

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

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

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

^c For behandling av *S. aureus* der ceftarolin MIC er ≤ 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^a</u>	Ungdom fra 12 år til < 18 år med kroppsvekt ≥ 33 kg	600 mg	5–60 ^b /hver 12. time
Kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner (cSSTI)	Ungdom fra 12 år til < 18 år med kroppsvekt < 33 kg og barn ≥ 2 år til < 12 år	12 mg/kg til maksimalt 400 mg	5–60 ^b /hver 8. time
Pneumoni ervervet utenfor sykehus (CAP)	Småbarn ≥ 2 måneder til < 2 år	8 mg/kg	5–60 ^b /hver 8. time
	Nyfødte fra fødsel til < 2 måneder ^b	6 mg/kg	60/hver 8. time
<u>Høy dose^b</u>			
cSSTI bekreftet eller mistenkt forårsaket av <i>S. aureus</i> med en MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l for ceftarolin ^c	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

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

^b 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.

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

* Beregnet ved bruk av Schwartz-formelen (i ml/min/1,73 m²) 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) ^a	Dosering (mg/infusjon)	Infusjonstid (minutter)/hyppighet
<u>Standard dose</u>	> 30 til ≤ 50	400 mg	5–60 ^c /hver 12. time
Kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner(cSSTI)	≥ 15 til ≤ 30	300 mg	
Pneumoni ervervet utenfor sykehus (CAP)	ESRD, inkludert hemodialyse ^b	200 mg	

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

^a 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.

^b Ceftarolin kan hemodialyseres. Zinforo skal derfor administreres etter hemodialyse på dager med hemodialyse.

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

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

^a Beregnet ved bruk av Schwartz-formelen for pediatriske pasienter (i ml/min/1,73 m²). Dosen er basert på CrCL. CrCL skal overvåkes nøye og dosen justeres i henhold til endringer i nyrefunksjon.

^b Ceftarolin kan hemodialyseres. Zinforo skal derfor administreres etter hemodialyse på dager med hemodialyse.

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

^d For behandling av *S. aureus* der ceftarolin MIC er ≤ 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 fortynning 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 dødelige overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme (se pkt. 4.3 og 4.8).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med behandling med ceftarolin (se pkt. 4.8).

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert i forbindelse med behandling med betalaktam-antibiotika (inkludert cefalosporiner).

Pasientene bør informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye med tanke på hudreaksjoner.

Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, skal ceftarolin seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes.

Hvis pasienten har utviklet en alvorlig hudreaksjon som SJS, TEN eller DRESS ved bruk av ceftarolin, skal behandling med ceftarolin ikke på noe tidspunkt gjenopptas hos denne pasienten.

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.

Med andre betalaktam-antibiotika har det blitt rapportert om overfølsomhetsreaksjoner som har utviklet seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronar arteriospasme som kan resultere i hjerteinfarkt, se pkt. 4.8).

Clostridium difficile-assosiert diaré

Antibiotika-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt er rapportert i forbindelse med ceftarolininfosamil, 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 ceftarolininfosamil (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør det vurderes å seponere ceftarolininfosamil-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 krampeanfall

Det er registrert krampeanfall 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 krampeanfall 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 brannskår. 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 ceftarolinfosamil.

Interaksjonspotensialet til ceftarolin eller ceftarolinfosamil på legemidler som metaboliseres av CYP450-enzymen, forventes å være lavt siden de ikke er hemmere eller indukere av CYP450-enzymen *in vitro*. Ceftarolin eller ceftarolinfosamil metaboliseres ikke av CYP450-enzymen *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.

Pediatrisk 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 organogenesen (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 ≥ 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 Zinfo 600 mg administrert over 120 minutter hver 8. time.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er blitt identifisert under kliniske studier med Zinfo og fra erfaring etter markedsføring. Bivirkningene er inndelt etter organklassesystem 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 ^{*,+}		
Karsykdommer		Flebitt			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					Eosinofil pneumoni*
Gastrointestinale sykdommer		Diaré, kvalme, oppkast, mage-smerter			
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyede transaminase-verdier			

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhuds-sykdommer					Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)*, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)* (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier			Forhøyede kreatininverdier 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.

+ 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

Kounis syndrom

Akutt koronarsyndrom forbundet med en allergisk reaksjon (Kounis syndrom) har blitt rapportert med andre betalaktam-antibiotika.

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 %).

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingen hos pediatrike 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 betalaktam-antibiotika (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 effluxpumpemekanisme 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).

Brytningspunkt ved følsomhetstesting

MIC (minimum hemmende konsentrasjon) fortolkningskriterier for følsomhetstesting er fastsatt av Den europeiske komité for antimikrobiell følsomhetstesting (EUCAST) for ceftarolinfosamil og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

Som for andre betalaktam-antibiotika, har den prosentvise tiden over minste hemmende konsentrasjon (MIC) av den infeksiose 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 Zinfo *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:

- *Chlamydophila* 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 (≥ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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.

Pediatrisk 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 enkeltdose studier og multidose studier både hos rotte og ape (≥ 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 diegivningen, 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 skjellettvariasjon 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 plasmaeksposering 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 Hjelpestoffer

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:

Den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten har blitt vist i inntil 12 timer ved 2-8 °C, og 6 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning/rekonstitusjon/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

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 vippeblokk.

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 Unlimited Company
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) <https://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

ACS Dobfar S.p.A.
Via A. Fleming 2
37135 Verona
Italia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

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 legemiddelovervåkning 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 (legemiddelovervåkning 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
ceftarolinfosamil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder ceftarolinfosamilacetatmonohydrat tilsvarende 600 mg ceftarolinfosamil.

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 rekonstituerings.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/12/785/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

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 ceftarolinfosamil (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 ceftarolinfosamil. 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 ceftarolinfosamil 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 krampeanfall
- 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 Zinforo.

Du kan utvikle tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer. Oppsøk lege umiddelbart hvis du merker noen av symptomene relatert til disse alvorlige hudreaksjonene som er beskrevet i avsnitt 4.

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 Zinforo.

Andre legemidler og Zinforo

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

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

3. Hvordan du bruker Zinforo

Zinforo 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 Zinforo fjernes fra kroppen via nyrene.

Dersom du tar for mye av Zinforo

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

Dersom du har glemt å ta Zinforo

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:

- Alvorlige hudreaksjoner (ikke kjent, kan ramme et ukjent antall personer)
 - Rødlige, flate, målskiveliknende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med blemmer i midten, hudavskalling, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan oppstå etter feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).
 - Utbredt utslett, høy kroppstemperatur og hovne lymfeknuter (DRESS-syndrom eller legemiddelindusert overfølsomhetssyndrom).
- 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 (kan ramme et ukjent antall personer)

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

Plutselige brystmerter, som kan være et tegn på en potensielt alvorlig allergisk reaksjon kalt Kounis syndrom, har blitt observert med andre legemidler av samme type. Hvis dette skjer, kontakt lege eller sykepleier umiddelbart.

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 Zinfo

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 Zinfo**

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

Hvordan Zinfo ser ut og innholdet i pakningen

Zinfo 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 Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irland

Tilvirker

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

ACS Dobfar S.p.A.
Via A. Fleming 2
37135 Verona
Italia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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 Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Italia

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://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-
hetteglasset bør rekonstitueres med 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Instruksjon for
rekonstituering av Zinfo-hetteglasset følger nedenfor:

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

Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere for å tilberede Zinfo 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 ceftarolinfosamil.

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 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.

Den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten har blitt vist i inntil 12 timer ved 2-8 °C, og 6 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid ved bruk og forholdene før bruk brukerens ansvar.

Zinforo sin kompatibilitet med andre legemidler er ikke etablert. Zinforo 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.

Vedlegg IV

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for ceftarolinfosamil har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller en nær tidsmessig sammenheng, bedring ved seponering (dechallenge) og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC at en årsakssammenheng mellom ceftarolinfosamil og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder ceftarolinfosamil, bør endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ceftarolinfosamil mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder ceftarolinfosamil er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).