

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinforo 600 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää keftaroliinifosamiilietikkahapposolvaattia monohydraattina määrän, joka vastaa 600 mg keftaroliinifosamiilia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 30 mg keftaroliinifosamiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten)

Vaalea kellertävän valkoinen tai vaaleankeltainen kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zinforo on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon vastasyntyneille, pikkulapsille, lapsille, nuorille ja aikuisille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot (cSSTI)
- Avosyntyinen keuhkokuume (CAP).

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun hoidon kesto ihon ja pehmytkudoksen komplisoituneen infektion yhteydessä on 5–14 vuorokautta ja avosyntyisen keuhkokuumeen yhteydessä 5–7 vuorokautta.

Taulukko 1: Annostus aikuisille, joiden munuaisten toiminta on normaali, kreatiniinipuhdistuma (CrCl) > 50 ml/min

Käyttöaiheet	Annostus (mg/infuusio)	Infuusioaika (minuutteina) / annosväli
<u>Vakioannos^a</u> Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot (cSSTI) Avosyntyinen keuhkokuume (CAP)	600 mg	5–60 ^b / 12 tunnin välein
<u>Suuri annos^b</u> Komplisoitunut ihon ja pehmytkudoksen infektio, jonka varmistettu tai epäilty aiheuttaja on <i>S. aureus</i> , jota		120 / 8 tunnin välein

vastaan keftaroliinin MIC-arvo = 2 mg/l tai 4 mg/l ^c		
---	--	--

^a Vakioannosta saaville potilaille, joilla on normaalia suurempi munuaispuhdistuma, suositellaan 60 minuutin infuusioaikaa.

^b Alle 60 minuutin infuusioajat ja suurta annosta koskevat suositukset perustuvat vain farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin analyyseihin. Ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

^c Kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureusta* vastaan on ≤ 1 mg/l, *S. aureus* -infektion hoitoon suositellaan vakioannosta.

Taulukko 2: Annostus pediatriisille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, kreatiniinipuhdistuma (CrCl) > 50 ml/min*

Käyttöaiheet	Ikäryhmä	Annostus (mg/infusio)	Infuusioaika (minuutteina) / annosväli
<u>Vakioannos^a</u>	Nuoret, joiden ikä on 12 – < 18 vuotta ja paino ≥ 33 kg	600 mg	5–60 ^b / 12 tunnin välein
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot (cSSTI)	Nuoret, joiden ikä on 12 vuotta – < 18 vuotta ja paino < 33 kg, sekä lapset, joiden ikä on ≥ 2 vuotta – < 12 vuotta	12 mg/kg, enintään 400 mg	5–60 ^b / 8 tunnin välein
	Pikkulapset, joiden ikä on ≥ 2 kuukautta – < 2 vuotta	8 mg/kg	5–60 ^b / 8 tunnin välein
Avosyntyinen keuhkokuume (CAP)	Vastasyntyneet, 2 kuukauden ikään saakka ^b	6 mg/kg	60 / 8 tunnin välein
<u>Suuri annos^b</u>	Nuoret ja lapset, joiden ikä on ≥ 2 – < 18 vuotta	12 mg/kg, enintään 600 mg	120 / 8 tunnin välein
Komplisoitunut ihon ja pehmytkudoksen infektio, jonka varmistettu tai epäilty aiheuttaja on <i>S. aureus</i> , jota vastaan keftaroliinin MIC-arvo = 2 mg/l tai 4 mg/l ^c	Pikkulapset, joiden ikä on ≥ 2 kuukautta - < 2 vuotta	10 mg/kg	120 / 8 tunnin välein

^a Vakioannosta saaville potilaille, joilla on normaalia suurempi munuaispuhdistuma, suositellaan 60 minuutin infuusioaikaa.

^b Alle 60 minuutin infuusioajat, vastasyntyneiden ja suurta annosta koskevat suositukset perustuvat vain farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin analyyseihin. Ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

^c Kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureusta* vastaan on ≤ 1 mg/l, *S. aureus* -infektion hoitoon suositellaan vakioannosta.

* Laskettu pediatriisille potilaille käyttäen Schwartzin kaavaa (ml/min/1,73 m²).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Jos kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≤ 50 ml/min, tulee annosta muuttaa alla olevien taulukoiden 3 ja 4 mukaisesti (ks. kohta 5.2). Suositeltu hoidon kesto ihon ja pehmytkudoksen komplisoituneen infektion yhteydessä on 5–14 vuorokautta ja avosyntyisen keuhkokuumeen yhteydessä 5–7 vuorokautta.

Taulukko 3: Annostus aikuisille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, kreatiniinipuhdistuma (CrCl) ≤ 50 ml/min

Käyttöaiheet	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min) ^a	Annostus (mg/infuusio)	Infuusioaika (minuutteina) / annosväli
<u>Vakioannos</u>	> 30 – ≤ 50	400 mg	5–60 ^c / 12 tunnin välein
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot (cSSTI)	≥ 15 – ≤ 30	300 mg	
Avosyntyinen keuhkokuume (CAP)	ESRD, mukaan lukien hemodialyysi ^b	200 mg	
<u>Suuri annos^c</u>	> 30 – ≤ 50	400 mg	120 / 8 tunnin välein
Komplisoitunut ihon ja pehmytkudoksen infektio, jonka varmistettu tai epäilty aiheuttaja on <i>S. aureus</i> , jota vastaan keftaroliinin MIC-arvo = 2 mg/l tai 4 mg/l ^d	≥ 15 – ≤ 30	300 mg	
	ESRD, mukaan lukien hemodialyysi ^b	200 mg	

^a Laskettu aikuisille käyttäen Cockcroft-Gaultin kaavaa. Annos perustuu kreatiniinipuhdistumaan.

Kreatiniinipuhdistumaa pitää seurata tarkoin, ja annos pitää säätää munuaisten toiminnan muutosten mukaisesti.

^b Keftaroliini poistuu elimistöstä hemodialyysissä, joten hemodialyysipäivinä Zinforo pitää antaa hemodialyysin jälkeen.

^c Alle 60 minuutin infuusioajat ja suurta annosta koskevat suositukset perustuvat vain farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin analyyseihin. Ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

^d Kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureusta* vastaan on ≤ 1 mg/l, *S. aureus* -infektion hoitoon suositellaan vakioannosta.

Vastasyntyneiden, pikkulasten, lasten ja nuorten annossuositukset perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen.

Ei ole olemassa riittävästi tietoa annossuositusten antamiseksi 12 – < 18-vuotiaille nuorille, joiden paino on < 33 kg ja 2 – 12-vuotiaille lapsille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD).

Ei ole olemassa riittävästi tietoa annossuositusten antamiseksi < 2 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus.

Taulukko 4: Annostus pediatriisille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, kreatiniinipuhdistuma (CrCl) ≤ 50 ml/min

Käyttöaiheet	Ikäryhmä	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min) ^a	Annostus (mg/infuusio)	Infuusioaika (minuutteina) / annosväli
Vakioannos	Nuoret, joiden ikä on 12 – < 18 vuotta ja paino ≥ 33 kg	> 30 – ≤ 50	400 mg	5–60° / 12 tunnin välein
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot (cSSTI)		≥ 15 – ≤ 30	300 mg	
		ESRD, mukaan lukien hemodialyysi ^b	200 mg	
Avosyntyinen keuhkokuume (CAP)	Nuoret, joiden ikä on 12 vuotta – < 18 vuotta ja paino < 33 kg sekä lapset, joiden ikä on ≥ 2 vuotta – < 12 vuotta	> 30 – ≤ 50	8 mg/kg, enintään 300 mg	5–60° / 8 tunnin välein
		≥ 15 – ≤ 30	6 mg/kg, enintään 200 mg	
<u>Suuri annos^c</u> Komplisoitunut ihon ja pehmytkudoksen infektio, jonka varmistettu tai epäilty aiheuttaja on <i>S. aureus</i> , jota vastaan keftaroliinin MIC-arvo = 2 mg/l tai 4 mg/l ^d	Nuoret ja lapset, joiden ikä on ≥ 2 – < 18 vuotta	> 30 – ≤ 50	10 mg/kg, enintään 400 mg	120 / 8 tunnin välein
		≥ 15 – ≤ 30	8 mg/kg, enintään 300 mg	

^a Laskettu käyttäen Schwartzin kaavaa pediatriisille potilaille (ml/min/1,73 m²). Annos perustuu kreatiniinipuhdistumaan. Kreatiniinipuhdistumaa pitää seurata tarkoin, ja annos pitää säätää munuaisten toiminnan muutosten mukaisesti.

^b Keftaroliini poistuu elimistöstä hemodialyysissä, joten hemodialyysipäivinä Zinforo pitää antaa hemodialyysin jälkeen.

^c Alle 60 minuutin infuusioajat ja suurta annosta koskevat suositukset perustuvat vain farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin analyyseihin. Ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

^d Kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureusta* vastaan on ≤ 1 mg/l, *S. aureus* -infektion hoitoon suositellaan vakioannosta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa valmistetta potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Laskimoon. Zinforon infuusiotilavuudet 50 ml, 100 ml tai 250 ml annetaan laskimonsisäisenä infusiona, vakioannos 5–60 minuutin tai suuri annos 120 minuutin kuluessa (komplisoituneiden ihon ja pehmytkudoksen infektioiden hoitoon, kun aiheuttaja on *S. aureus*, jota vastaan keftaroliinin MIC-arvo on 2 tai 4 mg/ml) (ks. kohta 6.6). Infuusioon liittyvät reaktiot (kuten flebiitti) voidaan hoitaa pidentämällä infuusion kesto.

Pediatriisilla potilailla infuusion määrä vaihtelee lapsen painon mukaan. Valmistuksen ja annostelun aikana infuusionestekonsentraatin keftaroliinifosamiilipitoisuus ei saa olla yli 12 mg/ml.

Ks. Kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys kefalosporiiniiryhmän antibiooteille.

Välitön ja vaikea yliherkkyys (kuten anafylaktinen reaktio) jollekin muuntotyypiselle beetalaktaamiantibiootille (esim. penisilliineille tai karbapeneemeille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Vakavat ja toisinaan kuolemaan johtavat yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kefalosporiineille, penisilliineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille aiemmin yliherkkyysreaktion saaneet potilaat saattavat olla yliherkkiä myös keftaroliinifosamiilille. Keftaroliinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on ollut lievä tai kohtainen yliherkkyysreaktio jollekin muulle beetalaktaamiantibiootille (esim. penisilliineille tai karbapeneemeille). Jos Zinforo-hoidon yhteydessä ilmenee vaikea allerginen reaktio, hoito on keskeytettävä ja on ryhdyttävä tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin.

Clostridium difficile -bakteerin aiheuttama ripuli

Antibiootteihin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu keftaroliinifosamiinin käytön yhteydessä, ja niiden vaikeusaste saattaa vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Siksi koliitin mahdollisuus on syytä ottaa huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli keftaroliinifosamiilin käytön yhteydessä tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Tällaisessa tapauksessa on harkittava keftaroliinifosamiilihoidon lopettamista sekä tukitoimenpiteiden ja spesifisen *Clostridium difficile* -hoidon aloittamista.

Ei-herkät organismit

Superinfektioita voi esiintyä Zinforo-hoidon yhteydessä tai sen jälkeen.

Epilepsiaa sairastavat potilaat

Toksikologisissa tutkimuksissa on havaittu kouristuksia, kun keftaroliinin pitoisuudet olivat 7–25-kertaiset ihmisillä todettuihin C_{max} -pitoisuuksiin nähden (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tutkimuksia keftaroliinifosamiilin käytöstä epilepsiaa sairastavilla potilailla on hyvin vähän. Tämän vuoksi Zinforoa on käytettävä varoen tässä potilasryhmässä.

Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin kokeen) serokonversio ja mahdollinen hemolyyttisen anemian riski

Kefalosporiinihoito saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (DAGT). Keftaroliinifosamiilia saavilla potilailla DAGT-serokonversion esiintymistiheys viidessä yhdistetyssä pivotaalitutkimuksessa oli 11,2 %, kun antoväli oli 12 tuntia (600 mg annettiin 60 minuutin aikana 12 tunnin välein), ja 32,3 % tutkimuksessa, jossa potilaat saivat keftaroliinifosamiilia 8 tunnin välein (600 mg annettiin 120 minuutin aikana 8 tunnin välein), ks. kohta 4.8. Kliinisissä tutkimuksissa hemolyyssia ei havaittu potilailla, joiden DAGT oli positiivinen hoidon aikana. Hemolyyttisen anemian ilmenemisen mahdollisuutta kefalosporiinihoidon aikana, mukaan lukien Zinforo-hoito, ei voida kuitenkaan sulkea pois. Potilaat, joilla on anemiaa Zinforo-hoidon yhteydessä tai sen jälkeen, on tutkittava tämän mahdollisuuden suhteen.

Kliinisiä tietoja koskevat rajoitukset

Keftaroliinin käytöstä avosyntyisen keuhkokuumeen hoitoon ei ole kokemusta seuraavilla potilasryhmillä: immuunipuutteiset potilaat, potilaat, joilla on vakava sepsis/septinen sokki, perussairautena vaikea keuhkosairaus, potilaat, joiden PORT-pisteet ovat riskiluokassa V ja/tai joilla avosyntyinen keuhkokuume vaatii ventilaatiota hoitoon hakeutumisen yhteydessä, tai potilaat, joilla on

metisilliiniresistentin *S. aureuksen* aiheuttama avosyntyinen keuhkokuume, tai tehohoitopotilaat. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Keftaroliinin käytöstä ihon ja pehmytkudoksen komplisoituneiden infektioiden hoitoon ei ole kokemusta seuraavilla potilasryhmillä: immuunipuutteiset potilaat, potilaat, joilla on sepsis/septinen sokki, nekrotisoiva faskiitti, peräsuolenvieruspaise ja potilaat, joilla on kolmannen asteen ja laajoja palovammoja. Diabeettisista jalkainfektiopotilaista on vain vähän kokemusta. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

On vain vähän kliinistä tietoa keftaroliinin käytöstä *S. aureuksen* aiheuttaman ihon ja pehmytkudoksen komplisoituneen infektion hoitoon, kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureusta* vastaan on > 1 mg/l. Taulukoissa 1–4 on esitetty Zinforo-valmisteen annossuositukset *S. aureuksen* aiheuttaman ihon ja pehmytkudoksen komplisoituneen infektion hoitoon, kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureusta* vastaan on 2 tai 4 mg/l. Annossuositukset perustuvat farmakokineettiseen ja farmakodynaamiseen mallinnukseen ja simulointiin (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Zinforo-valmistetta ei pidä käyttää *S. aureuksen* aiheuttamien ihon ja pehmytkudoksen komplisoituneiden infektioiden hoitoon, kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureusta* vastaan on > 4 mg/l.

Taulukossa 2 esitetyt Zinforon annostussuositukset alle 2 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille perustuvat farmakokineettiseen ja farmakodynaamiseen mallinnukseen ja simulointiin.

Alle 60 minuutin infuusioajat perustuvat vain farmakokineettiin ja farmakodynaamisiin analyyseihin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia keftaroliinifosamiilin ja muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty.

Keftaroliinin ja keftaroliinifosamiilin yhteisvaikutukset CYP₄₅₀-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat todennäköisesti vähäisiä, sillä ne eivät ole CYP₄₅₀-entsyymien estäjiä tai indusoreja *in vitro*. Keftaroliini ja keftaroliinifosamiili eivät metaboloitu CYP₄₅₀-entsyymien vaikutuksesta *in vitro*, joten samanaikaisesti käytetyt CYP₄₅₀-entsyymien indusorit tai estäjät eivät todennäköisesti vaikuta keftaroliinin farmakokinetiikkaan.

Keftaroliini ei ole munuaisten soluunoton kuljettajaproteiinien (OCT2, OAT1 ja OAT3) substraatti tai estäjä *in vitro*. Tämän vuoksi keftaroliinin yhteisvaikutukset sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajien substraatteja tai estäjiä (esim. probenesidi), eivät ole todennäköisiä.

Pediatriiset potilaat

Kuten aikuisilla, lapsipotilailla odotettu yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja keftaroliinifosamiilin käytöstä raskaana oleville naisille. Rotilla ja kaneilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia terapeuttisia pitoisuuksia vastaavilla annoksilla. Kun keftaroliinifosamiilia annettiin rotille koko tiineyden ja imetyksen ajan, vaikutusta poikasten syntymäpainoon tai kasvuun ei ollut, vaikka pieniä muutoksia sikiön painossa ja inkaluun viivästynyttä luutumista havaittiin, kun keftaroliinifosamiilia annettiin organogeneesin aikana (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Zinforon käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä hoitoa antibiootilla, jolla on Zinforon antibakteerinen profiili.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö keftaroliinifosamiili tai keftaroliini ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Zinforo-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Keftaroliinifosamiilin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa keftaroliinifosamiililla ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutuksia kuten huimausta, saattaa ilmetä, millä voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, joita ilmeni kliinisissä tutkimuksissa $\geq 3\%$:lla noin 3 242:sta Zinforo-valmistetta saaneesta potilaasta, olivat ripuli, päänsärky, pahoinvointi ja kutina. Nämä haittavaikutukset olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia. *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia ja vaikeita yliherkkyysoireita saattaa myös ilmetä.

Tutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli komplisoitunut ihon ja pehmytkudoksen infektiot (cSSTI) ja joille annettiin 600 mg Zinforo-valmistetta 120 minuutin aikana 8 tunnin välein, ilmeni enemmän ihottumaa aasialaisilla potilailla (ks. jäljempänä) ja enemmän DAGT-serokonversiota (ks. kohta 4.4).

Luettelo haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset on havaittu Zinforoa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 5 Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmittäin kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot			<i>Clostridium difficile</i> -koliitti (ks. kohta 4.4)	
Veri ja imukudos			Anemia, leukopenia, neutropenia trombosytopenia, pidentynyt protrombiiniaika (PT), pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT), kohonnut INR	Agranulosytoosi, eosinofilia
Immuunijärjestelmä		Ihottuma, kutina	Anafylaksia, yliherkkyys (esim. urtikaria, huulten ja kasvojen turvotus) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	
Hermosto		Päänsärky, huimaus		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Verisuonisto		Laskimotulehdus		
Ruoansulatuselimistö		Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu		
Maksa ja sappi		Kohonneet transaminaasiarvot		
Munuaiset ja virtsatiet			Korkea veren kreatiniinipitoisuus	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, infuusiopaikan reaktiot (punoitus, laskimotulehdus, kipu)		
Tutkimukset	Suora Coombsin koe positiivinen (ks. kohta 4.4)			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma

Ihottumaa havaittiin esiintymistiheydellä yleinen sekä yhdistetyissä vaiheen III tutkimuksissa potilailla, joilla oli komplisoitunut ihon tai pehmytkudoksen infektio (cSSTI) ja joille annettiin Zinforo-valmistetta 12 tunnin välein (600 mg annettiin 60 minuutin aikana 12 tunnin välein), että tutkimuksessa potilailla, joilla oli komplisoitunut ihon tai pehmytkudoksen infektio (cSSTI) ja joille annettiin Zinforo-valmistetta 8 tunnin välein (600 mg annettiin 120 minuutin aikana 8 tunnin välein). Aasialaisten potilaiden alaryhmässä, jossa potilaat saivat Zinforo-valmistetta 8 tunnin välein, ihottumaa ilmeni kuitenkin esiintymistiheydellä hyvin yleinen (18,5 %).

Pediatriset potilaat

Turvallisuuden arviointi pediatriisilla potilailla perustuu tietoihin kahdesta tutkimuksesta, joissa Zinforo-valmistetta annettiin 227 potilaalle, joilla oli cSSTI tai CAP ja joiden ikä vaihteli 2 kuukaudesta 17 vuoteen. Näillä 227 potilaalla turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan samanlainen kuin aikuisväestössä.

Tämän lisäksi turvallisuuden arviointi vastasyntyneillä perustuu tietoihin kahdesta tutkimuksesta, joissa Zinforo-valmistetta annettiin 34 potilaalle, joiden ikä oli 60 vuorokauden ikään saakka. Näistä 23 potilasta sai ainoastaan kerta-annoksen Zinforo-valmistetta. Näiden 34 potilaan haittavaikutukset olivat kaiken kaikkiaan linjassa Zinforon tiedossa olevan turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Vähäiset tiedot ovat osoittaneet, että suositusannoksia korkeampia Zinforo-annoksia saaneilla potilailla on ollut samoja haittavaikutuksia kuin suositusannoksia saaneilla potilailla. Suhteellinen yliannostus saattaa olla mahdollinen kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Yliannostuksen hoidossa on noudatettava vakiintunutta hoitokäytäntöä.

Keftaroliini voidaan poistaa hemodialyysillä; noin 74 % annetusta annoksesta erittyi dialyysaattiin 4 tunnin dialyysijaksos aikana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, muut kefalosporiinit ja peneemit, ATC-koodi: J01DI02

Zinforon annostelun jälkeen vaikuttava aine on keftaroliini.

Vaikutusmekanismi

Keftaroliini on antibakteerinen kefalosporiini, joka tehoaa *in vitro* Gram-positiivisiin ja -negatiivisiin bakteereihin. Keftaroliinin bakteereita tappava vaikutus perustuu sen sitoutumiseen essentiaaleihin penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP-proteiineihin). Biokemialliset tutkimukset ovat osoittaneet, että keftaroliini sitoutuu korkealla affiniteetilla metisilliiniresistentin *Staphylococcus aureus* (MRSA) – bakteerin PBP2a-proteiiniin ja *Streptococcus pneumoniae* (PNSP, ei herkkä penisilliinille) -bakteerin PBP2x-proteiiniin. Tämän seurauksena osa näistä tutkituista organismeista osoittautuu herkiksi keftaroliinin pienimmille bakteerien kasvun estäville pitoisuuksille (MIC) (ks. kohta Resistenssi, alla).

Resistenssi

Keftaroliini ei tehoa *Enterobacteriales*-kantoihin, jotka tuottavat laajakirjoisia beetalaktamaaseja geeniryhmistä TEM, SHV tai CTX-M, seriini-karbanemaaseihin (kuten KPC:hen), luokan B metallo-beetalaktamaaseihin tai luokan C (AmpC) kefalosporinaaseihin. Organismeja, jotka ilmentävä näitä entsyymejä ja jotka siten ovat resistenttejä keftaroliinille, esiintyy vaihtelevina määrinä eri maissa ja saman maan eri terveydenhoitolaitoksissa. Jos keftaroliinihoito aloitetaan ennen kuin herkkyystestien tulokset ovat saatavilla, paikalliset tiedot näitä entsyymejä ilmentävien organismien esiintymisen todennäköisyydestä on otettava huomioon. Resistenssi voi myös johtua bakteerin läpäisemättömyydestä tai bakteerin lääkeainetta poistavasta pumppausmekanismista (effluksipumppu). Yhtä tai useampia näistä mekanismeista saattaa esiintyä samanaikaisesti yksittäisessä bakteerisolaaatissa.

Yhteisvaikutukset muiden bakteerilääkkeiden kanssa

In vitro -tutkimuksissa ei ole osoitettu antagonismia käytettäessä keftaroliinia yhdessä muiden tavallisten bakteerilääkkeiden (esim. amikasiinin, atsitromysiinin, atstreonaamin, daptomysiinin, levofloksasiinin, linetsolidin, meropenemin, tigesykliinin ja vankomysiinin) kanssa.

Herkkyystestauksen raja-arvot

EUCAST:in (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) herkkyystesteille asettamat raja-arvot on esitetty alla.

Organismi	MIC-raja-arvot (mg/l)	
	Herkkä ($\leq S$)	Resistentti (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 ¹	>2 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C, G	Huomautus ³	Huomautus ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5

1. Viittaa aikuisille tai nuorille (vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 33 kg painaville) käytettävään keftaroliiniannostukseen 12 tunnin välein 1 tunnin aikana annettavana infuusiona (ks. kohta 4.2). Huomaa: kliinistä tietoa keftaroliinin käytöstä *S. aureuksen* aiheuttaman avosyntyisen keuhkokuumeen hoitoon ei ole, kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureusta* vastaan on > 1 mg/l.
2. Viittaa aikuisille tai nuorille (vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 33 kg painaville) ihon ja pehmytkudoksen komplisoituneen infektion hoitoon käytettävään keftaroliiniannostukseen 8 tunnin välein 2 tunnin aikana annettavana infuusiona (ks. kohta 4.2). *S. aureus*, jota vastaan keftaroliinin MIC-arvo on ≥ 4 mg/l, on harvinainen. Farmakokineettiset ja farmakodynaamiset analyysit viittaavat siihen, että aikuisille tai nuorille (vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 33 kg painaville) käytettävä keftaroliiniannostus 8 tunnin välein 2 tunnin aikana annettavana infuusiona saattaa olla riittävä *S. aureuksen* aiheuttaman ihon ja pehmytkudoksen komplisoituneen infektion hoitoon, kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureusta* vastaan on 4 mg/l.
3. Herkkyys päätelty herkkydestä bentsyylipenisilliinille.

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde

Pienimmän infektiota aiheuttavien organismien kasvun estävän pitoisuuden (MIC) ylittävää prosentuaalista altistusaikaa annosten välissä (% t > MIC) on osoittautunut keftaroliinin tehon kanssa parhaiten korreloivaksi parametriksi, kuten muillakin beetalaktaamimikrobilääkkeillä.

Kliininen teho spesifejä patogeeneja vastaan

Teho kummankin käyttöaiheen alla lueteltuja, keftaroliinille herkkiä patogeeneja vastaan on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa *in vitro*.

Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Grampositiiviset mikro-organismit

- *Staphylococcus aureus* (mukaan lukien metisilliiniresistentit kannat)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* -ryhmä (mukaan lukien *S. anginosus*, *S. intermedius* ja *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gramnegatiiviset mikro-organismit

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

Avosyntyinen keuhkokuume

Yhtään MRSA-bakteerin aiheuttamaa avosyntyistä keuhkokuumetta (CAP) ei otettu tutkimuksiin. Saatavilla olevien kliinisten tietojen perusteella ei voida osoittaa tehoa *S. pneumoniaen* penisilliinille ei-herkkiä kantoja vastaan.

Grampositiiviset mikro-organismit

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (vain metisilliiniherkät kannat)

Gramnegatiiviset mikro-organismit

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

Antibakteerinen aktiivisuus muita relevantteja patogeeneja vastaan

Kliinistä tehoa seuraavia patogeeneja vastaan ei ole osoitettu, vaikka *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ne ovat herkkiä keftaroliinille hankittujen resistenssimekanismien puuttuessa:

Anaerobiset mikro-organismit

Grampositiiviset mikro-organismit

- *Peptostreptococcus* spp.

Gramnegatiiviset mikro-organismit

- *Fusobacterium* spp.

In vitro -tiedot osoittavat, että seuraavat lajit eivät ole herkkiä keftaroliinille:

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

5.2 Farmakokinetiikka

Keftaroliinin C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät suunnilleen suhteessa annokseen annosalueella 50 – 1 000 mg (kerta-annokset). Terveillä aikuisilla, joiden CrCl on > 50 ml/min, ei ole havaittu huomattavaa keftaroliinin kertymistä useiden laskimonsisäisten infuusioiden jälkeen, joissa keftaroliinia annettiin 600 mg 8 tai 12 tunnin välein .

Jakautuminen

Keftaroliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (noin 20 %), eikä keftaroliini kulkeudu erytrosyytteihin. Keftaroliinin vakaan tilan jakautumistilavuuden mediaani yhden laskimonsisäisesti annetun radioaktiivisesti merkityn 600 mg keftaroliinifosamiiliannoksen jälkeen oli terveillä, aikuisilla miehillä 20,3 l, mikä vastaa solunulkoisen nesteen tilavuutta.

Biotransformaatio

Keftaroliinifosamiili (aihiolääke) muuttuu aktiiviseksi keftaroliiniksi plasmassa fosfataasientsyymien vaikutuksesta ja aihiolääkkeen pitoisuuksia plasmassa voidaan mitata lähinnä laskimonsisäisen infuusion aikana. Keftaroliinin beetalaktaamirengas hydrolysoituu, jolloin muodostuu mikrobiologisesti inaktiivista keftaroliinin metaboliittia M-1:tä, jossa rengas on avautunut. Yhden laskimonsisäisesti annetun 600 mg keftaroliinifosamiili-infuusion jälkeen plasman keskimääräinen keftaroliinin M-1-metaboliitin ja keftaroliinin AUC-arvon suhde terveillä tutkittavilla on noin 20–30 %.

Yhdistetyissä ihmisen maksan mikrosomeissa keftaroliinin metabolinen vaihdunta oli vähäistä, mikä osoittaa, että keftaroliini ei metaboloidu maksan CYP₄₅₀ -entsyymien vaikutuksesta.

Eliminaatio

Keftaroliini poistuu ensisijaisesti munuaisten kautta. Keftaroliinin munuaispuhdistuma on suunnilleen yhtä suuri tai hieman pienempi kuin glomerulusten suodatusnopeus munuaisessa, ja

kuljettajaproteiinien *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että aktiivinen erittyminen ei edistä keftaroliinin poistumista munuaisten kautta.

Keftaroliinin keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika terveillä aikuisilla on noin 2,5 tuntia.

Yhden terveille, aikuisille miehille laskimonsisäisesti annetun radioaktiivisesti merkityn 600 mg keftaroliinifosamiiliannoksen jälkeen noin 88 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 6 % ulosteessa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta on muutettava aikuisilla, nuorilla ja lapsilla joiden kreatiniinipuhdistuma on ≤ 50 ml/min (ks. kohta 4.2).

Ei ole olemassa riittävästi tietoa annossuositusten antamiseksi 12 – < 18-vuotiaille nuorille, joiden paino on < 33 kg, ja 2 – < 12-vuotiaille lapsille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Ei ole olemassa riittävästi tietoa annossuositusten antamiseksi alle 2-vuotiaille pediatriisille potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Keftaroliinin farmakokinetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty. Keftaroliini ei vaikuta merkittävästi metaboloituvan maksassa, joten maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan merkittävästi keftaroliinin systeemiseen puhdistumaan. Annoksen muuttamista ei tämän vuoksi suositella potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät

Yhden laskimonsisäisen 600 mg keftaroliinifosamiiliannoksen antamisen jälkeen keftaroliinin farmakokinetiikka oli samanlainen terveillä iäkkäillä tutkittavilla (≥ 65 -vuotiaat) ja terveillä nuorilla aikuisilla (18–45-vuotiaat). Iäkkäillä potilailla %AUC_{0-∞}-arvo oli 33 % suurempi, mikä johtuu pääasiassa ikään liittyvistä munuaistoiminnan muutoksista. Zinforo-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 50 ml/min.

Pediatriiset potilaat

Annosta on säädettävä vastasyntyneillä, pikkulapsilla, lapsilla ja nuorilla, joiden paino on < 33 kg (ks. kohta 4.2)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sekä apinoilla että rotilla munuainen on toksisuuden ensisijainen kohde-elin. Histopatologiaa löydöksiä olivat mm. pigmenttikertymät ja tiehytepiteelin tulehdus. Munuaisten muutokset eivät korjautuneet, mutta niiden vaikeusaste pieneni 4 viikon toipumisjakson aikana.

Kouristuksia on havaittu suhteellisen suurilla altistuksilla yhden ja usean annoksen tutkimuksissa sekä rotilla että apinoilla (≥ 7 -kertainen arvioituun keftaroliinin C_{max}-arvoon nähden 600 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa).

Muita tärkeitä toksikologisia löydöksiä rotalla ja apinalla olivat histopatologiset muutokset virtsarakossa ja pernessä.

Geenitoksisuus

Keftaroliinifosamiili ja keftaroliini olivat klastogeenisiä *in vitro* -kromosomipoikkeavuusanalyyseissä, mutta näyttöä mutageenisuudesta ei kuitenkaan saatu Amesin testissä, hiiren lymfomakokeessa eikä UDS-testissä (Unscheduled DNA synthesis assay, DNA:n korjautumissynteesin testi). Lisäksi rotan ja hiiren *in vivo* -mikrotumatestit olivat negatiivisia. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ei kaiken kaikkiaan havaittu hedelmällisyyteen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia annoksilla, jotka olivat jopa 5-kertaisia verrattuna todettuun kliiniseen altistukseen. Kun keftaroliinia annettiin organogeneesin aikana, rotilla havaittiin pieniä muutoksia sikiön painossa ja inkaluun luutumisen viivästymistä, kun altistus oli pienempi kuin käytettäessä kliinisiä annoksia. Kun keftaroliinia annettiin koko tiineyden ja imetyksen ajan, vaikutusta poikasten syntymäpainoon tai kasvuun ei kuitenkaan ollut. Keftaroliinin anto tiineille kaneille aiheutti tavallista enemmän kaniensikiöille tyypillistä luustopoikkeamaa (angulated hyoid alae), kun altistus oli vastaava kuin käytettäessä kliinisiä annoksia.

Nuoruusiän toksisuus

Imeväiset rotat sietivät päivinä 7–20 syntymän jälkeen laskimoon boluksena annettua keftaroliinifosamiilia hyvin, kun altistus plasmassa oli suunnilleen 2 kertaa suurempi kuin pediatriasilla potilailla. Päivänä 50 syntymän jälkeen munuaisten kortikaalisia kystia todettiin kaikissa ryhmissä, verrokkiryhmä mukaan lukien. Kystia oli pienessä osassa munuaista eivätkä ne aiheuttaneet merkittäviä muutoksia munuaisten toimintaan tai virtsan parametreihin. Tästä syystä näitä löydöksiä ei pidetty haitallisina.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Arginiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine: 3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos:

Injektiopullossa oleva käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava välittömästi.

Laimennuksen jälkeen:

Laskimonsisäinen liuos on annettava 6 tunnin sisällä sen valmistamisesta käyttäen kohdassa 6.6 mainittuja laimentimia. Käyttövalmiin kiuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan korkeintaan 24 tuntia 2–8°C:ssa. Laimennettu tuote on käytettävä 6 tunnin sisällä jääkaapista huoneenlämpöön ottamisen jälkeen.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttöä edeltävät säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä ole yli 24 tuntia 2–8°C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista/laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20 ml:n lasinen (tyyppi 1) injektiopullo, joka on suljettu (halogeenibutyyli)kumitulpalla, jossa on alumiininen suljin repäisykorkilla).

Lääkevalmiste toimitetaan 10 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä vedellä, ja saatu konsentraatti on sen jälkeen laimennettava välittömästi ennen käyttöä. Käyttökuntoon saatettu liuos on vaaleankeltainen liuos, jossa ei ole hiukkasia.

Liuoksen valmistuksessa ja annostelussa on noudatettava normaalia aseptista tekniikkaa.

Zinforo-kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon 20 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Saatua liuos on ravistettava ennen sen siirtämistä infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %), dekstroosi-injektionestettä (50 mg/ml, 5 %), natriumkloridi- (4,5 mg/ml) ja dekstroosi- (25 mg/ml) injektionestettä (0,45 % natriumkloridia ja 2,5 % dekstroosia) tai Ringerin laktaattiliuosta. Potilaan tarvitseman infuusiotilavuuden mukaan infuusion valmistamiseen voidaan käyttää 250 ml:n, 100 ml:n tai 50 ml:n infuusiopussia. Kokonaisuena liuoksen käyttökuntoon saattamisen aloittamisen ja laskimonsisäisen infuusion valmistelun lopettamisen välillä ei saa ylittää 30 minuuttia.

Pediatriisilla potilailla infuusion määrä vaihtelee lapsen painon mukaan. Valmistuksen ja annostelun aikana infuusionestekonsentraatin keftaroliinifosamiilipitoisuus ei saa olla yli 12 mg/ml.

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/12/785/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. elokuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinforo 600 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
keftaroliinifosamiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää keftaroliinifosamiilietikkahapposolvaattia monohydraattina vastaten 600 mg keftaroliinifosamiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Arginiini

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Katso käyttökuuntoon saatetun valmisteen kesto aika pakkausselosteesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/785/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zinforo 600 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi
ceftarolinum fosamilum
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zinforo 600 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos keftaroliinifosamiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zinforo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zinforoa
3. Miten Zinforoa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zinforon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zinforo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Zinforo on

Zinforo on antibiootti, joka sisältää vaikuttavana aineena keftaroliinifosamiilia. Se kuuluu kefalosporiiniantibioottien ryhmään.

Mihin Zinforoa käytetään

Zinforolla hoidetaan lapsia (vastasyntyneistä alkaen) ja aikuisia, joilla on

- ihon ja ihonalaisten kudosten tulehdus
- infektio keuhkoissa (keuhkokuume).

Miten Zinforo toimii

Zinforo tappaa tiettyjä bakteereja, jotka voivat aiheuttaa vakavia tulehduksia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zinforoa

Älä käytä Zinforoa

- jos olet allerginen keftaroliinifosamiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen muille kefalosporiiniantibiooteille
- jos jokin toinen antibiootti, kuten penisilliini tai karbapeneemi, on joskus aiheuttanut sinulle vaikean allergisen reaktion.

Älä käytä Zinforoa, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen Zinforon käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Zinforoa

- jos sinulla on munuaissairaus (lääkäri saattaa joutua määräämään sinulle pienemmän annoksen)
- jos olet joskus saanut kohtauksia (kouristuksia)
- jos jokin toinen antibiootti, kuten penisilliini tai karbapeneemi, on joskus aiheuttanut sinulle muun kuin vaikean allergisen reaktion

- jos olet aiemmin saanut vaikean ripulin käytettyäsi antibiootteja.

Sinulle saattaa kehittyä toisen bakteerin aiheuttama infektio Zinforo-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Laboratoriotutkimus

Sinulla saatetaan todeta poikkeava tulos laboratoriotutkimuksessa (Coombsin koe), jolla etsitään tiettyjä punasolujen vasta-aineita. Jos punasolujen määrä pienenee, lääkäri saattaa tarkistaa, johtuuko se näistä vasta-aineista.

Jos jokin edellä mainittu koskee sinua (tai et ole varma), käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen ennen Zinforon käytön aloittamista.

Muut lääkevalmisteet ja Zinforo

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Keskustele lääkärin kanssa ennen Zinforon käyttöä, jos olet raskaana. Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, paitsi lääkärin määräyksestä.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zinforo saattaa aiheuttaa häiritseviä vaikutuksia, kuten huimausta. Tämä saattaa heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

3. Miten Zinforoa käytetään

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Zinforon sinulle.

Miten paljon lääkettä käytetään

Tavanomainen suositeltu annos aikuisilla on 600 mg 12 tunnin välein. Joidenkin infektioiden hoidossa lääkäri saattaa suurentaa annoksen 600 mg:aan 8 tunnin välein. Lapsilla tavanomainen suositeltu annos riippuu lapsen iästä ja painosta ja annetaan 8–12 tunnin välein. Se annetaan tiputuksena laskimoon 5–60 minuutin kuluessa, jos saat tavanomaisen annoksen, tai 120 minuutin kuluessa, jos saat tavanomaista suuremman annoksen.

Hoidon kesto on ihoinfektioiden kohdalla yleensä 5–14 vuorokautta ja keuhkokuumeen kyseessä ollessa 5–7 vuorokautta.

Potilaat, joilla on munuaissairaus

Jos sinulla on munuaissairaus, lääkäri saattaa pienentää annosta, koska Zinforo poistuu elimistöstä munuaisten kautta.

Jos käytät enemmän Zinforoa kuin sinun pitäisi

Jos epäilet saaneesi liikaa Zinforoa, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos unohdat ottaa Zinforoa

Jos epäilet, että annos on unohtunut, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käyttöön saattaa liittyä seuraavia haittavaikutuksia:

Kerro näistä oireista välittömästi lääkärille, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- Huulten, kasvojen, kurkun tai kielen äkillinen turpoaminen; vaikea ihottuma; ja nielemis- tai hengitysvaikeudet. Nämä oireet saattavat aiheuttaa vaikeasta allergisesta reaktiosta (anafylaksia) ja olla hengenvaarallisia.
- Vaikeaksi muuttunut tai pitkään kestänyt ripuli tai verta tai limaa sisältävä uloste Zinforo-hoidon aikana tai sen jälkeen. Tällöin ei saa ottaa lääkkeitä, jotka pysäyttävät suolen toiminnan tai hidastavat sitä.

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä yli yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Muutokset verikokeessa, jota kutsutaan Coombsin kokeeksi, ovat yleisiä tämäntyyppistä antibioottia saavilla potilailla. Tällä kokeella etsitään tiettyjä punasolujen vasta-aineita.

Yleiset (saattavat ilmetä alle yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- kuume
- päänsärky
- huimaus
- kutina, ihottuma
- ripuli, vatsakipu
- pahoinvointi tai oksentelu
- maksan lisääntynyt entsyymien tuotanto (todetaan verikokeella)
- verisuoniin liittyvä kipu ja ärsytys
- punoitus, kipu tai turvotus injektiokohdassa.

Melko harvinaiset (saattavat ilmetä alle yhdellä henkilöllä sadasta):

- anemia
- kohonnut, kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen. Kreatiniini kuvaa munuaisten toimintakykyä.
- normaalia herkempi verenvuototaipumus tai taipumus saada mustelmia. Tämä saattaa johtua vähentyneestä verihiutaleiden määrästä.
- muutokset veren hyytymistesteissä
- veren valkosolujen kokonaismäärän tai tiettyntyyppisten veren valkosolujen määrän pieneneminen (leukopenia ja neutropenia).

Harvinaiset (saattavat ilmetä alle yhdellä henkilöllä tuhannesta):

- tiettyjen veren valkosolujen määrän merkittävä väheneminen (agranulosytoosi). Sinulle saattaa nousta kuume tai saatat kokea flunssan kaltaisia oireita, kurkkukipua tai muita infektioita, jotka saattavat olla vakavia
- tiettyjen veren valkosolujen määrän suureneminen (eosinofilia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zinforon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Sairaala hävittää jätteen turvallisesti. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zinforo sisältää

- Yksi injektiopullo sisältää 600 mg keftaroliinifosamiilia.
- Muu aine on arginiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Zinforo on vaalea kellertävän valkoinen tai vaaleankeltainen kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten injektiopullossa. Sitä on saatavilla 10 injektiopullon pakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 Italia 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

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tärkeää: Lue valmisteyhteenveto ennen lääkkeen määräämistä.

Infuusionesteen valmistuksessa on noudatettava aseptista tekniikkaa. Zinforo-injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon 20 ml:lla steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä. Seuraavassa on yhteenveto Zinforo-injektiopullon käyttökuntoon saattamisesta:

Annosvahvuus (mg)	Lisättävä laimentimen määrä (ml)	Keskimääräinen keftaroliinipitoisuus (mg/ml)	Käytettävä määrä
600	20	30	Kokonaismäärä

Käyttökuntoon saatettu liuos täytyy edelleen laimentaa, jolloin saadaan aikaan Zinforo-infuusioneste. Potilaan tarvitseman infuusiotilavuuden mukaan infuusion valmistamiseen voidaan käyttää 250 ml:n, 100 ml:n tai 50 ml:n infuusiopussia. Sopivia infuusiolaimentimia ovat: natriumkloridi-injektioneste (9 mg/ml, 0,9 %), dekstroosi-injektioneste (50 mg/ml, 5 %), natriumkloridi- (4,5 mg/ml) ja dekstroosi- (25 mg/ml) injektioneste (0,45 % natriumkloridia ja 2,5 % dekstroosia) tai Ringerin laktatiliuos. Käyttövalmis liuos annetaan valitun annoksen mukaisesti: vakioannos 5–60 minuutin aikana tai suuri annos 120 minuutin aikana infuusiotilavuuksina 50 ml, 100 ml tai 250 ml.

Pediatriisilla potilailla infuusion määrä vaihtelee lapsen painon mukaan. Valmistuksen ja annostelun aikana infuusionestekonsentraatin keftaroliinifosamiilipitoisuus ei saa olla yli 12 mg/ml.

Käyttökuntoon saattaminen kestää alle 2 minuuttia. Sekoita käyttökuntoon saatettua liuosta varovaisesti ja tarkista, että sisältö on täysin liennut. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen annostelua.

Zinforo-infuusionesteiden väri vaihtelee kirkkaasta ja vaaleankeltaisesta tummankeltaiseen pitoisuuden ja säilytysolosuhteiden mukaan. Nesteessä ei ole hiukkasia. Valmisteen teho ei heikkene, jos sitä säilytetään suosituksen mukaisesti.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että Zinforo-infuusionesteet säilyvät huoneenlämmössä enintään 6 tuntia. Vaihtoehtoisesti ne säilyvät 24 tuntia jääkaapissa. Laimennettu tuote on käytettävä 6 tunnin kuluessa jääkaapista huoneenlämpöön ottamisen jälkeen.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttöä edeltävät säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Zinforon yhteensopivuutta muiden lääkkeiden kanssa ei ole selvitetty. Zinforoa ei saa sekoittaa muita lääkkeitä sisältävien liuosten kanssa tai lisätä niihin.

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.