

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Zinforo 600 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder ceftarolinfosamilacetatmonohydrat tilsvarende 600 mg ceftarolinfosamil (ceftarolinum fosamilum).

Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml av oppløsningen 30 mg ceftarolinfosamil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Et lysegult/hvitt pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Zinforo er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos nyfødte, spebarn, barn, ungdom og voksne (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (cSSTI)
- Pneumoni ervervet utenfor sykehus (CAP)

Offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler må tas i betraktning.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt behandlingsvarighet er 5–14 dager for cSSTI og 5–7 dager for CAP.

**Tabell 1 Dosering hos voksne med normal nyrefunksjon, kreatinin-clearance (CrCL) > 50 ml/min**

Indikasjoner	Dosering (mg/infusjon)	Infusjonstid (minutter)/hyppighet
<u>Standard dose<sup>a</sup></u> Kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (cSSTI) Pneumoni ervervet utenfor sykehus (CAP)	600 mg	5–60 <sup>b</sup> /hver 12. time
<u>Høy dose<sup>b</sup></u> cSSTI bekreftet eller mistenkt forårsaket av <i>S. aureus</i> med en MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l for ceftarolin <sup>c</sup>		120/hver 8. time

<sup>a</sup> For pasienter med nyreclearance over normalen, og som får standard dose, kan en infusjonstid på 60 minutter være å foretrekke.

<sup>b</sup> Infusjonstider på mindre enn 60 minutter og høye doseanbefalinger er kun basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se pkt. 4.4 og 5.1.

<sup>c</sup> For behandling av *S. aureus* der ceftarolin MIC er  $\leq$  1 mg/l, anbefales standard dose.

**Tabell 2 Dosering hos pediatriske pasienter med normal nyrefunksjon, kreatinin-clearance (CrCL) > 50 ml/min\***

Indikasjoner	Aldersgruppe	Dosering (mg/infusjon)	Infusjonstid (minutter)/hyppighet
<u>Standard dose<sup>a</sup></u>	Ungdom fra 12 år til < 18 år med kroppsvekt ≥ 33 kg	600 mg	5–60 <sup>b</sup> /hver 12. time
Kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (cSSTI)	Ungdom fra 12 år til < 18 år med kroppsvekt < 33 kg <b>og</b> barn ≥ 2 år til < 12 år	12 mg/kg til maksimalt 400 mg	5–60 <sup>b</sup> /hver 8. time
	Småbarn ≥ 2 måneder til < 2 år	8 mg/kg	5–60 <sup>b</sup> /hver 8. time
Pneumoni ervervet utenfor sykehus (CAP)	Nyfødt fra fødsel til < 2 måneder <sup>b</sup>	6 mg/kg	60/hver 8. time
<u>Høy dose<sup>b</sup></u>			
cSSTI bekreftet eller mistenkt forårsaket av <i>S. aureus</i> med en MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l for ceftarolin <sup>c</sup>	Barn og ungdom fra ≥ 2 år til < 18 år	12 mg/kg til maksimalt 600 mg	120/hver 8. time
	Småbarn ≥ 2 måneder til < 2 år	10 mg/kg	120/hver 8. time

<sup>a</sup> For pasienter med nyreclearance over normalen, og som får standard dose, kan en infusjonstid på 60 minutter være å foretrekke.

<sup>b</sup> Infusjonstider på mindre enn 60 minutter, nyfødte og høye doseanbefalinger er kun basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se pkt. 4.4 og 5.1.

<sup>c</sup> For behandling av *S. aureus* der ceftarolin MIC er ≤ 1 mg/l, anbefales standard dose.

\* Beregnet ved bruk av Schwartz-formelen ( $i \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) for pediatriske pasienter.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre som har kreatinin-clearance-verdier > 50 ml/min (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosen bør justeres når kreatinin-clearance (CrCL) er ≤ 50 ml/min, som vist nedenfor i tabell 3 og 4 (se pkt. 4.9 og 5.2). Anbefalt behandlingsvarighet er 5–14 dager for cSSTI og 5–7 dager for CAP.

**Tabell 3 Dosering hos voksne med nedsatt nyrefunksjon, kreatinin-clearance (CrCL) ≤ 50 ml/min**

Indikasjoner	Kreatinin-clearance (ml/min) <sup>a</sup>	Dosering (mg/infusjon)	Infusjonstid (minutter)/hyppighet
<u>Standard dose</u>	> 30 til ≤ 50	400 mg	5–60 <sup>c</sup> /hver 12. time
Kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner(cSSTI)	≥ 15 til ≤ 30	300 mg	
	ESRD, inkludert hemodialyse <sup>b</sup>	200 mg	
Pneumoni ervervet utenfor sykehus (CAP)			

Indikasjoner	Kreatinin-clearance (ml/min) <sup>a</sup>	Dosering (mg/infusjon)	Infusjonstid (minutter)/hyppighet
Høy dose <sup>c</sup>  cSSTI bekreftet eller mistenkt forårsaket av <i>S. aureus</i> med en MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l for ceftarolin <sup>d</sup>	> 30 til ≤ 50	400 mg	120/hver 8. time
	≥ 15 til ≤ 30	300 mg	
	ESRD, inkludert hemodialyse <sup>b</sup>	200 mg	

<sup>a</sup> Beregnet ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen for voksne. Dosen er basert på CrCL. CrCL skal overvåkes nøye og dosen justeres i henhold til endringer i nyrefunksjon.

<sup>b</sup> Ceftarolin kan hemodialyseres. Zinfozo skal derfor administreres etter hemodialyse på dager med hemodialyse.

<sup>c</sup> Infusjonstider på mindre enn 60 minutter og høye doseanbefalinger er kun basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se pkt. 4.4 og 5.1.

<sup>d</sup> For behandling av *S. aureus* der ceftarolin MIC er ≤ 1 mg/l, anbefales standard dose.

Doseanbefaling hos nyfødte, spebarn, barn og ungdom er basert på farmakokinetisk(PK)-modellering.

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til å anbefale dosejustering hos ungdom fra 12 til < 18 år med kroppsvekt < 33 kg og hos barn fra 2 til 12 år med terminal nyresvikt (ESRD).

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til å anbefale dosejustering hos pediatriske pasienter < 2 år med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ESRD.

**Tabell 4 Dosering hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kreatinin-clearance (CrCL) ≤ 50 ml/min**

Indikasjoner	Aldersgruppe	Kreatinin-clearance (ml/min) <sup>a</sup>	Dosering (mg/infusjon)	Infusjonstid (minutter)/hyppighet
Standard dose	Ungdom fra 12 år til < 18 år med kroppsvekt ≥ 33 kg	> 30 til ≤ 50	400 mg	5–60 <sup>c</sup> /hver 12. time
		≥ 15 til ≤ 30	300 mg	
		ESRD, inkludert hemodialyse <sup>b</sup>	200 mg	
Kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (cSSTI)	Ungdom fra 12 år til < 18 år med kroppsvekt < 33 kg og barn ≥ 2 år til < 12 år	> 30 til ≤ 50	8 mg/kg til maksimalt 300 mg	5–60 <sup>c</sup> /hver 8. time
		≥ 15 til ≤ 30	6 mg/kg til maksimalt 200 mg	
Pneumoni ervervet utenfor sykehus (CAP)				
Høy dose <sup>c</sup>  cSSTI bekreftet eller mistenkt forårsaket av <i>S. aureus</i> med en MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l for ceftarolin <sup>d</sup>	Barn og ungdom fra ≥ 2 år til < 18 år	> 30 til ≤ 50	10 mg/kg til maksimalt 400 mg	120/hver 8. time
		≥ 15 til ≤ 30	8 mg/kg til maksimalt 300 mg	

<sup>a</sup> Beregnet ved bruk av Schwartz-formelen for pediatriske pasienter (i ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dosen er basert på CrCL. CrCL skal overvåkes nøye og dosen justeres i henhold til endringer i nyrefunksjon.

<sup>b</sup> Ceftarolin kan hemodialyseres. Zinfozo skal derfor administreres etter hemodialyse på dager med hemodialyse.

<sup>c</sup> Infusjonstider på mindre enn 60 minutter og høye doseanbefalinger er kun basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se pkt. 4.4 og 5.1.

<sup>d</sup> For behandling av *S. aureus* der ceftarolin MIC er  $\leq 1$  mg/l, anbefales standard dose.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering anses nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk. Zinforo administreres som intravenøs infusjon over 5 til 60 minutter for standard dose eller 120 minutter for høy dose (for cSSTI forårsaket av *S. aureus* med MIC på 2 eller 4 mg/l for ceftarolin) ved infusjonsvolumer på 50 ml, 100 ml eller 250 ml (se pkt. 6.6). Infusjonsrelaterte reaksjoner (som flebitt) kan behandles ved å forlenge infusjonsvarigheten.

Infusjonsvolum for pediatriske pasienter vil variere i henhold til barnets kroppsvekt. Konsentrasjon av infusjonsoppløsningen under tilberedning og administrering bør ikke overstige 12 mg/ml ceftarolinfosamil.

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor cefalosporiner.

Umiddelbar og alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor et hvilket som helst annet betalaktam-antibiotikum (f.eks. penicilliner eller karbapenemer).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og i sjeldne tilfeller fatale overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme (se pkt. 4.3 og 4.8).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert Stevens-Johnson-syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert i forbindelse med behandling med beta-laktam-antibiotika (inkludert kefalosporiner).

Pasienter som har en historikk som inkluderer overfølsomhet overfor cefalosporiner, penicilliner eller andre betalaktam-antibiotika, kan også være overfølsomme overfor ceftarolinfosamil. Ceftarolin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt ikke alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor andre typer betalaktam-antibiotika (f.eks. penicillin eller karbapenemer). Hvis det oppstår en alvorlig allergisk reaksjon eller SCAR under behandling med Zinforo, bør medikamentet seponeres og adekvate tiltak settes i verk.

#### *Clostridium difficile*-assosiert diaré

Antibiotika-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt er rapportert i forbindelse med ceftarolinfosamil, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré under eller etter administrering av ceftarolinfosamil (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør det vurderes å seponere ceftarolinfosamil-behandlingen, og iverksette støttende tiltak, samt å administrere spesifikk behandling mot *Clostridium difficile*-infeksjon.

#### Ikke-følsomme organismer

Superinfeksjoner kan forekomme under og etter behandling med Zinforo.

### Pasienter med tidligere krampeanfll

Det er registrert krampeanfll i toksikologiske studier ved 7-25 ganger humane ceftarolin  $C_{maks}$ -nivåer (se pkt. 5.3). Erfaring fra kliniske studier med ceftarolininfosamil hos pasienter med krampeanfll i anamnesen er svært begrenset. Zinforo bør derfor brukes med forsiktighet i denne pasientpopulasjonen.

### Serokonversjon ved direkte antiglobulintest (Coombs' test) og potensiell risiko for hemolytisk anemi

Utvikling av en positiv direkte antiglobulintest (DAT) kan forekomme under behandling med cefalosporiner. Forekomsten av DAT-serokonversjon hos pasienter som mottok ceftarolininfosamil var 11,2 % i de fem sammenslåtte pivotale studiene med administrering hver 12. time (600 mg administrert over 60 minutter hver 12. time) og 32,3 % i en studie hos pasienter som fikk ceftarolininfosamil hver 8. time (600 mg administrert over 120 minutter hver 8. time), se pkt. 4.8. Hos pasienter som utviklet en positiv DAT under behandling i kliniske studier, ble det ikke påvist hemolyse. Imidlertid kan det ikke utelukkes at muligheten for hemolytisk anemi kan forekomme i forbindelse med cefalosporiner, inkludert Zinforo-behandling. Pasienter som får anemi under eller etter behandling med Zinforo bør undersøkes for denne muligheten.

### Begrensninger i de kliniske data

Det er ingen erfaring med ceftarolin til behandling av CAP i følgende pasientgrupper: de immunsupprimerte pasienter med alvorlig sepsis / septisk sjokk, alvorlig underliggende lungesykdom (f.eks. cystisk fibrose, se pkt. 5.2), de med PORT risikoklasse V, og/eller CAP som krever ventilering ved ankomst CAP på grunn av meticillinresistente *S. aureus* eller pasienter som trenger intensiv behandling. Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene.

Det er ingen erfaringer med ceftarolin til behandling av cSSTI i følgende pasientgrupper: de immunsupprimerte, pasienter med alvorlig sepsis / septisk sjokk, nekrotiserende fasciitt, perirektal abscess og pasienter med tredjegrads og omfattende brannså. Det er begrenset erfaring med behandling av pasienter med diabetiske fotinfeksjoner. Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene.

Det er begrensede data fra kliniske studier på bruken av ceftarolin til behandling av cSSTI forårsaket av *S. aureus* hvor MIC er  $> 1$  mg/l. De anbefalte doseringene av Zinforo til behandling av cSSTI forårsaket av *S. aureus* hvor MIC for ceftarolin er 2 eller 4 mg/l, vist i tabell 1 til 4, er basert på farmakokinetisk-farmakodynamisk modellering og simulering (se pkt. 4.2 og 5.1). Zinforo bør ikke brukes til behandling av cSSTI forårsaket av *S. aureus* hvor MIC for ceftarolin er  $> 4$  mg/l.

Den anbefalte doseringen av Zinforo for pediatriske pasienter som vist i tabell 2 er basert på farmakokinetisk-farmakodynamisk modellering og simulering.

Infusjonstider på mindre enn 60 minutter er kun basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det har ikke blitt utført kliniske legemiddelinteraksjonsstudier mellom andre legemidler og ceftarolininfosamil.

Interaksjonspotensialet til ceftarolin eller ceftarolininfosamil på legemidler som metaboliseres av CYP450-enzymmer, forventes å være lavt siden de ikke er hemmere eller indukere av CYP450-enzymmer *in vitro*. Ceftarolin eller ceftarolininfosamil metaboliseres ikke av CYP450-enzymmer *in vitro*, derfor er det lite sannsynlig at CYP450-indusere eller -hemmere som administreres samtidig, vil påvirke de farmakokinetiske egenskapene til ceftarolin.

Ceftarolin er hverken et substrat eller en hemmer av transportørene for renal absorpsjon, (OCT2, OAT1 og OAT3) *in vitro*. Interaksjoner av ceftarolin med legemidler som er substrater eller hemmere (f.eks. probenecid) av disse transportørene, forventes derfor ikke.

### Pediatrik populasjon

Som for voksne, antas interaksjonspotensialet hos barn å være lavt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det foreligger ingen eller begrenset mengde data fra bruk av ceftarolinfosamil hos gravide kvinner. Dyrestudier gjennomført på rotter og kaniner indikerer ingen skadelige reproduksjonstoksiske effekter ved eksponeringer tilsvarende terapeutiske konsentrasjoner. Ved administrasjon under hele drektigheten og diegivingen hos rotter var det ingen effekt på avkommets fødselsvekt eller vekst, selv om det ble observert mindre endringer i fostervekt og forsinket ossifikasjon i interparietalbenet når ceftarolinfosamil ble gitt under organogenesis (se pkt. 5.3).

Som en forsiktighetsregel anbefales ikke Zinforo brukt under graviditet, med mindre den kliniske tilstanden hos kvinnen krever behandling med et antibiotikum som har Zinforos antibakterielle profil.

### Amming

Det er ukjent hvorvidt ceftarolinfosamil eller ceftarolin utskilles i morsmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Zinforo skal avsluttes/avstås fra.>.

### Fertilitet

Virkningene av ceftarolinfosamil på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Dyrestudier med ceftarolinfosamil indikerer ingen skadelige virkninger med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Bivirkninger som svimmelhet kan forekomme, og dette kan ha innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som forekom hos  $\geq 3\%$  av omtrent 3242 pasienter som ble behandlet med Zinforo i kliniske studier var diaré, hodepine, kvalme og pruritus, og alvorlighetsgraden var generelt mild eller moderat. *Clostridium difficile*-assosiert diaré (CDAD) og alvorlige overfølsomhetsreaksjoner kan også oppstå.

Det ble observert en høyere forekomst av utslett hos asiatiske pasienter (se nedenfor) og en høyere forekomst av DAT-serokonversjon (se pkt. 4.4.) i en studie med voksne pasienter med cSSTI utført med Zinforo 600 mg administrert over 120 minutter hver 8. time.

### Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er blitt identifisert under kliniske studier med Zinforo og fra erfaring etter markedsføring. Bivirkningene er inndelt etter organklasser og frekvens. Frekvenskategoriene er utledet i henhold til følgende konvensjoner: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 5 Hyppighet av bivirkninger etter organklassesystem fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring**

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			<i>Clostridium difficile</i> -enterokolitt (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi, leukopeni, neutropeni*, trombocytopeni, forlenget protrombintid (PT), forlenget aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), økning av internasjonal normalisert ratio (INR)	Agranulocytose*, eosinofili*	
Forstyrrelser i immunsystemet		Utslett, pruritus	Anafylakse, overfølsomhet (f.eks. urticaria, hevelser i lepper og ansikt) (se pkt. 4.3 og 4.4)		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet	Encefalopati* <sup>+</sup>		
Karsykdommer		Flebitt			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					Eosinofil pneumoni*
Gastrointestinale sykdommer		Diaré, kvalme, oppkast, mage-smerter			
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyede transaminaseverdier			
Sykdommer i nyre og urinveier			Forhøyede kreatininværdier i blod		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber, lokale reaksjoner på infusjonsstedet (erytem, flebitt, smerte)			
Undersøkelser	Positiv direkte Coombs' test (se pkt. 4.4)				

\* Bivirkning identifisert etter markedsføring.

<sup>+</sup> Risiko for encefalopati er høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor ceftarolindosen ikke har blitt hensiktsmessig redusert (se pkt. 4.2 og 4.9).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Alvorlige kutane bivirkninger*

SCAR (Stevens-Johnson-syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og



systemiske symptomer, akutt generalisert eksantematøs pustulose) har blitt rapportert i forbindelse med behandling med beta-laktam-antibiotika, inkludert kefalosporiner (se pkt. 4.4).

#### *Utslett*

Utslett ble observert ved en vanlig frekvens i både de samlede fase 3 studiene for cSSTI med administrasjon av Zinforo hver 12. time (600 mg administrert over 60 minutter hver 12. time) og i studien av cSSTI med administrasjon hver 8. time (600 mg administrert over 120 minutter hver 8. time). Frekvensen av utslett i undergruppen med asiatiske pasienter, som fikk Zinforo hver 8. time, var imidlertid svært vanlig (18,5 %).

#### Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsvurderingen hos pediatriske pasienter er basert på sikkerhetsdata fra to studier med Zinforo hos 227 pasienter i alderen 2 måneder til 17 år med cSSTI eller CAP. Generelt var sikkerhetsprofilen hos disse 227 pasientene tilsvarende den som ble observert hos voksne.

I tillegg er sikkerhetsvurderingen hos nyfødte basert på sikkerhetsdata fra 2 studier hvor 34 pasienter (i alderen nyfødt til under 60 dager) fikk Zinforo, 23 av disse pasientene fikk kun én enkeltdose med Zinforo. Bivirkningene som ble rapportert i disse studiene var alt i alt tilsvarende den kjente sikkerhetsprofilen for Zinforo.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Begrensede data fra pasienter som fikk høyere enn anbefalte doser av Zinforo, viser lignende bivirkninger som dem som ble observert hos pasienter som fikk anbefalte doser. Behandling av overdose bør følge standard medisinsk praksis.

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Relativ overdosering kan forekomme hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Nevrologisk følgesykdom, inkludert encefalopati, har vært observert i tilfeller der beta-laktamantibiotika (inkludert cefalosporiner) ble gitt til pasienter med nedsatt nyrefunksjon uten dosereduksjon (se pkt. 4.2).

Ceftarolin kan fjernes ved hemodialyse, over en firetimers dialyseperiode ble omtrent 74 % av en gitt dose gjenvunnet i dialysatet.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle midler til systemisk bruk, andre cefalosporiner og penemer, ATC-kode: J01D I02

Den aktive delen av virkestoffet etter administrasjon av Zinforo er ceftarolin.

## Virkningsmekanisme

Ceftarolin tilhører cefalosporingruppen av antibakterielle midler, med aktivitet mot Gram-positive og -negative bakterier. Ceftarolins baktericide effekt er mediert gjennom binding til viktige penicillinbindende proteiner (PBP). Biokjemiske studier har vist at ceftarolin har høy affinitet til PBP2a hos meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) og PBP2x hos *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) som ikke er følsom overfor penicillin. Som et resultat vil laveste hemmende konsentrasjon (MIC) av ceftarolin mot en del av disse testorganismene komme i det mottakelige området (se "Resistens" nedenfor).

## Resistens

Ceftarolin er ikke aktiv mot enterobakterier som produserer bredspektrede betalaktamaser (ESBL-produserende bakterier) av familiene TEM, SHV eller CTX-M, serine karbapenemaser (som KPC), metallobetalaktamaser av klasse B eller klasse C (AmpC-cefalosporinaser). Organismer som uttrykker disse enzymene og som derfor er resistente mot ceftarolin forekommer med svært varierende hyppighet mellom ulike land og mellom helseinstitusjoner innen de enkelte land. Dersom ceftarolin startes før resultatene fra følsomhetstester foreligger, bør lokal informasjon om risiko for forekomst av organismer som uttrykker disse enzymene tas i betraktning. Resistens kan også medieres via bakteriell impermeabilitet eller efflukspumpemekanisme av legemidler. Én eller flere av disse mekanismene kan sameksistere i et enkelt bakterieisolat.

## Interaksjon med andre antibakterielle midler

*In vitro*-studier har ikke påvist antagonisme mellom ceftarolin i kombinasjon med andre vanlige antibakterielle midler (f.eks. amikacin, azitromycin, aztreonam, daptomycin, levofloxacin, linezolid, meropenem, tigecycline og vancomycin).

## Brytningspunkter ved følsomhetstesting

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) brytningspunkter for følsomhetstesting er vist nedenfor.

Arter	MIC brytningspunkter (mg/l)	
	Følsomme ( $\leq S$ )	Resistente ( $R >$ )
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> grupper A, B, C, G	Note <sup>3</sup>	Note <sup>3</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
Enterobakterier	0,5	0,5

1. Henviser til dosering av voksne eller ungdom (fra 12 år og 33 kg) med ceftarolin hver 12. time med 1-times infusjoner (se pkt. 4.2). Merk: Det er ingen data fra kliniske forsøk rundt bruken av ceftarolin til å behandle CAP forårsaket av *S. aureus* hvor MIC for ceftarolin er  $> 1$  mg/l.
2. Henviser til dosering av voksne eller ungdom (fra 12 år og 33 kg) med ceftarolin hver 8. time med 2-timers infusjoner for å behandle cSSTI (se pkt. 4.2). *S. aureus* hvor MIC for ceftarolin er  $\geq 4$  mg/l er sjelden. PK-PD-analyser tyder på at dosering av voksne eller ungdom (fra 12 år og 33 kg) med ceftarolin hver 8. time med 2-timers infusjoner kan behandle cSSTI forårsaket av *S. aureus* hvor MIC for ceftarolin er 4 mg/l.
3. Utledet følsomhet basert på følsomhet for benzylpenicillin.

## Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

Som for andre betalaktamantibiotika, har den prosentvise tiden over minste hemmende konsentrasjon (MIC) av den infeksjose organismen gjennom doseringsintervallet (% T  $>$  MIC), vist seg å være den parameteren som samsvarer best med effekten til ceftarolin.

### Klinisk effekt mot spesifikke patogener

I kliniske studier er det vist effekt, som er nevnt under hver indikasjon, og som var følsom for Zinforo *in vitro*.

### *Kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner*

#### Grampositive mikroorganismer

- *Staphylococcus aureus* (inkludert meticillinresistente stammer)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-gruppen (omfatter *S. anginosus*, *S. intermedius* og *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

#### Gramnegative mikroorganismer

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

### *Pneumoni ervervet utenfor sykehus*

Ingen tilfeller av CAP forårsaket av MRSA ble innrullert i studiene. Tilgjengelige kliniske data kan ikke bekrefte effekt mot stammer av *S. pneumoniae* som ikke er følsomme for penicillin

#### Grampositive mikroorganismer

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (kun meticillinfølsomme stammer)

#### Gramnegative mikroorganismer

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

### Antibakteriell aktivitet mot andre relevante patogener

Klinisk effekt er ikke etablert mot følgende patogener, men *in vitro*-studier indikerer at de vil være følsomme for ceftarolin ved fravær av ervervede motstandsmekanismer:

### *Anaerobe mikroorganismer*

#### Grampositive mikroorganismer

- *Peptostreptococcus* arter

#### Gramnegative mikroorganismer

- *Fusobacterium* arter

*In vitro*-data indikerer at følgende arter ikke er følsomme overfor ceftarolin:

- *Chlamydomphila* arter
- *Legionella* arter
- *Mycoplasma* arter
- *Proteus* arter
- *Pseudomonas aeruginosa*

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

For enkeltdoser vil  $C_{maks}$  og AUC for ceftarolin øke omtrent proporsjonalt med dosen i området fra 50 til 1000 mg. Ingen merkbar akkumulering av ceftarolin er observert som følge av multiple

intravenøse infusjoner på 600 mg hver 8. eller 12. time hos friske voksne personer med CrCL > 50 ml/min.

### Distribusjon

Plasmaproteinbindingen til ceftarolin er lav (ca. 20 %), og ceftarolin distribueres ikke inn i erytrocyttene. Median steady-state distribusjonsvolum for ceftarolin hos friske voksne menn etter en enkeltdose på 600 mg radiomerket ceftarolinfosamil gitt intravenøst, var 20,3 l, omtrent det samme volum som ekstracellulær væske.

### Biotransformasjon

Ceftarolinfosamil (prodrug) konverteres til aktivt ceftarolin i plasma av fosfataseenzymer, og konsentrasjoner av prodrug er målbar i plasma primært under intravenøs infusjon. Hydrolyse av betalaktamringen hos ceftarolin danner den mikrobiologisk inaktive metabolitten med åpen ring, ceftarolin M-1. Det gjennomsnittlige forholdet mellom plasma-ceftarolin M-1 og ceftarolin AUC etter en enkelt intravenøs infusjon på 600 mg ceftarolinfosamil til friske forsøkspersoner er ca. 20-30 %.

I poolede humane levermikrosomer var den metabolske omsetningen av ceftarolin lav, noe som indikerer at ceftarolin ikke metaboliseres av CYP450-enzymene i leveren.

### Eliminasjon

Ceftarolin utskilles primært via nyrene. Nyre-clearance av ceftarolin er omtrent lik eller noe lavere enn den glomerulære filtrasjonsraten i nyrene, og *in vitro*-studier av transportstoffer indikerer at aktiv sekresjon ikke bidrar til den renale utskillelsen av ceftarolin.

Gjennomsnittlig terminal halveringstid for ceftarolin hos friske voksne personer er omtrent 2,5 timer.

Etter administrering av en enkelt intravenøs dose på 600 mg av radiomerket ceftarolinfosamil til friske voksne menn, ble ca. 88 % av radioaktiviteten funnet i urin og 6 % i feces.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejusteringer er påkrevd hos voksne, ungdom og barn med CrCL  $\leq$  50 ml/min) (se pkt. 4.2).

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til å anbefale dosejustering hos ungdom fra 12 til < 18 år med kroppsvekt < 33 kg og hos barn fra 2 til < 12 år med terminal nyresvikt (ESRD). Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til å anbefale dosejustering hos pediatriske pasienter < 2 år med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (ESRD).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

De farmakokinetiske egenskapene til ceftarolin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke fastslått. Siden ceftarolin ikke ser ut til å gjennomgå noen betydelig grad av levermetabolisme, forventes ikke systemisk clearance av ceftarolin å påvirkes i betydelig grad av nedsatt leverfunksjon. Det anbefales derfor ingen dosejustering for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### *Eldre*

Etter administrasjon av en enkelt intravenøs dose på 600 mg ceftarolinfosamil hos friske eldre forsøkspersoner ( $\geq$  65 år gamle) var farmakokinetikken til ceftarolin omtrent lik som hos friske unge voksne forsøkspersoner (i aldersgruppen 18-45 år). Det var en 33 % økning i AUC<sub>0-∞</sub> hos de eldre, som i all hovedsak kunne tilskrives aldersrelaterte endringer i nyrefunksjonen. Det er ikke behov for justering av Zinforo dosen hos eldre pasienter med kreatinin-clearance på over 50 ml/min.

### *Pediatrik populasjon*

Dosejustering er nødvendig hos nyfødte, spebarn, barn og ungdom med kroppsvekt < 33 kg (se pkt. 4.2).

### *Pasienter med cystisk fibrose*

Pasienter med cystisk fibrose ble ekskludert fra kliniske studier på CAP.

Enkelte kasuistikker og publiserte studier antyder et behov for en høyere dose av ceftarolinfosamil hos pasienter med cystisk fibrose, pga. mulig endret farmakokinetikk av ceftarolin som fører til subterapeutiske nivåer. Resultater fra en populasjonfarmakokinetisk studie, basert på samlede data fra ulike studier, viste generelt ingen signifikant, klinisk relevant forskjell i ceftarolin farmakokinetiske parametre hos pasienter med cystisk fibrose (6 år og eldre). Ceftarolin-clearance var lik mellom pasienter med cystisk fibrose og pasienter med CAP eller cSSTI. Sentralt ceftarolin-volum var tilsvarende som hos friske individer.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Nyrene var det primære målorgan for toksisitet hos både ape og rotte. Histopatologiske funn omfattet pigmentdeponering og betennelse av tubulært epitel. Nyreendringer var ikke reversible, men avtok i alvorlighetsgrad i løpet av en fire ukers rekonvalesensperiode.

Krampeanfallet er observert ved relativt høye eksponeringer ved enkelt-dose studier og multi-dose studier både hos rotte og ape ( $\geq 7$  ganger det estimerte ceftarolin  $c_{maks}$ -nivået for en dose på 600 mg to ganger daglig).

Andre viktige toksikologiske funn som ble registrert hos rotte og ape omfattet histopatologiske endringer i blære og milt.

### Genetisk toksikologi

Ceftarolinfosamil og ceftarolin var klastogene i en *in vitro*-undersøkelse av kromosomavvik, men det ble ikke påvist mutagen aktivitet i en analyse av Ames-test, muselymfom og ikke-planlagt DNA-syntese. Mikronukleære *in vivo*-tester av rotte og mus var dessuten negative. Karsinogenitetsstudier er ikke gjennomført.

### Reproduksjonstoksikologi

Det er totalt sett ikke observert negative effekter på fertilitet eller post-natal utvikling hos rotter, ved opp til 5 ganger klinisk eksponering. Når ceftarolin ble administrert under organogenesen, med en dose lavere enn de observert klinisk, ble mindre endringer i fødselsvekt og forsinket ossifikasjon av interparietalben hos rotte observert. Når ceftarolin ble administrert gjennom hele drektigheten og diegivingen, så ble det imidlertid ikke sett noen effekt på avkommets vekt eller vekst. Ceftarolin administrert til drektige kaniner, i doser tilsvarende de som er observert klinisk, resulterte det i en økt innsidens av føtal vinklet hyoid alae, som er en vanlig skjelletvariasjon hos kaninfore.

### Juvenil toksisitet

Intravenøse bolusdoser av ceftarolinfosamil hos diende rotter på dag 7 til 20 etter fødsel ble godt tolerert ved ca. 2 ganger høyere plasmaeksponering enn hos pediatriske pasienter. Det ble observert kortikale nyrecyster hos alle grupper, inkludert kontrollgruppene, ved PND50. Cystene påvirket en mindre del av nyren og oppsto uten signifikante endringer i enten nyrefunksjon eller urinparametere. Disse funnene ble derfor ikke vurdert å være skadelige.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Arginin

## 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

## 6.3 Holdbarhet

Tørt pulver: 3 år

### Etter rekonstitusjon:

Det rekonstituerte hetteglasset bør fortynnes umiddelbart.

### Etter fortynning:

Etter at infusjonsvæsken er fortynnet, som beskrevet i punkt 6.6. bør den administreres innen 6 timer. Den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten har blitt vist i inntil 24 timer ved 2-8 °C. Når det fortynnede produktet tas ut av kjøleskapet til romtemperatur, må det brukes i løpet av 6 timer.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 til 8 °C, hvis ikke rekonstitusjon/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstitusjon av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass (type 1) lukket med en propp av gummi (halobutyl) og aluminiumsforsegling med vippelekk.

Legemidlet leveres i pakker på 10 hetteglass.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret må rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker og det resulterende konsentratet må deretter umiddelbart fortynnes før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen er lysegul og fri for partikler.

Standard aseptiske metoder bør brukes ved preparering og administrering av oppløsningen.

Zinforo pulver bør rekonstitueres med 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Den resulterende oppløsningen må ristes før den overføres til en infusjonspose eller -flaske som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, dekstrose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjon, natriumklorid 4,5 mg/ml og dekstrose 25 mg/ml (0,45 % natriumklorid og 2,5 % dekstrose) oppløsning til injeksjon eller Ringer-Laktat oppløsning. En 250 ml, 100 ml eller 50 ml infusjonspose kan brukes for tillaging av infusjonsvæske, basert på pasientens volumbehov. Det totale tidsrommet fra rekonstitusjonen påbegynnes til ferdigpreparert intravenøs infusjon, bør ikke overstige 30 minutter.

Infusjonsvolum for pediatriske pasienter vil variere i henhold til barnets vekt. Konsentrasjon av infusjonsoppløsningen under tilberedning og administrering bør ikke overstige 12 mg/ml ceftarolinfosamil.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irland

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/785/001

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2012  
Dato for siste fornyelse: 24. april 2017

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zinforo 600 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
ceftarolinosamil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder ceftarolinosamilacetatmonohydrat tilsvarende 600 mg ceftarolinosamil.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Arginin.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.  
10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.  
Se pakningsvedlegget for holdbarhet etter rekonstituering.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/785/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Zinforo 600 mg pulver til konsentrat  
ceftarolinum fosamilum  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Zinfo 600 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning** ceftarolinosamil (ceftarolinum fosamilum)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Zinfo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zinfo
3. Hvordan du bruker Zinfo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zinfo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Zinfo er og hva det brukes mot**

##### **Hva Zinfo er**

Zinfo er et antibiotikum som inneholder det aktive stoffet ceftarolinosamil. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles cefalosporin-antibiotika.

##### **Hva Zinfo brukes mot**

Zinfo brukes til å behandle barn (fra fødsel) og voksne med:

- infeksjoner i hud og vevet under huden
- lungebetennelse (pneumoni).

##### **Slik virker Zinfo**

Zinfo dreper visse bakterier som kan forårsake alvorlige infeksjoner.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Zinfo**

##### **Bruk ikke Zinfo:**

- dersom du er allergisk overfor ceftarolinosamil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre cefalosporin-antibiotika
- dersom du tidligere har hatt alvorlige allergiske reaksjoner overfor andre antibiotika slik som penicillin eller karbapenem.

Ikke bruk Zinfo hvis noe nevnt ovenfor gjelder deg. Hvis du er i tvil, bør du snakke med en lege eller sykepleier før du begynner å bruke Zinfo.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Zinfo:

- dersom du har nyreproblemer (det kan være nødvendig for legen din å forskrive en lavere dose)
- dersom du noen gang har hatt krampeanfallet
- dersom du tidligere har hatt ikke-alvorlige allergiske reaksjoner overfor andre antibiotika slik som penicillin eller karbapenem
- dersom du har hatt alvorlig diaré når du tidligere har tatt antibiotika.



Du kan få en annen infeksjon, forårsaket av en annen bakterie, under eller etter behandling med Zinfofo.

Du kan utvikle tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner slik som feber, leddsmerter, utslett, rødt, flassende utslett, kuler i huden med puss, blemmer eller hudavflassing, røde sirkulære flekker, ofte med blemmer i midten på overkroppen, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne. Hvis dette skjer, snakk med lege eller sykepleier umiddelbart.

#### Laboratorietest

Du kan utvikle unormale verdier i en laboratorietest (en såkalt Coombs' test) som avdekker visse antistoffer som påvirker dine røde blodceller. Dersom antallet røde blodceller synker, kan legen din sjekke om disse antistoffene har forårsaket dette.

Gjelder noen av punktene nevnt ovenfor for deg (eller du ikke er sikker), bør du snakke med en lege eller sykepleier før du bruker Zinfofo.

#### **Andre legemidler og Zinfofo**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

#### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid. Ikke bruk dette legemidlet når du er gravid, med mindre legen har sagt at du skal gjøre det.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Zinfofo kan forårsake bivirkninger som svimmelhet. Dette kan redusere evnen din til å kjøre eller bruke maskiner.

### **3. Hvordan du bruker Zinfofo**

Zinfofo vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier.

#### **Dosering**

Vanlig anbefalt dose for voksne er 600 mg gitt hver 12. time. For noen infeksjoner kan legen øke dosen til 600 mg gitt hver 8. time. Vanlig anbefalt dose for barn avhenger av barnets alder og vekt og gis hver 8. eller 12. time. Det tilføres som drypp i en vene over 5 til 60 minutter hvis du får vanlig dose eller 120 minutter hvis du får en økt dose.

En behandling varer vanligvis i 5 til 14 dager for hudinfeksjoner og 5 til 7 dager for lungebetennelse.

#### **Pasienter med nyreproblemer**

Hvis du har nyreproblemer, kan legen redusere dosen, siden Zinfofo fjernes fra kroppen via nyrene.

#### **Dersom du tar for mye av Zinfofo**

Hvis du tror du har fått i deg for mye Zinfofo, må du si fra til legen eller sykepleieren med det samme.

#### **Dersom du har glemt å ta Zinfofo**

Hvis du tror at du har hoppet over en dose, må du si fra til legen eller sykepleieren med det samme.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

##### **Kontakt lege umiddelbart hvis du får disse symptomene, da du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:**

- Plutselig opphovning av lepper, ansikt, hals eller tunge; kraftig utslett; og vanskeligheter med å svelge eller å puste. Dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (anafylaksi) og kan være livstruende;
- Diaré som blir kraftig eller ikke går over, eller blod eller slim i avføringen under eller etter behandling med Zinforo. Dersom dette skjer, skal du ikke ta medikamenter som stanser avføringen helt eller delvis.

##### **Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)**

- Endringer i en blodprøve som kalles en Coombs' test, ofte sett hos pasienter som mottar denne typen antibiotika. Denne testen går ut på å avdekke visse antistoffer som kan påvirke de røde blodcellene.

##### **Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)**

- Feber
- Hodepine
- Svimmelhet
- Kløe, hudutslett
- Diaré, magesmerter
- Kvalme eller oppkast
- Økt produksjon av enzymer i leveren (påvises ved blodprøver)
- Smerte og irritasjon i blodårer (vener)
- Rødhet, smerte eller hevelse på injeksjonsstedet.

##### **Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)**

- Blodfattighet (anemi).
- Utslett med blemmer som klør (elveblest).
- Økt konsentrasjon av kreatinin i blodet. Kreatinin viser hvor godt nyrene fungerer.
- Blødning eller dannelse av blåmerker ut over det normale. Dette kan skyldes at antallet blodplater er redusert.
- Endringer i tester som måler hvor godt blodet koagulerer.
- En reduksjon i det totale antallet hvite blodceller, eller av en viss type hvite blodceller i blodet (leukopeni og neutropeni).
- Endringer i mental tilstand, som forvirring, redusert bevissthetsnivå, unormale bevegelser eller anfall (encefalopati). Dette har forekommet hos personer som har fått for høy dose, spesielt hos personer med nyreproblemer.

##### **Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)**

- En betydelig reduksjon i antallet av en viss type hvite blodceller i blodet (agranulocytose). Du kan oppleve feber, influensalignende symptomer, sår hals eller andre infeksjoner som kan være alvorlige.
- Økning i antallet av en bestemt type hvite blodceller i blodet (eosinofili).

##### **Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**

- En form for lungesykdom der det er økt antall eosinofile granulocytter (en type hvite blodceller) i lungene (eosinofil pneumoni).

##### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Zinfofo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på emballasjen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Sykehuset vil kaste eventuelt avfall på en trygg måte. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Zinfofo

- Hvert hetteglass inneholder 600 mg ceftarolininfosamil.
- Annet innholdsstoff er arginin.

### Hvordan Zinfofo ser ut og innholdet i pakningen

Zinfofo leveres i ett hetteglass som et lysegult/hvitt pulver for konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det leveres i pakker som inneholder 10 hetteglass.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irland

### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### 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

**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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Les preparatomtalen før forskrivning.

Aseptiske metoder må følges under preparering av infusjonsvæske, oppløsningen. Innholdet i Zinfo-ro-hetteglasset bør rekonstitueres med 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Instruksjon for rekonstituering av Zinfo-ro-hetteglasset følger nedenfor:

<b>Doseringsstyrke (mg)</b>	<b>Mengde fortynningsmiddel som skal tilsettes (ml)</b>	<b>Omtrentlig konsentrasjon av ceftarolin (mg/ml)</b>	<b>Mengde som skal trekkes ut</b>
600	20	30	totalvolum

Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere for å tilberede Zinfo-ro infusjonsvæske, oppløsning. En 250 ml, 100 ml eller 50 ml infusjonspose kan brukes for tillaging av infusjonsvæske, basert på pasientens volumbehov. Følgende fortynningsmidler egner seg: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, dekstrose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjon, natriumklorid 4,5 mg/ml og dekstrose 25 mg/ml (0,45 % natriumklorid og 2,5 % dekstrose) oppløsning til injeksjon eller Ringer-Laktat oppløsning. Den resulterende oppløsningen bør administreres i henhold til valgt dose over 5 til 60 minutter for standard dose eller 120 minutter for høy dose ved infusjonsvolumer på 50 ml, 100 ml eller 250 ml.

Infusjonsvolum for pediatriske pasienter vil variere i henhold til barnets vekt. Konsentrasjon av infusjonsoppløsningen under tilberedning og administrering bør ikke overstige 12 mg/ml ceftarolininfosamil.

Rekonstitueringstiden er mindre enn 2 minutter. Bland forsiktig for å rekonstituere væsken, og kontroller visuelt at innholdet er oppløst fullstendig. Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt mht. partikler før de administreres.

Fargen på Zinfo-ro infusjonsløsninger varierer fra klar, lys til mørk gul, avhengig av konsentrasjonen og oppbevaringsbetingelsene. Den er fri for partikler. Produktets potens påvirkes ikke hvis det oppbevares som anbefalt.

Studier har vist at Zinfo-ro infusjonsoppløsning er stabil i opptil 6 timer ved romtemperatur. Alternativt er stabiliteten opptil 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap. Når det fortynnete produktet tas ut av kjøleskap til romtemperatur, må det brukes i løpet av 6 timer.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, hvis ikke rekonstitusjon/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid ved bruk og forholdene før bruk brukerens ansvar.

Zinfo-ro sin kompatibilitet med andre legemidler er ikke etablert. Zinfo-ro må ikke blandes med eller fysisk tilsettes oppløsninger som inneholder andre legemidler.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.