

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

ЗИНФОРО®

порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

600 мг

ЭйСиЭс Добфар С.п.А., Италия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «08» 12 2021 г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства Фармакодинамика После внутривенного введения пролекарство цефтаролина фосамил быстро превращается в активный цефтаролин.	Фармакологические свойства Фармакодинамика После внутривенного введения пролекарство цефтаролина фосамил быстро превращается в активный цефтаролин.

138932

ЛП-001912-081221

<u>Механизм действия</u> Цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В исследованиях <i>in vitro</i> показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием биосинтеза клеточной стенки бактерий за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении метициллин-резистентного <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) и в отношении пенициллин-нечувствительного <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PNSP) в связи с его высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов. <u>Связь фармакокинетики и фармакодинамики</u> Антимикробная активность цефтаролина, также как и других бета-лактамов, лучше всего коррелирует с интервалом времени, в течение которого концентрация препарата остается выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) инфицирующего микроорганизма (%T > МПК). <u>Механизм резистентности</u> Цефтаролин не активен в отношении штаммов <i>Enterobacteriales</i>, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) семейств TEM, SHV или CTX-M, сериновые карбапенемазы (такие	<u>Механизм действия</u> Цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В исследованиях <i>in vitro</i> показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием биосинтеза клеточной стенки бактерий за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении метициллин-резистентного <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) и в отношении пенициллин-нечувствительного <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PNSP) в связи с его высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов. <u>Связь фармакокинетики и фармакодинамики</u> Антимикробная активность цефтаролина, также как и других бета-лактамов, лучше всего коррелирует с интервалом времени, в течение которого концентрация препарата остается выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) инфицирующего микроорганизма (%T > МПК). <u>Механизм резистентности</u> Цефтаролин не активен в отношении штаммов <i>Enterobacteriales</i>, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) семейств TEM, SHV или CTX-M, сериновые карбапенемазы (такие
--	--

как КРС), 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. <u>Перекрестная резистентность</u> Несмотря на возможное развитие перекрестной резистентности, некоторые штаммы, резистентные к другим цефалоспорином, могут быть чувствительны к цефтаролину. Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью: <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Legionella</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <u>Взаимодействие с другими антимикробными препаратами</u> Исследования <i>in vitro</i> 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).	как КРС), 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. <u>Перекрестная резистентность</u> Несмотря на возможное развитие перекрестной резистентности, некоторые штаммы, резистентные к другим цефалоспорином, могут быть чувствительны к цефтаролину. Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью: <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Legionella</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <u>Взаимодействие с другими антимикробными препаратами</u> Исследования <i>in vitro</i> 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 ¹	$> 2^2$

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

Микроорганизмы	Пограничные значения МПК (мг/л)	
	Чувствительные ($\leq S$)	Резистентные ($R >$)
<i>Staphylococcus aureus</i> (показания кроме пневмонии)	1 ¹	$> 2^2$

<i>Staphylococcus aureus</i> (пневмония)	1 ¹	1 ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> группы А, В, С, G	Примечание ³	Примечание ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Энтеробактерии</i>	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 ≥ 4 мг/л, выделяются редко.
3. Чувствительность определяется по чувствительности к бензилпенициллину.

<i>Staphylococcus aureus</i> (пневмония)	1 ¹	1 ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> группы А, В, С, G	Примечание ³	Примечание ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Энтеробактерии</i>	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 ≥ 4 мг/л, выделяются редко.
3. Чувствительность определяется по чувствительности к бензилпенициллину.

<u>Клиническая эффективность в отношении отдельных патогенных микроорганизмов</u> Ниже перечислены патогенные микроорганизмы (по показаниям к применению), чувствительные к цефтаролину <i>in vitro</i>, в отношении которых в клинических исследованиях была показана эффективность цефтаролина. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей <u>Грамположительные микроорганизмы</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллин-резистентные штаммы) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> Группа <i>Streptococcus anginosus</i> (включает <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> и <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus dysgalactiae</i> <u>Грамотрицательные микроорганизмы</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Morganella morganii</i> Внебольничная пневмония	<u>Клиническая эффективность в отношении отдельных патогенных микроорганизмов</u> Ниже перечислены патогенные микроорганизмы (по показаниям к применению), чувствительные к цефтаролину <i>in vitro</i>, в отношении которых в клинических исследованиях была показана эффективность цефтаролина. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей <u>Грамположительные микроорганизмы</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (включая метициллин-резистентные штаммы) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> Группа <i>Streptococcus anginosus</i> (включает <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> и <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus dysgalactiae</i> <u>Грамотрицательные микроорганизмы</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Morganella morganii</i> Внебольничная пневмония
---	---

<u>Грамположительные микроорганизмы</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией) <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллин-чувствительные штаммы) <u>Грамотрицательные микроорганизмы</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <u>Эффективность в отношении других значимых патогенных микроорганизмов</u> Клиническая эффективность цефтаролина в отношении перечисленных ниже патогенных микроорганизмов не была установлена, однако результаты исследований <i>in vitro</i> позволяют предполагать, что они чувствительны к цефтаролину в отсутствие приобретенных механизмов резистентности. <u>Грамположительные анаэробы</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <u>Грамотрицательные анаэробы</u> <i>Fusobacterium</i> spp.	<u>Грамположительные микроорганизмы</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией) <i>Staphylococcus aureus</i> (только метициллин-чувствительные штаммы) <u>Грамотрицательные микроорганизмы</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <u>Эффективность в отношении других значимых патогенных микроорганизмов</u> Клиническая эффективность цефтаролина в отношении перечисленных ниже патогенных микроорганизмов не была установлена, однако результаты исследований <i>in vitro</i> позволяют предполагать, что они чувствительны к цефтаролину в отсутствие приобретенных механизмов резистентности. <u>Грамположительные анаэробы</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <u>Грамотрицательные анаэробы</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <u>Клиническая эффективность при вторичной бактериемии</u>
--	--

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

Ограниченное количество пациентов с вторичной бактериемией было включено в клинические исследования, проводившиеся по показаниям осложненной инфекции кожи и мягких тканей и внебольничной пневмонии. Среди 6 исследований среди взрослых 85/1446 (5,9%) пациентов с осложненной инфекцией кожи и мягких тканей и 53/530 (10,0%) пациентов с внебольничной пневмонией имели бактериемию на исходном уровне, из которых 72 пациента получали цефтаролин фосамил. Частота клинического излечения у пациентов с вторичной бактериемией составили 76,4% в группе цефтаролина фосамила и 77,3% в группе сравнения (азтреонам / ванкомицин для осложненной инфекции кожи и мягких тканей и цефтриаксон для внебольничной пневмонии). Частота клинического излечения у пациентов, не страдающих бактериемией, составили 85,1% и 82,2% в группе цефтаролина фосамила и в группе сравнения, (азтреонам / ванкомицин для осложненной инфекции кожи и мягких тканей и цефтриаксон для внебольничной пневмонии) соответственно.

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

(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*

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.

<i>in vitro</i> 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. <u>Особые группы пациентов</u> <u>Нарушение функции почек</u> 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	<u>Метаболизм</u> 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. <u>Экскреция</u> Цефтаролин выводится, преимущественно, почками. Почечный клиренс цефтаролина примерно равен или немного ниже скорости клубочковой фильтрации в почках. Исследования транспортеров <i>in vitro</i> 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
--	--

пациентам, если клиренс креатинина (КК) ≤ 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 (≥ 65 лет)

После однократного внутривенного введения 600 мг цефтаролина фосамила параметры фармакокинетики препарата были схожими у здоровых пожилых людей (≥ 65 лет) и здоровых молодых пациентов

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 $\times$ ч/мл, $92,3 \pm 25,3$ мкг $\times$ ч/мл и $114,8 \pm 14,1$ мкг $\times$ 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) ≤ 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

(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.

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 (≥ 65 лет)

После однократного внутривенного введения 600 мг цефтаролина фосамила параметры фармакокинетики препарата были схожими у здоровых пожилых людей (≥ 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.

	<i>Дети</i> Новорожденным, младенцам, детям и подросткам с массой тела менее 33 кг требуется коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). <i>Пол</i> Параметры фармакокинетики цефтаролина были схожими у мужчин и женщин. Не требуется коррекции дозы в зависимости от пола пациента. <i>Раса</i> 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 Зинфоро® 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 <i>Streptococcus pneumoniae</i>). Чувствительность антибиотиков <i>in vitro</i> меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе	Показания к применению Препарат Зинфоро® показан к применению у новорожденных, младенцев, детей, подростков и взрослых для лечения следующих инфекций: осложненные инфекции кожи и мягких тканей; внебольничная пневмония. Препарат Зинфоро® может применяться при лечении взрослых пациентов с вторичной бактериемией, ассоциированной с осложненной инфекцией кожи и мягких тканей и внебольничной

антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности.	пневмонией. Недостаточно данных, позволяющих рекомендовать применение препарата Зинфоро® при лечении пациентов детского возраста с вторичной бактериемией, ассоциированной с осложненной инфекцией кожи и мягких тканей и внебольничной пневмонией. Чувствительность антибиотиков <i>in vitro</i> меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности.
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. <u>Режим дозирования у взрослых и пациентов детского возраста</u> 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,	Способ применения и дозы Препарат 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. <u>Режим дозирования у взрослых и пациентов детского возраста</u> 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 Зинforo® 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 Зинforo® 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
Стандартная доза ^a		5 – 60 ^b /каждые

доказано или предположительно вызванных *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) с МПК цефтаролина < 2 мг/л, доза препарата Зинforo® 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 равной 2 мг/л или 4 мг/л, доза препарата Зинforo® 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
Стандартная доза ^a		5 – 60 ^b /каждые

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ)	600 мг	12 часов
Внебольничная пневмония (ВП)		
<u>Высокая доза^б</u>		
оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^в		120/каждые 8 часов

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

^б 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.

^в Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 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^а</u>	Подростки в возрасте от 12 лет	600 мг	5–60 ^б /каждые 12 часов

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ)	600 мг	12 часов
Внебольничная пневмония (ВП)		
<u>Высокая доза^б</u>		
оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^в		120/каждые 8 часов

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

^б 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.

^в Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 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^а</u>	Подростки в возрасте от 12 лет	600 мг	5–60 ^б /каждые 12 часов

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) Внебольничная пневмония (ВП)	до < 18 лет с массой тела ≥ 33 кг		
	Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела < 33 кг и дети в возрасте от ≥ 2 лет до < 12 лет	12 мг/кг до максимальной дозы 400 мг	5–60 ^б /каждые 8 часов
	Младенцы в возрасте от ≥ 2 месяцев до < 2 лет	8 мг/кг	5–60 ^б /каждые 8 часов
	Новорожденные с рождения до < 2 месяцев ^б	6 мг/кг	60/каждые 8 часов
<u>Высокая доза^б</u> оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^в	Дети и подростки в возрасте от ≥ 2 лет до < 18 лет	12 мг/кг до максимальной дозы 600 мг	120/каждые 8 часов
	Младенцы в возрасте от ≥ 2 месяцев до < 2 лет	10 мг/кг	120/каждые 8 часов
^а Для пациентов с клиренсом креатинина, превышающим нормальные значения, получающих стандартную дозу препарата, может быть предпочтительнее длительность инфузии 60 минут.			
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) Внебольничная пневмония (ВП)	до < 18 лет с массой тела ≥ 33 кг		
	Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела < 33 кг и дети в возрасте от ≥ 2 лет до < 12 лет	12 мг/кг до максимальной дозы 400 мг	5–60 ^б /каждые 8 часов
	Младенцы в возрасте от ≥ 2 месяцев до < 2 лет	8 мг/кг	5–60 ^б /каждые 8 часов
	Новорожденные с рождения до < 2 месяцев ^б	6 мг/кг	60/каждые 8 часов
<u>Высокая доза^б</u> оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^в	Дети и подростки в возрасте от ≥ 2 лет до < 18 лет	12 мг/кг до максимальной дозы 600 мг	120/каждые 8 часов
	Младенцы в возрасте от ≥ 2 месяцев до < 2 лет	10 мг/кг	120/каждые 8 часов
^а Для пациентов с клиренсом креатинина, превышающим нормальные значения, получающих стандартную дозу препарата, может быть предпочтительнее длительность инфузии 60 минут.			

- ⁶ 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.
- ^в Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.
- * Рассчитано по формуле Шварца (в мл/мин/1,73 м²) для пациентов детского возраста.

Применение у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

Если КК ≤ 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) ≤ 50 мл/мин

Показания	Клиренс креатинина (мл/мин) ^а	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/частота
Стандартная доза	> 30 и ≤ 50	400 мг	5–60 ^в /каждые 12 часов

- ⁶ 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.
- ^в Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.
- * Рассчитано по формуле Шварца (в мл/мин/1,73 м²) для пациентов детского возраста.

Применение у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

Если КК ≤ 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) ≤ 50 мл/мин

Показания	Клиренс креатинина (мл/мин) ^а	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/частота
Стандартная доза	> 30 и ≤ 50	400 мг	5–60 ^в /каждые 12 часов

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) Внебольничная пневмония (ВП)	≥ 15 и ≤ 30	300 мг		Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) Внебольничная пневмония (ВП)	≥ 15 и ≤ 30	300 мг	
	Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ ^б	200 мг			Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ ^б	200 мг	
Высокая доза ^а оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^г	> 30 и ≤ 50	400 мг	120/каждые 8 часов	Высокая доза ^а оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^г	> 30 и ≤ 50	400 мг	120/каждые 8 часов
	≥ 15 и ≤ 30	300 мг			≥ 15 и ≤ 30	300 мг	
	Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ ^б	200 мг			Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ ^б	200 мг	

- ^a 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.
- ^b Цефтаролин выводится при гемодиализе, поэтому Зинфоро необходимо вводить после выполнения гемодиализа в дни гемодиализа.
- ^b 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
- ^г Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 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)

- ^a 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.
- ^b Цефтаролин выводится при гемодиализе, поэтому препарат Зинфоро[®] необходимо вводить после выполнения гемодиализа в дни гемодиализа.
- ^b 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
- ^г Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 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					≤ 50 мл/мин				
Показания	Возрастная группа	Клиренс креатинина (мл/мин) ^а	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/часота	Показания	Возрастная группа	Клиренс креатинина (мл/мин) ^а	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/часота
<u>Стандартная доза</u> Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (ОИКМТ)	Подростки в возрасте от 12 до < 18 лет с массой тела ≥ 33 кг	> 30 и ≤ 50	400 мг	5–60 ^в /каждые 12 часов	<u>Стандартная доза</u> Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (ОИКМТ)	Подростки в возрасте от 12 до < 18 лет с массой тела ≥ 33 кг	> 30 и ≤ 50	400 мг	5–60 ^в /каждые 12 часов
		≥ 15 и ≤ 30	300 мг				≥ 15 и ≤ 30	300 мг	
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	Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ ^{зб}	200 мг	5–60 ^в /каждые 8 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	Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ ^{зб}	200 мг	5–60 ^в /каждые 8 часов
		> 30 и ≤ 50	8 мг/кг до максимальной дозы 300 мг				> 30 и ≤ 50	8 мг/кг до максимальной дозы 300 мг	
		≥ 15 и ≤ 30	6 мг/кг до максимальной дозы 200 мг				≥ 15 и ≤ 30	6 мг/кг до максимальной дозы 200 мг	

Высокая доза ^в оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^г	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	

^а Рассчитано по формуле Шварца для пациентов детского возраста (в мл/мин/1.73 м²). Доза основана на КК. КК следует тщательно контролировать, а дозу препарата следует корректировать в соответствии с функцией почек.

^б Цефтаролин выводится при гемодиализе, поэтому Зинфоро необходимо вводить после выполнения гемодиализа в дни гемодиализа.

^в 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.

^г 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

Высокая доза ^в оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^г	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	

^а Рассчитано по формуле Шварца для пациентов детского возраста (в мл/мин/1.73 м²). Доза основана на КК. КК следует тщательно контролировать, а дозу препарата следует корректировать в соответствии с функцией почек.

^б Цефтаролин выводится при гемодиализе, поэтому препарат Зинфоро[®] необходимо вводить после выполнения гемодиализа в дни гемодиализа.

^в 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.

^г 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. <i>Пожилые пациенты (≥ 65 лет)</i> 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 Зинforo® 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 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,	нарушением функции печени. <i>Пожилые пациенты (≥ 65 лет)</i> 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 Зинforo® 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 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.	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.
---	---

Особые указания При применении препарата необходимо руководствоваться официальными рекомендациями по надлежащему использованию антибактериальных препаратов. <i>Реакции гиперчувствительности</i> Как и при применении всех бета-лактамов антибиотиков, возможно развитие серьёзных реакций гиперчувствительности (иногда с летальным исходом). У пациентов, принимающих бета-лактамы антибиотиков, 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 антибиотикам в анамнезе может также развиваться аллергическая реакция на цефтаролина фосамил. Перед началом терапии препаратом Зинforo® следует тщательно изучить данные пациента на предмет выявления реакций гиперчувствительности к бета-лактамам	Особые указания При применении препарата необходимо руководствоваться официальными рекомендациями по надлежащему использованию антибактериальных препаратов. <i>Реакции гиперчувствительности</i> Как и при применении всех бета-лактамов антибиотиков, возможно развитие серьёзных реакций гиперчувствительности (иногда с летальным исходом). У пациентов, принимающих бета-лактамы антибиотиков, 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 антибиотикам в анамнезе может также развиваться аллергическая реакция на цефтаролина фосамил. Перед началом терапии препаратом Зинforo® следует тщательно изучить данные пациента на предмет выявления реакций гиперчувствительности к бета-лактамам
--	--

антибиотикам. 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-лактамную 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 Зинforo®, 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 Зинforo®, проводить поддерживающие мероприятия и назначить специфическое лечение Clostridium difficile.

антибиотикам. 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-лактамную 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 Зинforo®, 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 Зинforo®, 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

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. Однако, возможность развития гемолитической анемии на фоне применения цефалоспоринов, включая препарат Зинфоро®, нельзя

антибиотиков, может развиваться суперинфекция. <i>Ограниченность клинических данных</i> 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 <i>S. aureus</i>, 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. <i>Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>S. aureus</i> с МПК > 1 мг/л к цефтаролину</i>	исключить. Такую возможность необходимо учитывать у пациентов с анемией, наблюдающейся во время или после применения препарата Зинforo®. <i>Нечувствительные микроорганизмы</i> При применении цефтаролина фосамила, как и других антибиотиков, может развиваться суперинфекция. <i>Ограниченность клинических данных</i> Эффективность терапии цефтаролином фосамилем взрослых пациентов с вторичной бактериемией была продемонстрирована на ограниченных клинических данных, включая отдельные сообщения об опыте пострегистрационного применения и данные ретроспективных исследований. 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 <i>S. aureus</i>, или пациенты, требующие интенсивной терапии. У таких пациентов применять препарат следует с осторожностью. Нет опыта лечения цефтаролином осложненных инфекций кожи и
--	--

Существуют ограниченные клинические данные о лечении цефтаролином у взрослых осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных <i>S. aureus</i> 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 <i>S. aureus</i> с МПК > 1 мг/л к цефтаролину, основываются на фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании и симуляции (см. раздел «Способ применения и дозы»). <i>Пациенты детского возраста < 2 месяцев</i> 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.	мягких тканей в следующих группах пациентов: пациенты с иммунодефицитом, 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. У таких пациентов применять препарат следует с осторожностью. <i>Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>S. aureus</i> с МПК > 1 мг/л к цефтаролину</i> Существуют ограниченные клинические данные о лечении цефтаролином взрослых пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, вызванных <i>S. aureus</i> 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 или 4 мг/л. Тем не менее рекомендации по дозировке препарата Зинфоро® для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных <i>S. aureus</i> с МПК > 1 мг/л к цефтаролину, основываются на фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании и симуляции (см. раздел «Способ применения и дозы»). Препарат Зинфоро® не следует использовать для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных <i>S. Aureus</i> с МПК > 4 мг/л к цефтаролину.
--	---

Пациенты детского возраста < 2 месяцев

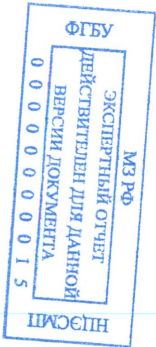
Рекомендуемый режим дозирования препарата Зинforo®, приведенный в таблице 3 для детей в возрасте < 2 месяцев, основан на фармакокинетическом и фармакодинамическом моделировании и симуляции.

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

Менеджер отдела регистрации

подпись

ФИО



138932