

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zinforo, 600 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab tseftaroliinfosamiili äädikhappe solvaadi monohüdraati, mis vastab 600 mg tseftaroliinfosamiilile.

Manustamiskõlblikuks muutmise järgselt sisaldab 1 ml lahust 30 mg tseftaroliinfosamiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Kahvatukollakas-valge või helekollane pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Zinforo on näidustatud vastsündinutele, imikutele, lastele, noorukitele ja täiskasvanutele järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid;
- olmetekkene pneumoonia.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav ravi kestus on 5...14 päeva naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide (*complicated skin and soft tissue infections*, cSSTI) korral ja 5...7 päeva olmetekkese pneumoonia (*community-acquired pneumonia*, CAP) korral.

**Tabel 1. Annustamine normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel, kelle kreatiniini kliirens (*creatinine clearance*, CrCL) on > 50 ml/min**

Näidustused	Annustamine (mg/infusioon)	Infusiooniaeg (minutid) / sagedus
<u>Standardannus</u> <sup>a</sup>	600 mg	5...60 <sup>b</sup> / iga 12 tunni järel
cSSTI CAP		
<u>Suur annus</u> <sup>b</sup>		120 / iga 8 tunni järel
Kinnitatud cSSTI või kahtlus, et põhjustaja on <i>S. aureus</i> , ja kui tseftaroliini minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon ( <i>minimum inhibitory concentration</i> ) MIK = 2 mg/l või 4 mg/l <sup>c</sup>		

<sup>a</sup> Patsientidel, kellel renaalne kliirens on normi ülemisest piirist kõrgem ja saavad standardannust, võib olla

soovitav 60-minutiline infusiooniaeg.

<sup>b</sup> Alla 60-minutilised infusiooniajad ja soovitatavad suured annused põhinevad ainult farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsidel. Vt lõigud 4.4 ja 5.1.

<sup>c</sup> Standardannust soovitatakse *S. aureus*'e raviks juhul, kui tseftaroliini MIK on  $\leq 1$  mg/l.

**Tabel 2. Annustamine normaalse neerufunktsiooniga lastel, kelle CrCL on  $> 50$  ml/min\***

Näidustused	Vanuserühm	Annustamine (mg/infusioon)	Infusiooniaeg (minutid) / sagedus
<u>Standardannus</u> <sup>a</sup>	Noorukid vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga $\geq 33$ kg	600 mg	5...60 <sup>b</sup> / iga 12 tunni järel
cSSTI	Noorukid vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga < 33 kg ning lapsed vanuses $\geq 2$ ...< 12 aastat	12 mg/kg kuni maksimaalselt 400 mg	5...60 <sup>b</sup> / iga 8 tunni järel
CAP	Imikud vanuses $\geq 2$ kuud...< 2 aastat	8 mg/kg	5...60 <sup>b</sup> / iga 8 tunni järel
	Vastsündinud sünnist kuni < 2 kuud <sup>b</sup>	6 mg/kg	60 / iga 8 tunni järel
<u>Suur annus</u> <sup>b</sup>	Noorukid ja lapsed vanuses $\geq 2$ ...< 18 aastat	12 mg/kg kuni maksimaalselt 600 mg	120 / iga 8 tunni järel
Kinnitatud cSSTI või kahtlus, et põhjustaja on <i>S. aureus</i> , ja kui tseftaroliini MIK = 2 mg/l või 4 mg/l <sup>c</sup>	Imikud vanuses $\geq 2$ kuud...< 2 aastat	10 mg/kg	120 / iga 8 tunni järel

<sup>a</sup> Patsientidel, kellel renaalne kliirens on normi ülemisest piirist kõrgem ja saavad standardannust, võib olla soovitatav 60-minutiline infusiooniaeg.

<sup>b</sup> Alla 60-minutilised infusiooniajad, vastsündinutele soovitatavad annused ja suured annused põhinevad ainult farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsidel. Vt lõigud 4.4 ja 5.1.

<sup>c</sup> Standardannust soovitatakse *S. aureus*'e raviks juhul, kui tseftaroliini MIK on  $\leq 1$  mg/l.

\* Arvutatud Schwartzi valemiga (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lastele.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on  $> 50$  ml/min, ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kui kreatiniini kliirens (CrCL) on  $\leq 50$  ml/min, tuleb annust kohandada, nagu esitatud tabelites 3 ja 4 (vt lõigud 4.9 ja 5.2). Soovitatav ravi kestus on 5...14 päeva cSSTI ja 5...7 päeva CAP-i korral.

**Tabel 3. Annustamine kahjustatud neerufunktsiooniga täiskasvanutel, kelle CrCL on  $\leq 50$  ml/min**

Näidustused	Kreatiniini kliirens (ml/min) <sup>a</sup>	Annustamine (mg/infusioon)	Infusiooniaeg (minutid) / sagedus
<u>Standardannus</u>  cSSTI  CAP	> 30... $\leq$ 50	400 mg	5...60 <sup>c</sup> / iga 12 tunni järel
	$\geq$ 15... $\leq$ 30	300 mg	
	Lõppstaadiumis neeruhaigus ( <i>end-stage renal disease</i> , ESRD), sh hemodialüüs <sup>b</sup>	200 mg	
<u>Suur annus<sup>c</sup></u>  Kinnitatud cSSTI või kahtlus, et põhjustaja on <i>S. aureus</i> , ja kui tseftaroliini minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon MIL = 2 mg/l või 4 mg/l <sup>d</sup>	> 30... $\leq$ 50	400 mg	120 / iga 8 tunni järel
	$\geq$ 15... $\leq$ 30	300 mg	
	ESRD, sh hemodialüüs <sup>b</sup>	200 mg	

<sup>a</sup> Arvutatud Cockcrofti-Gaulti valemiga täiskasvanutele. Annus põhineb CrCL-il. CrCL-i tuleb tähelepanelikult jälgida ja annust kohandada muutuva neerufunktsiooni järgi.

<sup>b</sup> Tseftaroliin on hemodialüüsitav, seetõttu tuleb Zinforot hemodialüüsi päevadel manustada pärast hemodialüüsi tegemist.

<sup>c</sup> Alla 60-minutilised infusiooniajad ja soovitatavad suured annused annused põhinevad ainult farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsidel. Vt lõigud 4.4 ja 5.1.

<sup>d</sup> Kui *S. aureus* 'e raviks kasutatava tseftaroliini MIK on  $\leq 1$  mg/l, soovitatakse ravida standardannusega.

Soovituslikud annused vastündinutele, imikutele ning lastele ja noorukitele põhinevad farmakokineetilisel (PK) mudelil.

Puudub piisav teave, et soovitada annuse kohandamist noorukitel vanuses 12...< 18 aastat kehakaaluga < 33 kg ja lastel vanuses 2...12 aastat, kel on lõppstaadiumi neeruhaigus (*end-stage renal disease*, ESRD).

Puudub piisav teave, et soovitada annuse kohandamist lastel vanuses < 2 aastat, kel on mõõdukas või raske neerukahjustus või ESRD.

**Tabel 4. Annustamine kahjustatud neerufunktsiooniga lastel, kelle CrCL on  $\leq 50$  ml/min**

Näidustused	Vanuserühm	Kreatiniini kliirens (ml/min) <sup>a</sup>	Annustamine (mg/infusioon)	Infusiooniaeg (minutid) / sagedus
<u>Standardannus</u>	Noorukid vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga $\geq$ 33 kg	> 30... $\leq$ 50	400 mg	5...60 <sup>c</sup> / iga 12 tunni järel
		$\geq$ 15... $\leq$ 30	300 mg	
		ESRD, sh hemodialüüs <sup>b</sup>	200 mg	
<u>cSSTI</u>	Noorukid vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga < 33 kg ning	> 30... $\leq$ 50	8 mg/kg kuni maksimaalselt 300 mg	5...60 <sup>c</sup> / iga 8 tunni järel
		$\geq$ 15... $\leq$ 30	6 mg/kg kuni maksimaalselt 200 mg	
<u>CAP</u>	lapsed vanuses $\geq$ 2...< 12 aastat			

Näidustused	Vanuserühm	Kreatiiniini kliirens (ml/min) <sup>a</sup>	Annustamine (mg/infusioon)	Infusiooniaeg (minutid) / sagedus
Suur annus <sup>c</sup>  Kinnitatud cSSTI või kahtlus, et põhjustajaks on <i>S. aureus</i> ja kui tseftaroliini MIK = 2 mg/l või 4 mg/l <sup>d</sup>	Lapsed ja noorukid vanuses ≥2...< 18 aastat	> 30...≤ 50	10 mg/kg kuni maksimaalselt 400 mg	120 / iga 8 tunni järel
		≥ 15...≤ 30	8 mg/kg kuni maksimaalselt 300 mg	

<sup>a</sup> Arvutatud Schwartzi valemiga lastele (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Annus põhineb CrCL-il. CrCL-i tuleb tähelepanelikult jälgida ja annust kohandada muutuva neerufunktsiooni järgi.

<sup>b</sup> Tseftaroliin on hemodialüüsiv, seetõttu tuleb Zinfort hemodialüüsi päevadel manustada pärast hemodialüüsi tegemist.

<sup>c</sup> Alla 60-minutilised infusiooniajad ja soovitatavad suured annused põhinevad ainult farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsidel. Vt lõigud 4.4 ja 5.1

<sup>d</sup> Kui *S. aureus*'e raviks kasutatava tseftaroliini MIK on ≤ 1 mg/l, soovitatakse ravida standardannusega.

### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks (vt lõik 5.2).

### Manustamisviis

Intravenoosne. Zinfort manustatakse veenisisesel infusioonina standardannuse kasutamisel 5...60 minuti jooksul või suure annuse kasutamisel (*S. aureus*'e põhjustatud cSSTI korral, kui tseftaroliini MIK on 2 või 4 mg/l) 120 minuti jooksul infusioonimahtude 50 ml, 100 ml või 250 ml puhul (vt lõik 6.6). Infusiooniga seotud reaktsioone (nt flebiit) saab kontrolli all hoida infusiooni kestuse pikendamiseega.

Infusioonimahud lastel varieeruvad vastavalt lapse kehakaalule. Infusioonilahuse kontsentratsioon valmistamise ja manustamise ajal ei tohi ületada 12 mg/ml tseftaroliinfosamiili.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

## 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus tsefalosporiinide rühma antibiootikumide suhtes.

Kiire ja raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon) iga muud tüüpi beetalaktaam-antibiootikumi (nt penitsilliinide või karbapeneemide) suhtes.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Võimalikud on rasked ja mõnikord surmaga lõppevad ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Beetalaktaam-antibiootikumide (sh tsefalosporiinid) kasutamisega seoses on teatatud nahaga seotud tõsistest kõrvaltoimetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega ning äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos.

Patsiendid, kellel on anamneesis ülitundlikkus tsefalosporiinide, penitsilliinide või teiste beetalaktaam-antibiootikumide suhtes, võivad olla ülitundlikud ka tseftaroliinfosamiili suhtes. Tseftaroliini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud muid kui raskeid ülitundlikkusreaktsioone teistele beetalaktaam-antibiootikumidele (nt penitsilliinile või karbapeneemrühma antibiootikumidele). Raske allergilise reaktsiooni või nahaga seotud tõsise kõrvaltoime esinemisel Zinforo ravi ajal tuleb ravimi kasutamine lõpetada ning rakendada sobivaid meetmeid.

### Clostridium difficile põhjustatud kõhulahtisus

Tseftaroliini kasutamisega seoses on täheldatud antibiootikumist põhjustatud koliiti ja pseudomembranooset koliiti, mis võib raskusastmelt ulatuda kergest kuni eluohtlikuni. Seega on oluline arvestada selle diagnoosiga patsientide puhul, kel esineb tseftaroliini kasutamise ajal või pärast seda kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Sellises olukorras tuleb arvestada tseftaroliinravi lõpetamise ja toetavate meetmete rakendamise vajadusega koos *Clostridium difficile* spetsiifilise raviga.

### Mittetundlikud organismid

Zinforo ravi jooksul või selle järgselt võivad esineda superinfektsioonid.

### Krambihoogudega patsiendid

Krambihooge on esinenud toksikoloogilistes loomuringutes, kus tseftaroliini plasmakontsentratsioon ületas 7...25 korda inimesel kasutatavat maksimaalset plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) (vt lõik 5.3). Krambihoogudega patsientidel on kliiniliste uuringute kogemus tseftaroliinfosamiiliga väga piiratud. Seetõttu tuleb Zinfort kasutada sellistel patsientidel ettevaatusega.

### Otsese antiglobuliin testi (Coombsi testi) serokonversioon ja võimalik risk hemolüütilise aneemia tekkeks

Ravi ajal tsefalosporiinidega võib otsene antiglobuliin test (DAT) muutuda positiivseks. DAT serokonversiooni esinemissagedus tseftaroliinfosamiili saavate patsientide hulgas oli 11,2% viie keskse uuringu koondandmete alusel, kus ravimit manustati iga 12 tunni järel (600 mg manustatuna iga 12 tunni järel 60 minuti jooksul), ning 32,3% uuringus, kus patsiendid said tseftaroliinfosamiili iga 8 tunni järel (600 mg manustatuna iga 8 tunni järel 120 minuti jooksul), (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes ei esinenud hemolüüsi tunnuseid ühelgi ravi saanud patsiendil, kel arenes positiivne DAT. Siiski ei saa välistada võimalust, et hemolüütiline aneemia võib tekkida seoses tsefalosporiin-, sealhulgas Zinforo, raviga. Selle riski suhtes tuleb uurida patsiente, kellel on tekkinud aneemia Zinforo ravi ajal või järgselt.

### Kliiniliste andmete piiratus

Tseftaroliiniga puuduvad kogemused olmetekkese pneumoonia (CAP) ravis järgmistel patsiendirühmadel: immuunpuudulikkusega, raske sepsisega/septilise šokiga või raske kopsuhaigusega (nt tsüstiline fibroos, vt lõik 5.2) patsiendid, PORT V riskiklassi patsiendid, CAP-i tõttu ventilatsiooni vajavad patsiendid, metitsilliinresistentsest *S. aureus*'est põhjustatud CAP-iga või intensiivravi vajavate patsientidega. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Tseftaroliiniga puuduvad kogemused naha- ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide (cSSTI) ravis järgmistel patsiendirühmadel: immuunpuudulikkusega, raske sepsisega/septilise šokiga, nekrotiseeruva fastsiidiga, perirektaalse abstsessiga ning kolmanda astme põletuse ja laiaulatusliku põletuspinnaga patsiendid. Diabeetilise jala infektsioonidega patsientide ravis on piiratud kogemused. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Kliiniliste uuringute andmed tseftaroliini kasutamise kohta *S. aureus*'e põhjustatud cSSTI ravis, kui MİK > 1 mg/l, on piiratud. Soovitavad Zinforo annused, mis on toodud tabelites 1...4 *S. aureus*'e põhjustatud cSSTI raviks, kui tseftaroliini MİK on 2 või 4 mg/l, põhinevad farmakokineetilise farmakodünaamilistel mudelitel ja simulatsioonil (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Zinfort ei tohi kasutada *S. aureus*'e põhjustatud cSSTI raviks, kui tseftaroliini MİK on > 4 mg/l.

Tabelis 2 soovitatav Zinforo annus lastel vanuses < 2 kuud põhineb farmakokineetilise farmakodünaamilistel mudelitel ja simulatsioonil.

Alla 60-minutilised infusioonid põhinevad ainult farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsidel.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tseftaroliinfosamiiliga ei ole kliinilisi ravimi koostoimeuuringuid läbi viidud.

Tseftaroliini või tseftaroliinfosamiili kasutamisel on CYP450 rühma ensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimitega koostoimete tekke tõenäosus väike, kuna *in vitro* nad ei inhibeeri ega indutseeri CYP450 rühma ensüüme. Tseftaroliin ega tseftaroliinfosamiil ei metaboliseeru *in vitro* CYP450 ensüümide abil, mistõttu samaaegselt manustatud CYP450 indutseerijad või inhibiitorid ei mõjuta tõenäoliselt tseftaroliini farmakokineetikat.

Tseftaroliin ei ole *in vitro* renaalsete transportvalkude (OCT2, OAT1, ja OAT3) substraat ega inhibiitor. Seega ei ole ootuspärased koostoimed tseftaroliini ja selliste ravimite vahel, mis on nende transportvalkude substraadid või inhibiitorid (nt probenetsiid).

#### Lapsed

Lastel, nagu täiskasvanutelgi, on koostoimete tekke tõenäosus eeldatavalt madal.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Tseftaroliini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal. Rottide ja küülikutega läbiviidud loomuringud ei ole näidanud terapeutilistele kontsentratsioonidele sarnaste plasmatasemete korral kahjulikke toimeid reproduktsioonitoksilisusele. Ravimi manustamine emasrottidele tiinuse- ja laktatsiooniperioodil ei avaldanud toimet poegade sünnikaalule ega kasvule, kuigi organogeneesi ajal manustatud tseftaroliin tekitas väiksemaid muutusi lootekaalus ning parietaalluu luustumise aeglustumist (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Zinforo kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul kui naise kliiniline seisund vajab ravi Zinforo antibakteriaalse profiiliga antibiootikumiga.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas tseftaroliinfosamiil või tseftaroliin eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või katkestada/hoiduda Zinforoga ravist, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

#### Fertiilsus

Tseftaroliinfosamiili toimeid inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Tseftaroliinfosamiiliga läbiviidud loomuringud ei ole näidanud kahjulikke toimeid seoses fertiilsusega (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Võib esineda kõrvaltoimeid, nt pearinglus, ning see võib mõjustada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinesid  $\geq 3\%$ -l ligi 3242-st kliinilistes uuringutes Zinforoga ravitud patsiendist, olid kõhulahtisus, peavalu, iiveldus ja sügelus ning need olid üldiselt kerged või keskmise raskusega. Esineda võivad ka *Clostridium difficile*'ga seotud haigused (CDAD) ja rasked ülitundlikkusreaktsioonid.

Lööbe suuremat esinemissagedust Aasia päritolu patsientidel (vt allpool) ja DAT serokonversiooni suuremat esinemissagedust (vt lõik 4.4) täheldati täiskasvanud patsientide cSSTI uuringus, kus 600 mg Zinforot manustati 120 minuti jooksul iga 8 tunni järel.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Zinforoga läbiviidud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal tehti kindlaks

järgmised kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt organsüsteemi klassidele ja esinemissagedusele. Esinemissageduse kategooriad on määratletud vastavalt järgmisele tavale: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 5 Kõrvaltoimete esinemissagedus organsüsteemi klasside järgi kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal**

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			<i>Clostridium difficile</i> koliit (vt lõik 4.4)		
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia, leukopeenia*, neutropeenid*, trombotsütopeenid, protrombiiniaja (PT) pikenemine, aktiveeritud osalise protrombiiniaja (aPTT) pikenemine, protrombiini aktiivsuse vähenemine (INR suurenemine)	Agranulotsütoos*, eosinofiilia*	
Immuunsüsteemi häired		Nahalööve, sügelus	Anafülaksia, ülitundlikkus (nt urtikaaria, huulte ja näo turse) (vt lõigud 4.3 ja 4.4)		
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus	Entsefalopaatia* <sup>+</sup>		
Vaskulaarsed häired		Flebiit			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					Eosinofiilne pneumoonia*
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu			
Maksa ja sapiteede häired		Transaminaaside aktiivsuse tõus			
Neerude ja kuseteede häired			Kreatiniini taseme tõus veres		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik, infusiooni koha reaktsioon (erüteem, flebiit, valu)			
Uuringud	Otsene Coombsi test positiivne (vt lõik 4.4)				

\* Turuletulekujärgselt tuvastatud ravimi kõrvaltoime.



+ Entsefalopaatia risk on suurem neerukahjustusega patsientidel, kellel ei ole tseftaroliini annust nõuetekohaselt vähendatud (vt lõigud 4.2 ja 4.9).

### Valikuline kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Nahaga seotud tõsised kõrvaltoimed*

Beetalaktaam-antibiootikumide, sealhulgas tsefalosporiinide kasutamisega seoses on teatatud nahaga seotud tõsistest kõrvaltoimetest (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos) (vt lõik 4.4).

#### *Nahalööve*

Nahalöövet täheldati sageli nii III faasi cSSTI-uuringutes Zinforo manustamisel iga 12 tunni järel (600 mg manustatuna iga 12 tunni järel 60 minuti jooksul) kui ka cSSTI-uuringus manustamisel iga 8 tunni järel (600 mg manustatuna iga 8 tunni järel 120 minuti jooksul). Nahalööbe esinemissagedus Aasia päritolu patsientide alarühmas, kes said Zinfort iga 8 tunni järel, oli väga sage (18,5%).

### Lapsed

Ohutushinnang lastel põhineb kahe uuringu ohutusandmetel, kus Zinfort sai 227 patsienti vanuses 2 kuud...17 aastat, kellel oli cSSTI või CAP. Üldiselt oli nende 227 patsiendi ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Ohutushinnang vastündinutel põhineb kahe uuringu ohutusandmetel, milles 34 patsienti (vanusevahemik alates sünnist kuni 60 päevani) said Zinfort ja 23 patsienti nendest said ainult ühekordse annuse Zinfort. Üldiselt olid nendes uuringutes teatatud kõrvaltoimed kooskõlas teadaoleva Zinforo ohutusprofiiliga.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Piiratud andmete põhjal on soovitatust suuremaid Zinforo annuseid saanud patsientidel ilmnenud mittesoovitavad toimed sarnased nende patsientidega, kes on kasutanud soovituslikke annuseid. Üleannustamise ravimisel tuleb järgida kohalikke üldisi meditsiinitavasid.

### Neerukahjustusega patsiendid

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel võib tekkida suhteline üleannustamine. Neuroloogilisi tagajärgi, sh entsefalopaatiat, on täheldatud juhtudel, kui beetalaktaam-antibiootikume (sh tsefalosporiine) on manustatud kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidele ilma annust vähendamata (vt lõik 4.2).

Tseftaroliin on eemaldatav hemodialüüsi abil. 4-tunnilise dialüüsiperioodi jooksul avastati dialüsaadis ligikaudu 74% manustatud annusest.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, teised tsefalosporiinid ja peneemid, ATC-kood: J01DI02

Zinforo manustamise järgselt on aktiivne ühend tseftaroliin.

### Toimemehhanism

Tseftaroliin on antibakteriaalne tsefalosporiin, mis on *in vitro* aktiivne grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite suhtes. Tseftaroliini bakteritsiidne toime vahendatakse läbi seondumise oluliste penitsilliini siduvate valkudega (*penicillin-binding proteins*, PBP). Biokeemilised uuringud on näidanud, et tseftaroliinil on suur afiinsus metitsilliiniresistentse *Staphylococcus aureus* 'e (MRSA) PBP2a ja penitsilliinile mittetundliku *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) PBP2x suhtes. Selle tulemusel jäävad osade nende mikroorganismide suhtes teostatud testides tseftaroliini minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (MIK) tundlikusse vahemikku (vt lõik „Resistentsus“ allpool).

### Resistentsus

Tseftaroliin ei toimi *Enterobacterales* tüvedesse, mis produtseerivad TEM, SHV või CTX-M perekondade laia spektriga beetalaktamaase (ESBL), seriinkarbapenemaase (nagu KPC), B klassi metallo-beetalaktamaase või C klassi tsefalosporinaase (AmpC). Nimetatud ensüüme produtseerivate ja seetõttu tseftaroliiniresistentsete organismide hulk varieerub laialdaselt riigiti ning riigisiselt tervishoiuteenust osutavate asutuste vahel. Kui tseftaroliinravi alustatakse enne antibiogrammi tulemuste selgumist, tuleb arvestada kohaliku teabega tseftaroliiniresistentsuse osas. Resistentsust võib suurendada ka bakteriseina mitteläbitavus või ravimi eemaldamine bakterirakust rakuseinas oleva pumbasüsteemi abil. Ühes ja samas bakteriaalses isolaadis võib eksisteerida samaaegselt üks või rohkem neist mehhanismidest.

### Koostoime teiste antibakteriaalsete ravimitega

*In vitro* uuringud ei ole näidanud mingit antagonismi tseftaroliini ja teiste sageli kasutatavate antibakteriaalsete ravimite (nt amikatsiin, asitromütsiin, astreonaam, daptomütsiin, levofloksatsiin, linesoliid, meropeneem, tigetsükliin ja vankomütsiin) vahel.

### Tundlikkuse piirid testimisel

Allpool on esitatud EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Komitee) kliinilise tundlikkuse MIK piirid.

Organismid	MIK tundlikkuse piirid (mg/l)	
	Tundlik ( $\leq S$ )	Resistentne ( $R >$ )
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G-rühmad*	Märkus <sup>3</sup>	Märkus <sup>3</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5

<sup>1</sup> Viitab täiskasvanute või noorukite (alates 12 aasta vanusest ja 33 kg) annusele tseftaroliiniga iga 12 tunni järel ja 1-tunniseid infusioone kasutades (vt lõik 4.2). Tähelepanu: puuduvad kliinilise uuringu andmed tseftaroliini kasutamisest *S. aureus*'e põhjustatud CAP-i ravis, kui tseftaroliini MIK > 1 mg/l.

<sup>2</sup> Viitab täiskasvanute või noorukite (alates 12 aasta vanusest ja 33 kg) annusele tseftaroliiniga iga 8 tunni järel ja 2-tunniseid infusioone kasutades, et ravida cSSTI-d (vt lõik 4.2). *S. aureus*, kui tseftaroliini MIK  $\geq$  4 mg/l, on harvaesinev. PK-PD analüüsid viitavad, et annustades tseftaroliini täiskasvanutele või noorukitele (alates 12 aasta vanusest ja 33 kg) iga 8 tunni järel 2-tunniseid infusioone kasutades, võib ravida *S. aureus*'e põhjustatud cSSTI-d, kui tseftaroliini MIK on 4 mg/l.

<sup>3</sup> Väiksem tundlikkus kui bensüülpenitsilliini suhtes.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Sarnaselt teiste beetalaktaam-antibiootikumidega on tseftaroliini puhul parameeter, mis kõige paremini korreleerub tseftaroliini kliinilise efektiivsusega, %T>MIK (aeg %-des annustamisintervalli jooksul, kui plasmakontsentratsioon ületab infitseeriva organismi minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni).

### Kliiniline efektiivsus spetsiifiliste patogeenide suhtes

Efektiivsust on tõestatud kliinilistes uuringutes patogeenide suhtes, mis on loetletud iga näidustuse all, mis olid *in vitro* uuringutes tseftaroliini suhtes tundlikud.

#### *Naha- ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid (cSSTI)*

##### Grampositiivsed mikroobid

- *Staphylococcus aureus* (sh metitsilliinresistentsed tüved)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* group (sh *S. anginosus*, *S. intermedius*, ja *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

##### Gramnegatiivsed mikroobid

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

#### *Olmetekkeline pneumoonia (CAP)*

Uuringutesse ei kaasatud MRSA-st tingitud CAP-i juhte. Olemasolevad kliinilised andmed ei tõenda penitsilliinresistentsete *S. pneumoniae* tüvede vastast toimet.

##### Grampositiivsed mikroobid

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (ainult metitsilliintundlikud tüved)

##### Gramnegatiivsed mikroobid

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

### Antibakteriaalne efektiivsus teiste oluliste patogeenide suhtes

Kliiniline efektiivsus ei ole tõestatud järgmiste patogeenide suhtes, ehkki *in vitro* uuringud näitavad, et need tekitajad on tseftaroliini suhtes tundlikud, kui puuduvad omandatud resistentsuse mehhanismid:

#### *Anaeroobsed mikroobid*

##### Grampositiivsed mikroobid

- *Peptostreptococcus* spp.

##### Gramnegatiivsed mikroobid

- *Fusobacterium* spp.

*In vitro* andmed näitavad, et järgmised liigid ei ole tseftaroliini suhtes tundlikud:

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Tseftaroliini  $C_{\max}$  ja AUC suurenevad ühekordse annuse manustamisel vahemikus 50...1000 mg ligikaudu annusega proportsionaalselt. Pärast mitmekordseid 600 mg infusioone iga 8...12 tunni järel

tervetele täiskasvanutele, kelle CrCL > 50 ml/min, ei täheldatud märgatavat tseftaroliini kumuleerumist.

### Jaotumine

Tseftaroliini seonduvus plasmavalkudega on väike (ligikaudu 20%) ja tseftaroliin ei jaotu erütrotsüütidesse. Tseftaroliini keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral tervetel täiskasvanud meestel pärast radioaktiivselt märgistatud 600 mg tseftaroliinfosamiili veenisisesest üksikannuse manustamist oli 20,3 l, mis vastab rakuvälise vedeliku mahule.

### Biotransformatsioon

Tseftaroliinfosamiil (eelravim) konverteeritakse fosfataas-ensüümide poolt plasmas aktiivseks tseftaroliiniks ning eelravimi kontsentratsioonid on plasmas mõõdetavad peamiselt veenisisesest infusiooni ajal. Tseftaroliini beetalaktaam-ringi hüdrolyüsi käigus moodustub mikrobioloogiliselt inaktiivne avatud ringiga metaboliit tseftaroliin M-1. Tervetel inimestel on keskmine plasma tseftaroliin M1 suhe tseftaroliini AUC-sse pärast ühekordset 600 mg tseftaroliinfosamiili veenisisesest infusiooni ligikaudu 20...30%.

Tseftaroliini metaboolne muundumine inimese maksa mikrosoomides oli vähene, mis näitab, et tseftaroliin ei metaboliseeru maksa CYP450 ensüümide abil.

### Eritumine

Tseftaroliin elimineerub peamiselt neerude kaudu. Tseftaroliini renaalne kliirens on ligikaudne võrdne või veidi aeglasem kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja *in vitro* transportvalkude uuringud on näidanud, et aktiivne sekretsioon ei aita kaasa tseftaroliini renaalsele eritumisele.

Tseftaroliini keskmine lõplik eritumise poolväärtusaeg täiskasvanutel on ligikaudu 2,5 tundi.

Pärast radioaktiivselt märgistatud 600 mg tseftaroliinfosamiili ühekordse annuse veenisisesest manustamist tervetele täiskasvanud meestele tuvastati 88% radioaktiivsusest uriinis ja 6% väljaheites.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustus*

Annuse kohandamine on vajalik täiskasvanutel, noorukitel ja lastel, kelle CrCL on  $\leq 50$  ml/min (vt lõik 4.2).

Puudub piisav teave, et soovitada annuse kohandamist 12...< 18 aastastel noorukitel, kel on ESRD ja kehakaal < 33 kg ning 2...< 12 aastastel lastel, kel on ESRD. Puudub piisav teave, et soovitada annuse kohandamist < 2 aasta vanustel lastel, kel on mõõdukas või raske neerukahjustus või ESRD.

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole tseftaroliini farmakokineetikat kindlaks tehtud. Kuna tseftaroliin ei metaboliseeru maksas oluliselt, siis ei mõjuta maksakahjustus eeldatavasti oluliselt tseftaroliini süsteemset kliirensit. Seega ei ole maksakahjustusega patsientidel annust vaja kohandada.

#### *Eakad*

Pärast tseftaroliinfosamiili ühekordse 600 mg veenisisesest annuse manustamist oli tseftaroliini farmakokineetika eakatel ( $\geq 65$  aastat) ja tervetel noortel täiskasvanutel (18...45-aastased) sarnane. Eakatel esines AUC<sub>0-∞</sub> 33%-line tõus, peamiselt ealiste neerufunktsiooni muutuste tõttu. Zinforo annust ei ole vaja kohandada eakatel patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on üle 50 ml/min.

#### *Lapsed*

Vastsündinutel, imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga < 33 kg on vajalik annuse kohandamine (vt lõik 4.2).

### *Tsüstilise fibroosiga patsiendid*

Tsüstilise fibroosiga patsiendid jäeti välja CAP-i kliinilistest uuringutest.

Mõned juhtumiaruanded ja avaldatud uuringud soovivad tsüstilise fibroosiga patsientidel tseftaroliinfosamiili suuremat annust, kuna tseftaroliini muutunud farmakokineetika võib viia raviks ebapiisava tasemeni. Populatsiooni farmakokineetiliste uuringute tulemused, mis põhinevad erinevate uuringute kogutud andmetel, kokkuvõttes ei näita märkimisväärset ja kliiniliselt olulist erinevust tseftaroliini farmakokineetilistes parameetrites tsüstilise fibroosiga patsientidel (vanuses 6 aastat ja rohkem). Tseftaroliini kliirens oli sarnane tsüstilise fibroosiga patsientidel ja nendel patsientidel, kellel esines CAP või cSSTI, samas kui tseftaroliini tsentraalne ruumala oli sarnane tervetele patsientidele.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Neerud olid peamiseks toksilisuse sihtorganiks nii ahvidel kui rottidel. Histopatoloogilisteks leidudeks olid pigmendi deponeerumine ja tubulaarepiteeli põletik. Muutused neerudes ei olnud pöörduvad, kuid vähenesid raskusastmelt pärast 4-nädalast paranemisperioodi.

Krampe on täheldatud suhteliselt kõrgete kontsentratsioonide korral ühekordse annuse ja korduvannuste uuringutes nii rottidel kui ahvidel ( $\geq 7$ -kordne  $C_{max}$  plasmakontsentratsioon, mis inimesel saavutatakse annusega 600 mg kaks korda ööpäevas).

Muudeks olulisteks toksikoloogilisteks leiudeks, mida täheldati rottidel ja ahvidel, olid histopatoloogilised muutused kusepõies ja põrnas.

#### Genotoksilisus

Tseftaroliinfosamiil ja tseftaroliin olid *in vitro* kromosomaalaberratsiooni testis klastogeensed, kuid Ames'i testist, hiire lümfoomi ja plaanivälisest DNA sünteesi testist ei saadud tõendeid mutageense aktiivsuse kohta. Lisaks olid *in vivo* roti ja hiire mikrotooma testid negatiivsed. Kartsinogeensusuuringuid ei ole läbi viidud.

#### Reproduktsioonitoksilisus

Kuni 5 korda terapeutilist plasmakontsentratsiooni ületavate annuste manustamisel rottidele ei ilmnenud fertiilsusega ega sünnijärgse arenguga seotud kõrvalnähte. Rottidele organogeneesi ajal manustatud tseftaroliin tekitas väiksemaid muutusi lootekaalus ning parietaalluu luustumise aeglustumist, kui kasutati annuseid, mis olid väiksemad kui terapeutiline plasmakontsentratsioon. Ravimi manustamine emasrottidele tiinuse- ja laktatsiooniperioodil ei avaldanud toimet poegade sünnikaalule ega kasvule. Tseftaroliini manustamisel tiinetele küülikutele annustes, mis vastasid terapeutilisele plasmakontsentratsioonile, esines loodetel sagedamini nurgiti asetsevaid keeleluujätkeid, mis on küüliku loodetel sage skeleti hälve.

#### Juveniilne toksilisus

Rinnapiima saavatele rottidele oli tseftaroliinfosamiili intravenoosne boolusannus 7. kuni 20. sünnijärgsel päeval hästi talutav plasmakontsentratsioonide juures, mis olid ligikaudu 2 korda kõrgemad laste annusest. Neeru kooreosa tsüste täheldati PND50 juures kõigis rühmades, sh kontrollrühmas. Tsüstid haarasid väikese osa neerust ja esinesid oluliste neerufunktsiooni või uriinainetajate muutuste puudumisel. Seetõttu ei loetud neid leide kõrvaltoimeteks.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Arginiin

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

Kuiv pulber: 3 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Manustamiskõlblikuks muudetud viaali sisu tuleb kohe ära lahjendada.

Pärast lahjendamist:

Kui infusioonilahus on valmistatud lõigus 6.6 loetletud lahustitega, tuleb seda kasutada 6 tunni jooksul pärast valmistamist. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. Lahjendatud preparaat tuleb pärast külmkapist väljavõtmist ära kasutada 6 tunni jooksul.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine / lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml (1. tüüpi) klaasist viaal, mis on suletud alumiiniumkattega (halobutüül) kummikorgiga.

Ravim on müügil 10-viaalistes pakendites.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pulber tuleb manustamiskõlblikuks muuta süsteveega ning saadud kontsentratsioon tuleb seejärel kohe enne manustamist lahjendada. Valmis infusioonilahus on helekollast värvi ja selles ei ole nähtavaid osakesi.

Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida standardset aseptilist tehnikat.

Zinforo pulber tuleb manustamiskõlblikuks muuta 20 ml steriilse süsteveega. Saadud lahust tuleb loksutada, enne kui see viiakse infusioonikotti või -pudelisse, milles sisaldub kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahus, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml ja glükoosi 25 mg/ml süstelahus (0,45% naatriumkloriidi ja 2,5% glükoosi) või Ringer-laktaadi lahus. Infusiooniks võib kasutada 250 ml, 100 ml või 50 ml infusioonikotti vastavalt patsiendi vajadustele. Kogu ajaline intervall alates manustamiskõlblikuks muutmise alustamisest kuni intravenoosse infusiooni ettevalmistamise lõpuni ei tohi ületada 30 minutit.

Infusioonimahud lastel varieeruvad vastavalt lapse kehakaalule. Infusioonilahuse kontsentratsioon valmistamise ja manustamise ajal ei tohi ületada 12 mg/ml tseftaroliinfosamiili.

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/785/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2012  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. aprill 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

ACS Dobfar S.p.A.  
Nucleo Industriale S. Atto  
IT-64100 Teramo  
Itaalia

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zinforo, 600 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
*ceftarolinum fosamilum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab tseftaroliinfosamiili aädikhappe solvaadi monohüdraati, mis vastab 600 mg tseftaroliinfosamiilile.

#### 3. ABIAINED

Arginiin

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber,  
10 viaali

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.  
Manustamiskõlblikuks muutmise järgset kõlblikkusaega vaadake infolehest.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/785/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Zinforo, 600 mg kontsentradi pulber  
*ceftarolinum fosamilum*  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Zinforo 600 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber tseftaroliinfosamiil**

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Zinforo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zinforo kasutamist
3. Kuidas Zinforot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zinforot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Zinforo ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on Zinforo**

Zinforo on antibiootikum, mis sisaldab toimeainet tseftaroliinfosamiili. See kuulub ravimirühma, mida nimetatakse tsefalosporiini tüüpi antibiootikumideks.

##### **Milleks Zinforot kasutatakse**

Zinforot kasutatakse laste (alates sünnist) ja täiskasvanute raviks, kel esinevad:

- naha ja nahaaluskudede infektsioonid
- kopsuinfektsioon, mida nimetatakse kopsupõletikuks

##### **Kuidas Zinforo toimib**

Zinforo hävitab teatud baktereid, mis võivad põhjustada raskeid infektsioone.

#### **2. Mida on vaja teada enne Zinforo kasutamist**

##### **Zinforot ei tohi kasutada**

- kui olete tseftaroliinfosamiili või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete teiste tsefalosporiini tüüpi antibiootikumide suhtes allergiline;
- kui teil on varasemalt tekkinud raske allergiline reaktsioon teiste antibiootikumide, nagu penitsilliini või karbapeneemi vastu.

Ärge kasutage Zinforot, kui miski ülal nimetatust käib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Zinforo kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Zinforo kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil esineb neerude funktsiooni häireid (arst võib teile määrata väiksema annuse);
- kui teil on kunagi esinenud tõmbusi (krambihood või krambid);
- kui teil on varasemalt tekkinud mittetõsine allergiline reaktsioon teiste antibiootikumide, nagu penitsilliini või karbapeneemi vastu;
- kui teil on varasemalt antibiootikumikuuri ajal tekkinud raske kõhulahtisus.

Zinforo ravi ajal või pärast seda võib teil tekkida mõne teise bakteri tõttu mõni teine infektsioon.



Teil võivad tekkida raskete nahareaktsioonide nähud ja sümptomid, nagu palavik, liigesevalu, nahalööve, ketendav punane lööve, mäda sisaldavad külmud nahal, villid või nahaketendus, kehatüvel ümarad punased laigud, mille keskel sageli villid, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmadel. Nende nähtude või sümptomite tekkel pidage viivitamata nõu oma arsti või meditsiiniõega.

#### Laboratoorsed uuringud

Teil võib esineda kõrvalekalle laboratoorses testis (nimetatakse Coombsi testiks), mis osutab teatavatele antikehadele, mis võivad toimida teie vere punaliblede vastu. Kui punaliblede tase teie veres langeb, võib teie arst uurida, kas seda võivad põhjustada need antikehad.

Kui miski ülal nimetatust käib teie kohta (või te kahtlete selles), siis pidage enne Zinforo kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

#### **Muud ravimid ja Zinforo**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

#### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, pidage enne Zinforo kasutamist nõu oma arstiga. Ärge kasutage seda ravimit raseduse ajal, kui arst ei ole teil seda käskinud.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Zinforo võib põhjustada selliseid kõrvaltoimeid nagu pearinglus. See võib kahjustada teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

### **3. Kuidas Zinforot kasutada**

Zinforot manustab teile arst või meditsiiniõde.

#### **Kui palju kasutada**

Tavaline soovitatav annus täiskasvanutel on 600 mg iga 12 tunni järel. Arst võib teatud infektsioonide puhul teie annust suurendada kuni annuseni 600 mg iga 8 tunni järel. Tavaline soovitatav annus lastel sõltub lapse vanusest ja kehakaalust ning manustatakse iga 8 või 12 tunni järel. Annus manustatakse veenisiseses aeglase süstena 5...60 minuti jooksul, kui teile manustatakse tavaline annus, või 120 minuti jooksul, kui teile manustatakse suurendatud annus.

Ravikuur kestab nahainfektsioonide puhul tavaliselt 5...14 päeva ja kopsupõletiku puhul 5...7 päeva.

#### **Neerufunktsiooni häired**

Kui teil esinevad neerufunktsiooni häired, võib arst teie annust vähendada, kuna Zinforo eemaldub kehast neerude kaudu.

#### **Kui te kasutate Zinforot rohkem, kui ette nähtud**

Kui teile tundub, et teile on Zinforot liiga palju manustatud, siis rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

#### **Kui te unustate Zinforot kasutada**

Kui teile tundub, et teie annus on vahele jäänud, siis rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Seoses selle ravimiga võivad esineda järgmised kõrvaltoimed.

##### **Rääkige kohe arstile, kui teil tekivad need sümptomid, kuna te võite vajada kiiret ravi:**

- Huulte, näo, kurgu või keele järsk turse, raske lööve ja neelamis- või hingamishäired. Need võivad olla raske allergilise reaktsiooni (anafülaksia) sümptomid, mis võib olla eluohtlik;
- Raske või mittemööduv kõhulahtisus või verd või lima sisaldav iste Zinforo-ravi ajal või pärast seda. Sellises olukorras te ei tohi kasutada ravimeid, mis peatavad või aeglustavad soolte liigutusi.

##### **Väga sage (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st)**

- Muutusi vereproovis, mida nimetatakse Coombsi testiks, võib sageli esineda seda tüüpi antibiootikumi kasutataval patsientidel. Selle testiga otsitakse teatavaid antikehasid, mis võivad toimida teie vere punaliblede vastu.

##### **Sage (võib esineda vähem kui ühel inimesel 10-st)**

- Palavik;
- Peavalu;
- Pearinglus;
- Sügelus, nahalööve;
- Kõhulahtisus, kõhuvalu;
- Iiveldus või oksendamine;
- Teie maks produtseerib rohkem ensüüme (vereproovid näitavad);
- Valu ja veenide ärritus;
- Punetus, valu või turse süste kohas.

##### **Aeg-ajalt (võib esineda vähem kui ühel inimesel 100-st)**

- Kehvveresus;
- Nahapinnast kõrgem sügelev lööve (nõgestõbi);
- Kreatiniini kontsentratsiooni tõus veres. Kreatiniin iseloomustab teie neerude tööd;
- Veritsuste ja verevalumite tavalisest sagedasem esinemine. See võib olla tingitud asjaolust, et vereliistakute tase teie veres on langenud;
- Muutused verehüübivustestides;
- Valgeliblede koguhulga või teatud tüüpi valgeliblede hulga vähenemine veres (leukopeenia ja neutropeenia);
- Vaimse seisundi muutused, nt segasus, teadvushäired, ebatavalised liigutused või tõmblused (entsefalopaatia) – neid on esinenud inimestel, kui neile manustatud annus on olnud liiga suur, eriti neeruprobleemidega inimestel.

##### **Harv (võib esineda vähem kui ühel inimesel 1000-st)**

- Teatud valgeliblede hulga oluline vähenemine veres (agranulotsütoos). Esineda võivad palavik, gripisarnased sümptomid, kurguvalu või muu infektsioon, mis võib olla raske.
- Teatud valgeliblede hulga suurenemine veres (eosinofiilia).

##### **Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**

- Teatud tüüpi kopsuhaigus, mille puhul esineb kopsudes suurenenud hulgal eosinofiile (teatud tüüpi valgelibled) (eosinofiilne kopsupõletik).

##### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Zinforot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Haigla hävitab ohutult kõik jäätmed. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Zinforo sisaldab

- Iga viaal sisaldab 600 mg tseftaroliinfosamiili.
- Teine koostisosa on arginiin.

### Kuidas Zinforo välja näeb ja pakendi sisu

Zinforo on kahvatukollakas-valge või helekollane infusioonilahuse kontsentradi pulber viaalis. Seda müüakse pakendites, milles on 10 viaali.

### Müügiloa hoidja

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Iirimaa

### Tootja

ACS Dobfar S.p.A.  
Nucleo Industriale S. Atto  
64100 Teramo  
Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

### België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

### България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

### Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### Česká republika

Pfizer spol s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

### Magyarország

PFIZER Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: +49 (0)800 8535555

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ.: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer PFE Finland Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele:

Oluline: Enne ravimi ordineerimist palun lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Infusioonilahuse ettevalmistamisel tuleb järgida aseptilist tehnikat. Zinforo viaali sisu tuleb manustamiskõlblikuks muuta 20 ml steriilse süsteveega. Zinforo viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmise juhend on lühidalt esitatud allpool:

<b>Annus (mg)</b>	<b>Lisatava lahjendi maht (ml)</b>	<b>Tseftaroliini ligikaudne kontsentratsioon (mg/ml)</b>	<b>Süstlasse tõmmatav kogus</b>
600	20	30	Kogu maht

Esialgset lahust tuleb täiendavalt lahjendada, et saada Zinforo infusioonilahus. Infusiooniks võib kasutada 250 ml, 100 ml või 50 ml infusioonikotti vastavalt patsiendi vajadustele. Sobivad infusioonilahused on: naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahus, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml ja glükoosi 25 mg/ml süstelahus (0,45% naatriumkloriidi ja 2,5% glükoosi) või Ringer-laktaadi lahus. Saadud lahuse manustamine peab vastavalt valitud annusele kestma standardannuse kasutamisel 5...60 minutit või suure annuse kasutamisel 120 minutit infusioonimahtude 50 ml, 100 ml või 250 ml puhul.

Infusioonimahud lastel varieeruvad vastavalt lapse kehakaalule. Infusioonilahuse kontsentratsioon valmistamise ja manustamise ajal ei tohi ületada 12 mg/ml tseftaroliinfosamiili.

Manustamiskõlblikuks muutmise aeg on alla 2 minuti. Manustamiskõlblikuks muutmiseks segage õrnalt ja kontrollige visuaalselt, et sisu on täielikult lahustunud. Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt uurida lahustumata osakeste kindlakstegemiseks.

Zinforo infusioonilahuste värvus võib olla selge, hele- või tumekollane, olenevalt kontsentratsioonist ja säilitustingimustest. Selles ei ole lahustumata osakesi. Säilitamine soovitud tingimustes ei mõjuta preparaadi tugevust.

Uuringud on näidanud, et Zinforo infusioonilahused püsivad stabiilsetena toatemperatuuril kuni 6 tunni jooksul. Samuti püsivad nad stabiilsetena külmkapis kuni 24 tunni jooksul. Lahjendatud preparaat tuleb pärast külmkapist väljavõtmist ära kasutada 6 tunni jooksul.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Zinforo kokkusobivust teiste ravimitega ei ole tõestatud. Zinforot ei tohi segada ega lisada teisi ravimeid sisaldavatele lahustele.

Üks viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.