

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Зинфоро, 600 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефтаролина фосамил.

Каждый флакон содержит 600 мг цефтаролина фосамила (в виде ацетата моногидрата).

Каждый мл раствора после восстановления содержит 30 мг цефтаролина фосамила (в виде ацетата моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок от желтовато-белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Зинфоро показан к применению у взрослых, новорожденных, младенцев, детей, подростков 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 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 *in vitro* меняется в зависимости от географического

региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Рекомендованная 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 осложненных инфекций кожи и мягких тканей, доказано или предположительно вызванных *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) с минимальной подавляющей концентрации 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 1 Рекомендуемая доза у взрослых с нормальной функцией почек, клиренс креатинина (КК) > 50 мл/мин

Показания	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/частота
-----------	------------------------	---------------------------------------

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

^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 4.4. и 5.1.

^в Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.

Таблица 2 Рекомендуемая доза 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> Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) Внебольничная пневмония (ВП)	Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела ≥ 33 кг	600 мг	5–60 ^б /каждые 12 часов
	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.

^б Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут и применению высоких доз основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов. См. разделы 4.4. и 5.1.

^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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Если КК ≤ 50 мл/мин, дозу препарата следует корректировать в соответствии с информацией, приведенной в таблицах 3 и 4 (см. раздел 5.2.).

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

Таблица 3 Рекомендуемая доза 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
<u>Стандартная доза</u>	> 30 и ≤ 50	400 мг	5–60 ^в /каждые 12 часов
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ)	≥ 15 и ≤ 30	300 мг	
	Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ ^б	200 мг	
Внебольничная пневмония (ВП)			
<u>Высокая доза^в</u>	> 30 и ≤ 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 ^г	≥ 15 и ≤ 30	300 мг	
	Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ ^б	200 мг	

^а 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.

^б Цефтаролин выводится при гемодиализе, поэтому препарат Зинforo 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 4.4. и 5.1.

^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 4 Рекомендуемая доза у пациентов детского возраста с нарушением функции почек, клиренс креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин

Показания	Возрастная группа	Клиренс креатинина (мл/мин) ^а	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/частота
<u>Стандартная доза</u>	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	
		Терминальная стадия почечной недостаточности, в том числе гемодиализ ^б	200 мг	
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ)	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 ^в /каждые 8 часов
Внебольничная пневмония (ВП)		≥ 15 и ≤ 30	6 мг/кг до максимальной дозы 200 мг	
<u>Высокая доза^в</u> 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	

- ^a 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.
- ^b Цефтаролин выводится при гемодиализе, поэтому препарат Зинforo 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 4.4. и 5.1.
- ^г Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата

Пациенты с нарушением функции печени

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

Способ применения

Препарат Зинforo водится внутривенно в виде инфузии в течение 5–60 или 120 минут.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к цефтаролина фосамилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Реакции гиперчувствительности

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

У пациентов, принимающих бета-лактамные антибиотики, 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 Зинфоро 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 Зинфоро, сообщалось о развитии антибиотик-ассоциированного 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. Однако, возможность развития гемолитической анемии на фоне применения цефалоспоринов, включая препарат Зинforo, нельзя исключить. Такую возможность необходимо учитывать у пациентов с анемией, наблюдающейся во время или после применения препарата Зинforo.

Нечувствительные микроорганизмы

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

Ограниченность клинических данных

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 *S. aureus*, или пациенты, требующие интенсивной терапии. У таких пациентов применять препарат следует с осторожностью.

Нет опыта лечения цефтаролином осложненных инфекций кожи и 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.

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

Существуют ограниченные клинические данные о лечении цефтаролином взрослых пациентов с осложненными инфекциями 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 или 4 мг/л. Тем не менее рекомендации по дозировке препарата Зинforo 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 4.2.). Препарат Зинforo не следует использовать для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *S. aureus* с МПК > 4 мг/л к цефтаролину.

Дети

Пациенты детского возраста < 2 месяцев

Рекомендуемый режим дозирования препарата Зинforo, приведенный в таблице 4 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 Р-gp или BCRP.

Цефтаролин не ингибирует Р-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).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

Лактация

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.

Фертильность

Исследования на животных не выявили неблагоприятного воздействия цефтаролина фосамила на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными побочными реакциями, возникающими у $\geq 3\%$ из приблизительно 3242 пациентов, получавших препарат Зинфоро 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 4.4.) 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-х 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии			колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> ¹			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			анемия, лейкопения, нейтропения*, * тромбоцитопения	эозинофилия*, агранулоцитоз		
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность / анафилаксия ^{1, 2} , отек губ и лица			
Нарушения метаболизма и питания		гипергликемия, гипокалиемия	гиперкалиемия			
Нарушения со стороны		головная боль,	судороги. энцефалопатия*			

нервной системы		головокружение				
Нарушения со стороны сосудов		флебит, брадикардия	ощущение сердцебиения			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						эозинофильная пневмония*
Желудочно-кишечные нарушения		диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		повышение активности трансаминаз	гепатит			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, зуд	крапивница			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина крови)			
Общие нарушения и реакции в месте введения		лихорадка, реакции в месте инфузии (эритема, флебит, боль)				

Лабораторные и инструментальные данные	положительная прямая проба Кумбса ¹		удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинного времени, увеличение международного нормализованного отношения				
--	--	--	---	--	--	--	--

1. См. раздел 4.4.

2. См. раздел 4.3.

*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 4.4.).

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%).

Синдром Коуниса

Острый коронарный синдром, связанный с аллергической реакцией (синдром Коуниса), отмечался при применении других бета-лактамов антибиотиков.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл.почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Тел. отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл.почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96, +374 (60) 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-05-08

Эл.почта: vigilance@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Ограниченные данные по пациентам, получавшим препарат Зинфоро 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.

Лечение

В случае 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины и пены.

Код АТХ: J01DI02

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 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.

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

Микроорганизмы	Пограничные значения МПК (мг/л)	
	Чувствительные (≤ 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 A, B, C, G	Примечание ³	Примечание ³
<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 4.2.). 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.

- 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 4.2.). 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.
- Чувствительность определяется по чувствительности к бензилпенициллину.

Связь фармакокинетики и фармакодинамики

Антимикробная активность цефтаролина, так же, как и других бета-лактамов, лучше всего коррелирует с интервалом времени, в течение которого концентрация препарата остается выше МПК инфицирующего микроорганизма ($\%T > \text{МПК}$).

Клиническая эффективность в отношении отдельных патогенных микроорганизмов

Ниже перечислены патогенные микроорганизмы (по показаниям к применению), 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.

Клиническая эффективность при вторичной bacteriemia

Ограниченное количество пациентов с вторичной bacteriemia 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 bacteriemia на исходном уровне, из которых 72 пациента получали цефтаролин фосамил. Частота клинического излечения у пациентов с вторичной bacteriemia 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 bacteriemia, 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

Почечная недостаточность

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) ≤ 50 мл/мин (см. раздел 4.2.).

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.

Печеночная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

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.

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.

Дети

Новорожденным, младенцам, детям и подросткам с массой тела менее 33 кг требуется коррекция дозы (см. раздел 4.2.).

5.3. Данные доклинической безопасности

Почки были основными органами-мишенями токсического действия как у обезьян, так и у крыс. Гистологические изменения включали отложение пигмента в эпителии канальцев почек и его воспаление. Изменения в почках не были обратимыми, но их степень тяжести снижалась после 4-недельного восстановительного периода.

При относительно высоких значениях воздействия наблюдались судороги во время исследований с однократным и многократным введением препарата как у крыс, так и у обезьян (при превышении в ≥ 7 раз расчетного уровня $C_{\max}$ цефтаролина после введения в дозе 600 мг два раза в сутки).

Другие важные токсикологические изменения, отмеченные у крыс и обезьян, включали гистологические изменения в мочевом пузыре и селезенке.

Генетическая токсикология

Цефтаролина фосамил и цефтаролин проявляли кластогенные свойства при анализе хромосомных aberrаций *in vitro*, однако признаки мутагенной активности в тесте Эймса, на клетках мышинной лимфомы и при анализе репаративного синтеза ДНК отсутствовали. Кроме того, результаты анализа на образование микроядер у крыс и мышей *in vivo* были отрицательными. Исследования канцерогенности не проводились.

Репродуктивная токсикология

В целом, нежелательных эффектов на фертильность или постнатальное развитие у крыс при дозах, обеспечивавших уровень воздействия, в 5 раз превышающий наблюдаемое клиническое воздействие, не наблюдалось. Когда цефтаролин вводили во время органогенеза, у крыс при значениях воздействия ниже наблюдаемых клинических значений наблюдались незначительные изменения в массе эмбрионов и замедление ossификации межтеменной кости. Однако, если цефтаролин вводили на протяжении беременности и лактации, он не оказывал влияния на массу тела или рост крысят. Введение цефтаролина беременным кроликам при значениях воздействий, аналогичных наблюдавшимся клинически, приводило к повышению частоты искривления рожков подъязычной кости — частой скелетной аномалии у эмбрионов кролика.

Ювенильная токсичность

Внутривенное болюсное введение цефтаролина фосамила вскармливаемым крысятам с 7-го по 20-й послеродовой день хорошо переносилось при значениях уровня воздействия в плазме крови, приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов детского возраста. На 50-й послеродовой день у животных во всех группах, включая контрольных животных, наблюдались кисты в корковом веществе почек. Кисты обнаруживались в малой части почки и возникали при отсутствии значительных изменений в функции почек или в показателях анализа мочи. В связи с этим, данные наблюдения не рассматривали как нежелательные.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-аргинин

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Восстановленный раствор (концентрат) необходимо немедленно использовать, не хранить.

После разбавления

Приготовленный раствор для инфузий сохраняет стабильность в течение 12 ч при хранении в холодильнике (2-8°C).

После извлечения из холодильника раствор для инфузий необходимо использовать в течение 6 часов при комнатной температуре.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30°C.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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 крышкой ("флип-офф"). По 10 флаконов с листком-вкладышем в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Указания по разведению раствора лиофилизата

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.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация (а также для Республики Армения и Кыргызской республики)

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл.почта: belarusro@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зинфоро доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.