дозами. *S. aureus*, для которых МПК цефтаролина составляет  $\geq 4$  мг/л, выделяются редко.
3. Чувствительность определяется по чувствительности к бензилпеницилину.

Клиническая эффективность в отношении отдельных патогенных микроорганизмов

Ниже перечислены патогенные микроорганизмы (по показаниям к применению),

128247



чувствительные к цефтаролину *in vitro*, в отношении которых в клинических исследованиях была показана эффективность цефтаролина.

### ***Осложненные инфекции кожи и мягких тканей***

#### Грамположительные микроорганизмы

*Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы)

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus agalactiae*

Группа *Streptococcus anginosus* (включает *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*)

*Streptococcus dysgalactiae*

#### Грамотрицательные микроорганизмы

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella oxytoca*

*Morganella morganii*

### ***Внебольничная пневмония***

#### Грамположительные микроорганизмы

*Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией)

*Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы)

#### Грамотрицательные микроорганизмы

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

#### Эффективность в отношении других значимых патогенных микроорганизмов

Клиническая эффективность цефтаролина в отношении перечисленных ниже патогенных микроорганизмов не была установлена, однако результаты исследований *in vitro* позволяют предполагать, что они чувствительны к цефтаролину в отсутствие приобретенных механизмов резистентности.

#### Грамположительные анаэробы

*Peptostreptococcus* spp.

#### Грамотрицательные анаэробы

*Fusobacterium* spp.



## Фармакокинетика

Максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) цефтаролина увеличиваются почти пропорционально дозе при однократном введении препарата в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Не наблюдалось заметной кумуляции цефтаролина после многократного внутривенного введения препарата в дозе 600 мг в течение 60 минут каждые 12 часов в течение 14 дней здоровым добровольцам с нормальной функцией почек.

Наблюдались аналогичные показатели системного воздействия (AUC), периода полувыведения цефтаролина ( $T_{1/2}$ ) и клиренса цефтаролина после введения 600 мг цефтаролина фосамила здоровым добровольцам в объеме 50 мл каждые 8 часов в течение 5 дней в виде 5 минутной или 60 минутной инфузии, и время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ) цефтаролина составило 5 минут после окончания инфузии цефтаролина фосамила для обеих продолжительностей инфузии. Среднее значение (SD)  $C_{\max}$  цефтаролина составило 32,5 (4,82) мг/л при продолжительности инфузии 5 минут ( $n=11$ ) и 17,4 (3,87) мг/л при продолжительности инфузии 60 минут ( $n=12$ ).

### *Распределение*

Степень связывания цефтаролина с белками плазмы низкая (примерно 20%), препарат не проникает в эритроциты. Медиана объема распределения в равновесном состоянии у здоровых взрослых мужчин после однократного внутривенного введения 600 мг цефтаролина фосамила, меченного изотопом, составила 20,3 л, почти как и объем внеклеточной жидкости.

### *Метаболизм*

В плазме крови под действием фосфатаз пролекарство цефтаролина фосамил быстро преобразуется в активный цефтаролин; концентрации пролекарства поддаются измерению в плазме, преимущественно, во время внутривенной инфузии. При гидролизе бета-лактамного кольца цефтаролина образуется микробиологически неактивный метаболит, цефтаролин М-1. Соотношение средних значений AUC цефтаролина М-1 к цефтаролину в плазме крови после однократного внутривенного введения 600 мг цефтаролина фосамила здоровым добровольцам составляет примерно 20-30%.

Метаболизм цефтаролина протекает без участия изоферментов системы цитохрома P450.

### *Экскреция*

Цефтаролин выводится, преимущественно, почками. Почечный клиренс цефтаролина примерно равен или немного ниже скорости клубочковой фильтрации в почках. Исследования транспортеров *in vitro* показывают, что активная секреция не способствует

почечной элиминации цефтаролина. Средний период полувыведения цефтаролина у здоровых взрослых людей составляет примерно 2,5 часа. После однократного внутривенного введения 600 мг меченного изотопом цефтаролина фосамила здоровым взрослым мужчинам примерно 88% радиоактивности обнаруживалось в моче и 6% – в фекалиях.

### **Особые группы пациентов**

#### *Нарушение функции почек*

После однократной внутривенной инфузии 600 мг цефтаролина фосамила в течение 60 минут  $C_{max}$  цефтаролина в плазме составила  $28,4 \pm 6,9$  мкг/мл,  $28,2 \pm 5,4$  мкг/мл и  $30,8 \pm 4,9$  мкг/мл у пациентов с нормальной функцией почек, нарушением функции почек легкой степени и нарушением функции почек средней степени тяжести, соответственно.  $C_{max}$  цефтаролина достигалась приблизительно через 60 минут после начала инфузии. AUC цефтаролина увеличивалась пропорционально степени нарушения функции почек и составила  $75,6 \pm 9,7$  мкг×ч/мл,  $92,3 \pm 25,3$  мкг×ч/мл и  $114,8 \pm 14,1$  мкг×ч/мл у пациентов с нормальной функцией почек, нарушением функции почек легкой степени и нарушением функции почек средней степени тяжести, соответственно.

Коррекция дозы препарата требуется детям, подросткам и взрослым пациентам, если клиренс креатинина (КК)  $\leq 50$  мл/мин (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Недостаточно данных, позволяющих рекомендовать коррекцию дозы при терминальной стадии почечной недостаточности у подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела менее 33 кг и детей в возрасте от 2 до 12 лет. Недостаточно данных, позволяющих рекомендовать коррекцию дозы у пациентов детского возраста до 2 лет с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести, а также с терминальной стадией почечной недостаточности.

#### *Нарушение функции печени*

Исследования фармакокинетики цефтаролина у пациентов с нарушением функции печени не проводили. Так как цефтаролин не подвергается печеночному метаболизму в значительной степени, не ожидается, что нарушение функции печени будет существенно влиять на системный клиренс цефтаролина. Поэтому не рекомендуется корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции печени.

#### *Пожилые пациенты ( $\geq 65$ лет)*

После однократного внутривенного введения 600 мг цефтаролина фосамила параметры фармакокинетики препарата были схожими у здоровых пожилых людей ( $\geq 65$  лет) и здоровых молодых пациентов (18-45 лет). У пожилых добровольцев отмечено небольшое увеличение  $AUC_{0-\infty}$  (на 33%), что обусловлено, главным образом, возрастными



изменениями функции почек. Не требуется коррекции дозы препарата у пожилых пациентов с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин.

#### *Дети*

Новорожденным, младенцам, детям и подросткам с массой тела менее 33 кг требуется коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Пол*

Параметры фармакокинетики цефтаролина были схожими у мужчин и женщин. Не требуется коррекции дозы в зависимости от пола пациента.

#### *Раса*

Не наблюдалось существенных различий параметров фармакокинетики цефтаролина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам. Не требуется корректировать дозу препарата в зависимости от расы пациента.

### **Показания к применению**

Препарат Зинforo® показан к применению у новорожденных, младенцев, детей, подростков и взрослых для лечения следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- внебольничная пневмония (включая случаи с сопутствующей бактериемией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*).

Чувствительность антибиотиков *in vitro* меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к цефтаролина фосамилу или L-аргинину.
- Повышенная чувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).

### **С осторожностью**

Судорожный синдром в анамнезе.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### ***Беременность***

128247



Клинические данные о применении цефтаролина фосамила у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных не выявили неблагоприятного воздействия цефтаролина фосамила на фертильность, беременность, роды или послеродовое развитие. Препарат Зинфоро® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

#### ***Период грудного вскармливания***

Данные о проникновении цефтаролина в грудное молоко отсутствуют. Однако, в связи с тем, что многие бета-лактамы выделяются с грудным молоком, в случае необходимости терапии препаратом Зинфоро® рекомендуется прекращение грудного вскармливания.

#### **Способ применения и дозы**

Зинфоро® вводится внутривенно в виде инфузии в течение 5-60 или 120 минут (см. «Приготовление раствора для инфузий»).

Продолжительность терапии должна устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции, ответа пациента на терапию.

#### **Режим дозирования у взрослых и пациентов детского возраста**

Рекомендованная доза препарата Зинфоро® составляет 600 мг каждые 12 часов в виде внутривенной инфузии продолжительностью 5-60 минут (стандартная доза), с соответствующим снижением дозы для пациентов детского возраста.

Для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, доказано или предположительно вызванных *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) с

МПК цефтаролина < 2 мг/л, доза препарата Зинфоро® составляет 600 мг каждые 12 часов в виде внутривенной инфузии продолжительностью 5-60 минут (стандартная доза), с соответствующим снижением дозы для пациентов детского возраста.

Для лечения пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, доказано или предположительно вызванными *S. aureus* с МПК цефтаролина от 2 мг/л до 4 мг/л, доза препарата Зинфоро® составляет 600 мг каждые 8 часов в виде внутривенной инфузии продолжительностью 120 минут (высокая доза), с соответствующим снижением дозы для пациентов детского возраста.

Рекомендуемая длительность лечения составляет 5-14 дней для осложненных инфекций кожи и мягких тканей и 5-7 дней для внебольничной пневмонии.

**Таблица 2 Дозировка у взрослых с нормальной функцией почек, клиренс креатинина (КК) > 50 мл/мин**

Показания	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/частота
<u>Стандартная доза<sup>а</sup></u> Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) Внебольничная пневмония (ВП)	600 мг	5 – 60 <sup>б</sup> /каждые 12 часов
<u>Высокая доза<sup>б</sup></u> оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина <sup>в</sup>		120/каждые 8 часов

<sup>а</sup> Для пациентов с клиренсом креатинина, превышающим нормальные значения, получающих стандартную дозу препарата, может быть предпочтительнее длительность инфузии 60 минут.

<sup>б</sup> Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут и применению высоких доз основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов. См разделы Особые указания, Фармакологические свойства.

<sup>в</sup> Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет  $\leq 1$  мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.

**Таблица 3 Дозировка у пациентов детского возраста с нормальной функцией почек, клиренс креатинина (КК) > 50 мл/мин\***

Показания	Возрастная группа	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/частота
<u>Стандартная доза<sup>а</sup></u> Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) Внебольничная пневмония (ВП)	Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела $\geq 33$ кг	600 мг	5–60 <sup>б</sup> /каждые 12 часов
	Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела < 33 кг и дети в возрасте от $\geq 2$ лет до < 12 лет	12 мг/кг до максимальной дозы 400 мг	5–60 <sup>б</sup> /каждые 8 часов
	Младенцы в возрасте от $\geq 2$ месяцев до < 2 лет	8 мг/кг	5–60 <sup>б</sup> /каждые 8 часов
	Новорожденные с рождения до < 2 месяцев <sup>б</sup>	6 мг/кг	60/каждые 8 часов
<u>Высокая доза<sup>б</sup></u> оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина <sup>в</sup>	Дети и подростки в возрасте от $\geq 2$ лет до < 18 лет	12 мг/кг до максимальной дозы 600 мг	120/каждые 8 часов
	Младенцы в возрасте от $\geq 2$ месяцев до < 2 лет	10 мг/кг	120/каждые 8 часов

<sup>а</sup> Для пациентов с клиренсом креатинина, превышающим нормальные значения, получающих стандартную дозу препарата, может быть предпочтительнее длительность инфузии 60 минут.

<sup>б</sup> Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут и применению высоких доз основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов. См. разделы Особые указания, Фармакологические свойства.

<sup>в</sup> Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет  $\leq 1$  мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.

\* Рассчитано по формуле Шварца (в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) для пациентов детского возраста.



**Применение у особых групп пациентов****Нарушение функции почек**

Если КК  $\leq 50$  мл/мин, дозу препарата следует корректировать в соответствии с информацией, приведенной в Таблицах 4 и 5 (см. раздел «Фармакокинетика»).

Рекомендуемая длительность лечения составляет 5-14 дней для осложненных инфекций кожи и мягких тканей и 5-7 дней для внебольничной пневмонии.

**Таблица 4 Дозировка у взрослых с нарушением функции почек, клиренс креатинина (КК)  $\leq 50$  мл/мин**

Показания	Клиренс креатинина (мл/мин) <sup>а</sup>	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/частота
Стандартная доза	$> 30$ и $\leq 50$	400 мг	5–60 <sup>в</sup> /каждые 12 часов
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ)	$\geq 15$ и $\leq 30$	300 мг	
Внебольничная пневмония (ВП)	Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ <sup>б</sup>	200 мг	
Высокая доза <sup>в</sup>	$> 30$ и $\leq 50$	400 мг	120/каждые 8 часов
оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина <sup>г</sup>	$\geq 15$ и $\leq 30$	300 мг	
	Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ <sup>б</sup>	200 мг	

<sup>а</sup> Рассчитано по формуле Кокрофта — Голта для взрослых. Доза основана на КК. КК следует тщательно контролировать, а дозу препарата следует корректировать в соответствии с функцией почек.

<sup>б</sup> Цефтаролин выводится при гемодиализе, поэтому Зинforo необходимо вводить после выполнения гемодиализа в дни гемодиализа.

<sup>в</sup> Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут и применению высоких доз основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов. См. разделы Особые указания, Фармакологические свойства

<sup>г</sup> Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет  $\leq 1$  мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.

Рекомендации по дозированию у детей и подростков основаны на данных фармакокинетического моделирования. Недостаточно данных, позволяющих рекомендовать коррекцию дозы при терминальной стадии почечной недостаточности у подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела менее 33 кг и детей в возрасте от 2 до 12 лет. Недостаточно данных, позволяющих рекомендовать коррекцию дозы у детей в возрасте до 2 лет с нарушением функции почек средней и тяжелой степени, а также с терминальной стадией почечной недостаточности.

**Таблица 5 Дозировка у пациентов детского возраста с нарушением функции**



**почек, клиренс креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин**

Показания	Возрастная группа	Клиренс креатинина (мл/мин) <sup>а</sup>	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/частота
Стандартная доза		> 30 и ≤ 50	400 мг	5–60 <sup>в</sup> /каждые 12 часов
		≥ 15 и ≤ 30	300 мг	
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ)	Подростки в возрасте от 12 до < 18 лет с массой тела ≥ 33 кг	Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ <sup>б</sup>	200 мг	5–60 <sup>в</sup> /каждые 12 часов
Внебольничная пневмония (ВП)	Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела < 33 кг и дети в возрасте от ≥ 2 лет до < 12 лет	> 30 и ≤ 50	8 мг/кг до максимальной дозы 300 мг	5–60 <sup>в</sup> /каждые 8 часов
		≥ 15 и ≤ 30	6 мг/кг до максимальной дозы 200 мг	
Высокая доза <sup>в</sup> оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина <sup>г</sup>	Дети и подростки в возрасте от ≥ 2 лет до < 18 лет	> 30 и ≤ 50	10 мг/кг до максимальной дозы 400 мг	120/каждые 8 часов
		≥ 15 и ≤ 30	8 мг/кг до максимальной дозы 300 мг	

<sup>а</sup> Рассчитано по формуле Шварца для пациентов детского возраста (в мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>). Доза основана на КК. КК следует тщательно контролировать, а дозу препарата следует корректировать в соответствии с функцией почек.

<sup>б</sup> Цефтаролин выводится при гемодиализе, поэтому Зинфоро необходимо вводить после выполнения гемодиализа в дни гемодиализа.

<sup>в</sup> Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут и применению высоких доз основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов. См. разделы Особые указания, Фармакологические свойства.

<sup>г</sup> Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата

**Нарушение функции печени**

Нет необходимости корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции печени.

**Пожилые пациенты (≥ 65 лет)**

Нет необходимости корректировать дозу препарата у пожилых пациентов с КК > 50 мл/мин.

**Приготовление раствора для инфузий**

При приготовлении и введении препарата необходимо соблюдать стандартные правила асептики. Каждый флакон предназначен только для однократного применения.

Препарат Зинфоро<sup>®</sup> порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий следует растворить в 20 мл стерильной воды для инъекций. Один мл концентрата содержит 30 мг цефтаролина фосамила. Полученный концентрат

128247

представляет собой раствор бледно-желтого цвета, свободный от видимых частиц. Концентрат необходимо немедленно использовать, не хранить (время от начала растворения порошка до полного приготовления раствора для внутривенных инфузий не должно превышать 30 минут).

Для приготовления раствора для инфузий полученный концентрат встряхивают и переносят в инфузионный флакон, содержащий одну из перечисленных ниже совместимых инфузионных жидкостей:

- 0,9% раствор натрия хлорида,
- 5% раствор декстрозы,
- 0,45% раствор натрия хлорида и 2,5% раствор декстрозы,
- раствор Рингер лактат.

При применении дозы препарата 600 мг во флакон с совместимой инфузионной жидкостью переносят весь полученный концентрат (20 мл), при применении дозы 400 мг – 14 мл концентрата. Для применения дозы 300 мг следует перенести 10 мл концентрата, а для дозы 200 мг – 7 мл концентрата.

Раствор для инфузий можно приготовить путем добавления концентрата во флакон с инфузионной жидкостью объемом 50 мл, 100 мл или 250 мл.

Объем инфузионной жидкости у пациентов детского возраста зависит от массы тела. Концентрация раствора для инфузий в процессе его приготовления и введения не должна превышать 12 мг/мл цефтаролина фосамила.

После приготовления раствора для инфузий его следует использовать в течение 6 часов с момента приготовления. Приготовленный раствор для инфузий сохраняет стабильность в течение 24 часов при хранении в холодильнике (2-8°C). После извлечения из холодильника раствор для инфузий необходимо использовать в течение 6 часов при комнатной температуре.

Неиспользованный препарат или отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

### **Побочное действие**

Наиболее распространенными побочными реакциями, возникающими у  $\geq 3\%$  из приблизительно 3242 пациентов, получавших препарат Зинforo® в клинических исследованиях, были диарея, головная боль, тошнота и зуд, которые обычно были легкой или средней степени тяжести. Также могут возникнуть побочные реакции, связанные с *Clostridium difficile*, и реакции гиперчувствительности.

Более высокая частота появления кожной сыпи у азиатских пациентов (см. ниже) и более



высокая частота положительной прямой пробы Кумбса (см. раздел «Особые указания») наблюдались в исследовании у взрослых пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, получавшие препарат Зинфоро® в дозе 600 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 120 минут каждые 8 часов.

Оценка безопасности у пациентов детского возраста основана на данных по безопасности 2 клинических исследований, в ходе которых 227 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей или внебольничной пневмонией принимали препарат Зинфоро®. В целом, профиль безопасности препарата Зинфоро® у этих 227 пациентов был схожим с наблюдаемым у взрослых пациентов.

Кроме того, оценка безопасности у новорожденных и младенцев основана на данных по безопасности 2 исследований, в которых 34 пациента (возраст от рождения до 60 дней) получали препарат Зинфоро®; 23 из этих пациентов получили только одну дозу препарата Зинфоро®. В целом, побочные эффекты, о которых сообщалось в этих исследованиях, соответствовали известному профилю безопасности препарата Зинфоро®.

Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении препарата Зинфоро®.

Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

**Таблица 4. Частота развития нежелательных реакций по классу системы органов**

<b>Органы и системы</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
Лабораторные показатели	<i>Очень часто:</i> положительная прямая проба Кумбса <sup>1</sup>
	<i>Нечасто:</i> удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение международного нормализованного отношения
Желудочно-кишечный тракт	<i>Часто:</i> диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор
Нервная система	<i>Часто:</i> головная боль, головокружение
	<i>Нечасто:</i> судороги, энцефалопатия*
Кожа и подкожные ткани	<i>Часто:</i> сыпь, зуд
	<i>Нечасто:</i> крапивница
Печень и желчевыводящие пути	<i>Часто:</i> повышение активности трансаминаз
	<i>Нечасто:</i> гепатит
Сердечно-сосудистая	<i>Часто:</i> флебит, брадикардия



система	<i>Нечасто</i> : ощущение сердцебиения
Дыхательная система, органы грудной клетки и средостения	<i>Частота не известна</i> : эозинофильная пневмония*
Обмен веществ и питание	<i>Часто</i> : гипергликемия, гипокалиемия
	<i>Нечасто</i> : гиперкалиемия
Общие расстройства и реакции в месте введения	<i>Часто</i> : лихорадка, реакции в месте инфузии (эритема, флебит, боль)
Кровь и лимфатическая система	<i>Нечасто</i> : анемия, лейкопения, нейтропения*, тромбоцитопения
	<i>Редко</i> : эозинофилия*, агранулоцитоз*
Иммунная система	<i>Нечасто</i> : гиперчувствительность / анафилаксия <sup>1, 2</sup> , отек губ и лица
Инфекции и инвазии	<i>Нечасто</i> : колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> <sup>1</sup>
Почки и мочевыводящие пути	<i>Нечасто</i> : нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина крови)

1. См. раздел «Особые указания».
2. См. раздел «Противопоказания».

\*Нежелательные реакции выявленные при пострегистрационном применении.

### **Описание отдельных нежелательных реакций**

#### *Тяжелые кожные нежелательные реакции*

При применении бета-лактамов антибиотиков, в том числе цефалоспоринов, были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции (SCARs) (синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, острый генерализованный экзантематозный пустулез) (см. раздел Особые указания).

#### *Сыпь*

Сыпь часто отмечалась у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, получавших цефтаролина фосамил в дозе 600 мг как в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут каждые 12 часов (в объединенных исследованиях фазы 3), так и в виде внутривенной инфузии продолжительностью 120 минут каждые 8 часов. Однако в подгруппе пациентов монголоидной расы, получавших цефтаролина фосамил каждые 8 часов, сыпь отмечалась очень часто (18,5%).

### **Передозировка**

Ограниченные данные по пациентам, получавшим препарат Зинforo® в дозах, превышавших рекомендуемые, показывают нежелательные реакции, аналогичные наблюдавшимся у пациентов, получавших препарат в рекомендуемых дозах. Относительные передозировки могли возникать у пациентов с умеренным нарушением функции почек. При лечении передозировки необходимо следовать стандартной медицинской практике.

Цефтаролин можно удалить с помощью гемодиализа; в течение 4-часового периода диализа приблизительно 74 % полученной дозы выводилось с диализатом.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Клинические исследования по изучению лекарственного взаимодействия с цефтаролином не проводились.

В исследованиях *in vitro* цефтаролин не ингибировал изоферменты цитохрома P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 и не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, или CYP3A4/5. В связи с этим вероятность взаимодействия цефтаролина с препаратами, которые метаболизируются под действием изоферментов системы цитохрома P450, низка. Цефтаролин не метаболизируется под действием изоферментов цитохрома P450 *in vitro*, поэтому, маловероятно влияние на параметры фармакокинетики цефтаролина при совместном применении с индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. *In vitro* цефтаролин не переносится эффлюксными транспортерами P-gp или BCRP. Цефтаролин не ингибирует P-gp, следовательно, взаимодействие с субстратами, такими как дигоксин, не ожидается. Цефтаролин является слабым ингибитором BCRP, но данный эффект не имеет клинической значимости. Исследования *in vitro* показали, что цефтаролин не является субстратом, и не ингибировал транспортеры органических катионов (OCT2) и анионов (OAT1, OAT3) в почках; поэтому, маловероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют активную почечную секрецию (например, пробенецид) или с препаратами, которые являются субстратами этих транспортеров.

### **Взаимодействие с другими антибактериальными препаратами**

Тесты *in vitro* не выявили антагонизма при совместном применении цефтаролина и других часто используемых антибактериальных препаратов (например, амикацина, азитромицина, азтреонама, даптомицина, левофлоксацина, линезолида, меропенема,



тигециклина и ванкомицина).

### **Особые указания**

При применении препарата необходимо руководствоваться официальными рекомендациями по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

#### *Реакции гиперчувствительности*

Как и при применении всех бета-лактамов, возможно развитие серьезных реакций гиперчувствительности (иногда с летальным исходом).

У пациентов, принимающих бета-лактамы, были зарегистрированы такие тяжелые кожные нежелательные реакции (SCARs), как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP).

У пациентов с гиперчувствительностью к цефалоспорином, пенициллинам или другим бета-лактамам в анамнезе может также развиваться аллергическая реакция на цефтаролина фосамил. Перед началом терапии препаратом Зинфоро® следует тщательно изучить данные пациента на предмет выявления реакций гиперчувствительности к бета-лактамам. Препарат противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к цефалоспорином в анамнезе. Также препарат противопоказан пациентам, у которых ранее отмечались тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамовую структуру (например, пенициллины или карбапенемы).

При развитии тяжелой аллергической реакции или тяжелых кожных нежелательных реакций (SCAR) необходимо прекратить введение лекарственного препарата и принять соответствующие меры.

#### *Диарея, ассоциированная с Clostridium difficile*

При применении почти всех антибактериальных препаратов, в том числе препарата Зинфоро®, сообщалось о развитии антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита, которые могут варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни форм. Следует принимать во внимание возможность развития колита при возникновении диареи на фоне применения цефтаролина фосамила. В этом случае необходимо прекратить терапию препаратом Зинфоро®, проводить поддерживающие мероприятия и назначить специфическое лечение *Clostridium difficile*.



### *Пациенты с судорожным синдромом в анамнезе*

Как и при применении других цефалоспоринов, в исследованиях токсичности цефтаролина наблюдалось развитие судорог при приеме препарата в дозах, превышающих  $C_{\max}$  в 7-25 раз. Опыт применения цефтаролина у пациентов с судорожным синдромом в анамнезе ограничен, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата Зинфоро® у этой группы пациентов.

### *Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса)*

Положительный прямой антиглобулиновый тест (ПАТ) может быть получен на фоне применения цефалоспоринов. Частота положительного ПАТ у пациентов, получавших цефтаролина фосамил в дозе 600 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут каждые 12 часов, составила 11,2% в пяти объединенных исследованиях фазы 3 и 32,3% в исследовании, где цефтаролина фосамил назначался в дозе 600 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 120 минут каждые 8 часов. Ни у одного пациента с положительным ПАТ на фоне применения цефтаролина фосамила не выявлены признаки гемолиза.

### *Нечувствительные микроорганизмы*

При применении цефтаролина фосамила, как и других антибиотиков, может развиваться суперинфекция.

### *Ограниченность клинических данных*

Отсутствует опыт применения цефтаролина для лечения внебольничной пневмонии в следующих группах пациентов: пациенты с иммунодефицитом с тяжелым сепсисом/септическим шоком, тяжелой фоновой болезнью легких, пациенты с V классом риска по шкале PORT и (или) с внебольничной пневмонией, требующей искусственной вентиляции легких на момент постановки диагноза, с внебольничной пневмонией, вызванной метициллин-резистентными *S. aureus*, или пациенты, требующие интенсивной терапии. Таким пациентам лечение рекомендуется назначать с осторожностью.

Нет опыта лечения цефтаролином осложненных инфекций кожи и мягких тканей в следующих группах пациентов: пациенты с иммунодефицитом, пациенты с тяжелым сепсисом/септическим шоком, некротическим фасциитом, периректальным абсцессом и пациенты с ожогами третьей степени и обширными ожогами. Ограничен опыт лечения пациентов с инфекциями диабетической стопы. Таким пациентам лечение рекомендуется назначать с осторожностью.

### *Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *S. aureus* с МПК > 1 мг/л к цефтаролину*

Существуют ограниченные клинические данные о лечении цефтаролином у взрослых

128247

осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *S. aureus* с МПК > 1 мг/л к цефтаролину, и отсутствуют клинические данные о лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей при МПК к цефтаролину, равной 2 мг/л – 4 мг/л. Тем не менее рекомендации по дозировке препарата Зинфоро® для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *S. aureus* с МПК > 1 мг/л к цефтаролину, основываются на фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании и симуляции (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Пациенты детского возраста < 2 месяцев*

Рекомендуемый режим дозирования препарата Зинфоро®, приведенный в таблице 3 для детей в возрасте < 2 месяцев, основан на фармакокинетическом и фармакодинамическом моделировании и симуляции.

Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Зинфоро® на способность к вождению автотранспорта и управлению иными механизмами. Во время терапии могут возникать нежелательные явления (например, головокружение), поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанного выше нежелательного явления следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

#### **Форма выпуска**

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 600 мг.

По 600 мг действующего вещества в прозрачные стеклянные флаконы вместимостью 20 мл (тип I Евр.Фарм.) закрытые бромбутиловой резиновой пробкой с покрытием из фторированного полимера, закрытой сверху алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышечкой (“флип-офф”). По 1 или 10 флаконов с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С. Хранить в местах, недоступных для детей.



**Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

**Производитель**

ЭйСиЭс Добфар С.п.А.,

Виале Аддетта 2а/12-3/5, 20067 Трибиано, Милан, Италия

**Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:**

123112 Москва, Пресненская наб., д.10

БЦ «Башня на набережной» (Блок С)

Телефон: (+7 495) 287-5000

Факс: (+7 495) 287-5300/287-5067

Менеджер отдела регистрации



Марченко Л.В.



128247