

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zinforo 600 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 30 mg keftaroliinifosamiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

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

Vaalea kellertävän valkoinen tai vaaleankeltainen kuiva-aine.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

| Käyttöaiheet                                                                                  | Annostus (mg/infuusio) | Infuusioaika (minuutteina) / annosväli |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|
| <u>Vakioannos<sup>a</sup></u><br><br>Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot (cSSTI) | 600 mg                 | 5–60 <sup>b</sup> / 12 tunnin välein   |
| <u>Suuri annos<sup>b</sup></u><br><br>Komplisoitunut ihon ja pehmytkudoksen infektio,         |                        | 120 / 8 tunnin välein                  |

|                                                                                                                                     |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| jonka varmistettu tai epäilty aiheuttaja on <i>S. aureus</i> , jota vastaan keftaroliinin MIC-arvo = 2 mg/l tai 4 mg/l <sup>c</sup> |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

<sup>a</sup> Vakioannosta saaville potilaille, joilla on normaalia suurempi munuaispuhdistuma, suositellaan 60 minuutin infuusioaikaa.

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

<sup>c</sup> Kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureus*ta vastaan on  $\leq 1$  mg/l, *S. aureus* -infektion hoitoon suositellaan vakioannosta.

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

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

<sup>a</sup> Vakioannosta saaville potilaille, joilla on normaalia suurempi munuaispuhdistuma, suositellaan 60 minuutin infuusioaikaa.

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

<sup>c</sup> Kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureus*ta vastaan on  $\leq 1$  mg/l, *S. aureus* -infektion hoitoon suositellaan vakioannosta.

\* Laskettu pediatriisille potilaille käyttäen Schwartzin kaavaa (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Erityisryhmät

#### Iäkkäät

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Jos kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on  $\leq 50$  ml/min, tulee annosta muuttaa alla olevien taulukoiden 3 ja 4 mukaisesti (ks. kohdat 4.9 ja 5.2). Suositeltu hoidon kesto ihon ja pehmytkudoksen komplisoituneen infektion yhteydessä on 5–14 vuorokautta ja avosyntyisen keuhkokuumeen yhteydessä 5–7 vuorokautta.

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

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

- <sup>a</sup> Laskettu aikuisille käyttäen Cockcroft-Gaultin kaavaa. Annos perustuu kreatiniinipuhdistumaan. Kreatiniinipuhdistumaa pitää seurata tarkoin, ja annos pitää säätää munuaisten toiminnan muutosten mukaisesti.
- <sup>b</sup> Keftaroliini poistuu elimistöstä hemodialyysissä, joten hemodialyysipäivinä Zinforo pitää antaa hemodialyysin jälkeen.
- <sup>c</sup> Alle 60 minuutin infuusioajat ja suurta annosta koskevat suositukset perustuvat vain farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin analyyseihin. Ks. kohdat 4.4 ja 5.1.
- <sup>d</sup> Kun keftaroliinin MIC-arvo *S. aureus*ta vastaan on ≤ 1 mg/l, *S. aureus* -infektion hoitoon suositellaan vakioannosta.

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Laskettu käyttäen Schwartzin kaavaa pediatriisille potilaille (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Annos perustuu kreatiniinipuhdistumaan. Kreatiniinipuhdistumaa pitää seurata tarkoin, ja annos pitää säätää munuaisten toiminnan muutosten mukaisesti.

<sup>b</sup> Keftaroliini poistuu elimistöstä hemodialyysissä, joten hemodialyysipäivinä Zinforo pitää antaa hemodialyysin jälkeen.

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

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Antotapa

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

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys kefalosporiiniryhmän antibiooteille.

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Yliherkkyysreaktiot

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

Beetalaktaamiantibioottihoidon (kefalosporiinit mukaan lukien) yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita (SCARs), mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantemaattista pustuloosia (AGEP).

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

Muiden beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä on raportoitu yliherkkyysreaktioita, jotka ovat edenneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepelvaltimospasmi, joka voi johtaa sydäninfarktiin, ks. kohta 4.8).

##### *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttama ripuli

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

##### Ei-herkät organismit

Superinfektioita voi esiintyä Zinforo-hoidon yhteydessä tai sen jälkeen.

##### Epilepsiaa sairastavat potilaat

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

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

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

#### Kliinisiä tietoja koskevat rajoitukset

Keftaroliinin käytöstä avosyntyisen keuhkokuumeen hoitoon ei ole kokemusta seuraavilla potilasryhmillä: immuunipuutteiset potilaat, potilaat, joilla on vakava sepsis/septinen sokki, perussairautena vaikea keuhkosairaus (esim. kystinen fibroosi, ks. kohta 5.2), potilaat, joiden PORT-pisteet ovat riskiluokassa V ja/tai joilla avosyntyinen keuhkokuume vaatii ventilaatiota hoitoon hakeutumisen yhteydessä, tai potilaat, joilla on metisilliiniresistentin *S. aureuksen* aiheuttama avosyntyinen keuhkokuume, tai tehohoitopotilaat. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

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

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

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

Alle 60 minuutin infuusioajat perustuvat vain farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin analyyseihin.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia keftaroliinifosamiilin ja muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty.

Keftaroliinin ja keftaroliinifosamiilin yhteisvaikutukset CYP<sub>450</sub>-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat todennäköisesti vähäisiä, sillä ne eivät ole CYP<sub>450</sub>-entsyymien estäjiä tai indusoreja *in vitro*. Keftaroliini ja keftaroliinifosamiili eivät metaboloitu CYP<sub>450</sub>-entsyymien vaikutuksesta *in vitro*, joten samanaikaisesti käytetyt CYP<sub>450</sub>-entsyymien indusorit tai estäjät eivät todennäköisesti vaikuta keftaroliinin farmakokinetiikkaan.

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

#### Pediatriset potilaat

Kuten aikuisilla, lapsipotilailla odotettu yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

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

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö keftaroliinifosamiili tai keftaroliini ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Zinforo-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

#### Luettelo haittavaikutuksista

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

**Taulukko 5 Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmittäin kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen**

| <b>Elinjärjestelmä</b>                        | <b>Hyvin yleinen</b> | <b>Yleinen</b>                                                   | <b>Melko harvinainen</b>                                                                                                                                         | <b>Harvinainen</b>             | <b>Tuntematon</b>         |
|-----------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Infektiot                                     |                      |                                                                  | <i>Clostridium difficile</i> -koliitti (ks. kohta 4.4)                                                                                                           |                                |                           |
| Veri ja imukudos                              |                      |                                                                  | Anemia, leukopenia, neutropenia,* trombositopenia, pidentynyt protrombiiniaika (PT), pidentynyt aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (aPTT), kohonnut INR | Agranulosytoosi,* eosinofilia* |                           |
| Immuunijärjestelmä                            |                      | Ihottuma, kutina                                                 | Anafylaksia, yliherkkyys (esim. urtikaria, huulten ja kasvojen turvotus) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)                                                                 |                                |                           |
| Hermosto                                      |                      | Päänsärky, huimaus                                               | Enkefalopatia* <sup>+</sup>                                                                                                                                      |                                |                           |
| Verisuonisto                                  |                      | Laskimotulehdus                                                  |                                                                                                                                                                  |                                |                           |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      |                      |                                                                  |                                                                                                                                                                  |                                | Eosinofiilinen pneumonia* |
| Ruoansulatuselimistö                          |                      | Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu                       |                                                                                                                                                                  |                                |                           |
| Maksa ja sappi                                |                      | Kohonneet transaminaasiarvot                                     |                                                                                                                                                                  |                                |                           |
| Munuaiset ja virtsatiet                       |                      |                                                                  | Korkea veren kreatiinipitoisuus                                                                                                                                  |                                |                           |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat |                      | Kuume, infuusiopaikan reaktiot (punoitus, laskimotulehdus, kipu) |                                                                                                                                                                  |                                |                           |

| <b>Elinjärjestelmä</b> | <b>Hyvin yleinen</b>                            | <b>Yleinen</b> | <b>Melko harvinainen</b> | <b>Harvinainen</b> | <b>Tuntematon</b> |
|------------------------|-------------------------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|-------------------|
| Tutkimukset            | Suora Coombsin koe positiivinen (ks. kohta 4.4) |                |                          |                    |                   |

\* Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tunnistettu haittavaikutus.

+ Enkefalopatian riski on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden keftaroliiniannosta ei ole asianmukaisesti pienennetty (ks. kohdat 4.2 ja 4.9).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Vaikea-asteiset ihoreaktiot*

Beetalaktaamiantibioottien, kefalosporiinit mukaan lukien, yhteydessä on raportoitu vaikea-asteisia ihoreaktioita (SCARs) (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi) (ks. kohta 4.4).

#### *Kounisin oireyhtymä*

Muiden beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä on raportoitu allergiseen reaktioon liittynyttä äkillistä sepalvaltimo-oireyhtymää (Kounisin oireyhtymä).

#### *Ihottuma*

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

### Pediatriset potilaat

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

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

#### 4.9 Yliannostus

Vähäiset tiedot ovat osoittaneet, että suositusannoksia korkeampia Zinforo-annoksia saaneilla potilailla on ollut samoja haittavaikutuksia kuin suositusannoksia saaneilla potilailla. Yliannostuksen hoidossa on noudatettava vakiintunutta hoitokäytäntöä.

##### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Suhteellinen yliannostus saattaa olla mahdollinen kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kun beetalaktaamiantibiootteja (mukaan lukien kefalosporiineja) on annettu annosta pienentämättä potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, on ilmennyt neurologisia jälkitiloja, mukaan lukien enkefalopatiaa (ks. kohta 4.2).

Keftaroliini voidaan poistaa hemodialyysillä; noin 74 % annetusta annoksesta erittyi dialysaattiin 4 tunnin dialyysijakson aikana.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Zinforon annostelun jälkeen vaikuttava aine on keftaroliini.

##### Vaikutusmekanismi

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

##### Resistenssi

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

##### Yhteisvaikutukset muiden bakteerilääkkeiden kanssa

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

### Herkkyystestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit keftaroliinifosamiilille, ja ne luetellaan täällä:

<[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde

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

### Kliininen teho spesifejä patogeeneja vastaan

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

### Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot

#### Grampositiiviset mikro-organismit

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

#### Gramnegatiiviset mikro-organismit

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

### Avosyntyinen keuhkokuume

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

#### Grampositiiviset mikro-organismit

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

#### Gramnegatiiviset mikro-organismit

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

### Antibakteerinen aktiivisuus muita relevantteja patogeeneja vastaan

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

Anaerobiset mikro-organismit  
Grampositiiviset mikro-organismit

- *Peptostreptococcus* spp.

Gramnegatiiviset mikro-organismit

- *Fusobacterium* spp.

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

Yhdistetyissä ihmisen maksan mikrosomeissa keftaroliinin metabolinen vaihdunta oli vähäistä, mikä osoittaa, että keftaroliini ei metaboloitu maksan CYP<sub>450</sub> -entsyymien vaikutuksesta.

### Eliminaatio

Keftaroliini poistuu ensisijaisesti munuaisten kautta. Keftaroliinin munuaispuhdistuma on suunnilleen yhtä suuri tai hieman pienempi kuin glomerulusten suodatusnopeus munuaisessa, ja kuljettajaproteiinien *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että aktiivinen erittyminen ei edistä keftaroliinin poistumista munuaisten kautta.

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

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

### Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Iäkkäät*

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

### *Pediatriiset potilaat*

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

### *Kystistä fibroosia sairastavat potilaat*

Kystistä fibroosia sairastavat potilaat suljettiin pois avosyntyistä keuhkokuumetta koskeneista kliinisistä tutkimuksista.

Jotkut tapauselostukset ja julkaistut tutkimukset viittaavat siihen, että kystistä fibroosia sairastavat potilaat tarvitsevat suuremman keftaroliinifosamiiliannoksen, koska muuttunut farmakokinetiikka voi johtaa terapeutista tasoa pienempiin keftaroliinipitoisuuksiin. Eri tutkimuksista koottuihin tietoihin perustuvan populaatiofarmakokineettisen tutkimuksen tulokset eivät yleensä osoittaneet merkitseviä, kliinisesti merkittäviä eroja keftaroliinin farmakokineettisissä parametreissa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla (ikä 6 vuotta tai enemmän). Keftaroliinin puhdistuma oli samanlainen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla ja CAP- tai cSSTI-potilailla, kun taas keftaroliinin keskeinen jakautumistilavuus oli samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

### Geenitoksisuus

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

#### Lisääntymistoksisuus

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

#### Nuoruusiän toksisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Arginiini

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

Kuiva-aine: 3 vuotta

#### Käyttökuntoon saatettu liuos:

Injektiopullossa oleva käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava välittömästi.

#### Laimennuksen jälkeen:

Käyttövalmiin liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan korkeintaan 12 tuntia 2–8 °C:ssa ja 6 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna lääke olisi käytettävä välittömästi, ellei avaamis-/uudelleenvalmistus-/laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä.. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttöä edeltävät säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.  
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

Lääkevalmiste toimitetaan 10 injektiopullon pakkauksissa.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

Liuoksen valmistuksessa ja annostelussa on noudatettava normaalia aseptista tekniikkaa.

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

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

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/785/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.1.2025

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