

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zinforo 600 mg pulver till koncentrat för infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller ceftarolinfosamil-ättiksyrasolvatmonohydrat motsvarande 600 mg ceftarolinfosamil (ceftarolinum fosamilum).

Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen 30 mg av ceftarolinfosamil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat för infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitgult till ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zinforo är avsett för behandling av följande infektioner hos nyfödda, spädbarn, barn, ungdomar och vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Komlicerade infektioner i hud och mjukdelar (complicated skin and soft tissue infections, cSSTI)
- Samhällsförvärd pneumoni (community-acquired pneumonia, CAP)

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad behandlingstid är 5-14 dagar för cSSTI och 5-7 dagar för CAP.

Tabell 1 Dosering till vuxna med normal njurfunktion, kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min.

Indikationer	Dosering (mg/infusion)	Infusionstid (minuter)/frekvens
<u>Standarddos</u> ^a Komlicerade infektioner i hud och mjukdelar (cSSTI) Samhällsförvärd pneumoni (CAP)	600 mg	5–60 ^b /var 12:e timme
<u>Hög dos</u> ^b cSSTI som bekräftats eller misstänks vara orsakad av <i>S. aureus</i> med MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l till ceftarolin ^c		120/var 8:e timme

^a För patienter med supranormal njurclearance som får standarddos kan en infusionstid på 60 minuter vara att föredra.

- ^b Infusionstider på mindre än 60 minuter och rekommendationer för höga doser baseras endast på farmakokinetiska och farmakodynamiska analyser. Se avsnitt 4.4 och 5.1.
- ^c För behandling av *S. aureus* vars ceftarolin MIC är ≤ 1 mg/l rekommenderas standarddos.

Tabell 2 Dosering till pediatrika patienter med normal njurfunktion, kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min*.

Indikationer	Åldersgrupp	Dosering (mg/infusion)	Infusionstid (minuter)/frekvens
Standarddos^a Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar (cSSTI) Samhällsförvärvad pneumoni (CAP)	Ungdomar från 12 till < 18 år med en kroppsvikt på ≥ 33 kg	600 mg	5–60 ^b /var 12:e timme
	Ungdomar från 12 till < 18 år med en kroppsvikt på < 33 kg och barn från ≥ 2 till < 12 år	12 mg/kg upp till 400 mg	5–60 ^b /var 8:e timme
	Spädbarn från ≥ 2 månader till < 2 år	8 mg/kg	5–60 ^b /var 8:e timme
	Nyfödda från födsel till < 2 månader ^b	6 mg/kg	60/var 8:e timme
Hög dos^b cSSTI som bekräftats eller misstänks vara orsakad av <i>S. aureus</i> med MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l till ceftarolin ^c	Barn och ungdomar från ≥ 2 år till < 18 år	12 mg/kg upp till 600 mg	120/var 8:e timme
	Spädbarn från ≥ 2 månader till < 2 år	10 mg/kg	120/var 8:e timme

^a För patienter med supranormal njurclearance som får standarddos kan en infusionstid på 60 minuter vara att föredra.

^b Infusionstider på mindre än 60 minuter, rekommendationer för nyfödda och rekommendationer för höga doser baseras endast på farmakokinetiska och farmakodynamiska analyser. Se avsnitt 4.4 och 5.1.

^c För behandling av *S. aureus* vars ceftarolin MIC är ≤ 1 mg/l rekommenderas standarddos.

* Beräknat genom användning av Schwartz-formeln (i ml/min/1,73 m^2) för pediatrika patienter.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre med kreatininclearancevärden > 50 ml/min (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosen ska justeras när kreatininclearance (CrCL) är ≤ 50 ml/min, enligt tabell 3 och 4 (se avsnitt 4.9 och 5.2). Rekommenderad behandlingslängd är 5-14 dagar för cSSTI och 5-7 dagar för CAP.

Tabell 3 Dosering till vuxna med nedsatt njurfunktion, kreatininclearance (CrCL) ≤ 50 ml/min.

Indikationer	Kreatininclearance (ml/min) ^a	Dosering (mg/infusion)	Infusionstid (minuter)/frekvens
<u>Standarddos</u>	> 30 till ≤ 50	400 mg	5–60 ^c /var 12:e timme
Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar (cSSTI)	≥ 15 till ≤ 30	300 mg	
Samhällsförvärvad pneumoni (CAP)	ESRD, inklusive hemodialys ^b	200 mg	
<u>Hög dos^c</u>	> 30 till ≤ 50	400 mg	120/var 8:e timme
cSSTI som bekräftats eller misstänks vara orsakad av <i>S. aureus</i> med MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l till ceftarolin ^d	≥ 15 till ≤ 30	300 mg	
	ESRD, inklusive hemodialys ^b	200 mg	

^a Beräknat genom användning av Cockcroft-Gault-formeln för vuxna. Dos baseras på CrCL. CrCL bör övervakas noga och dosen justeras enligt förändrad njurfunktion.

^b Ceftarolin är hemodialyserbart, därför ska Zinforo administreras efter hemodialys på hemodialysdagar.

^c Infusionstider på mindre än 60 minuter och rekommendationer för höga doser baseras endast på farmakokinetiska och farmakodynamiska analyser. Se avsnitt 4.4 och 5.1.

^d För behandling av *S. aureus* vars ceftarolin MIC är ≤ 1 mg/l rekommenderas standarddos.

Dosrekommendationer för nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar är baserade på farmakokinetisk modellering.

Det finns inte tillräckligt med information för att kunna rekommendera dosjusteringar för ungdomar i åldern 12 till < 18 år med kroppsvikt < 33 kg och för barn i åldern 2 till 12 år med terminal njursjukdom (ESRD).

Det finns inte tillräckligt med information för att kunna rekommendera dosjusteringar för pediatrika patienter < 2 år med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller ESRD.

Tabell 4 Dosering till pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion, kreatininclearance (CrCL) ≤ 50 ml/min.

Indikationer	Åldersgrupp	Kreatininclearance (ml/min) ^a	Dosering (mg/infusion)	Infusionstid (minuter)/frekvens
Standarddos	Ungdomar från 12 till < 18 år med en kroppsvikt på ≥ 33 kg	> 30 till ≤ 50	400 mg	5–60 ^c /var 12:e timme
		≥ 15 till ≤ 30	300 mg	
		ESRD, inklusive hemodialys ^b	200 mg	
Samhällsförvärvad pneumoni (CAP)	Ungdomar från 12 till < 18 år med en kroppsvikt på < 33 kg och barn från ≥ 2 till < 12 år	> 30 till ≤ 50	8 mg/kg upp till 300 mg	5–60 ^c /var 8:e timme
		≥ 15 till ≤ 30	6 mg/kg upp till 200 mg	
Hög dos ^c	Barn och ungdomar från ≥ 2 år till < 18 år	> 30 till ≤ 50	10 mg/kg upp till 400 mg	120/var 8:e timme
cSSTI som bekräftats eller misstänks vara orsakad av <i>S. aureus</i> med MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l till ceftarolin ^d		≥ 15 till ≤ 30	8 mg/kg upp till 300 mg	

^a Beräknat genom användning av Schwartz-formeln för pediatrika patienter ($1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Dos baseras på CrCL. CrCL bör övervakas noga och dosen justeras enligt förändrad njurfunktion.

^b Ceftarolin är hemodialyserbart, därför ska Zinforo administreras efter hemodialys på hemodialysdagar.

^c Infusionstider på mindre än 60 minuter och rekommendationer för höga doser baseras endast på farmakokinetiska och farmakodynamiska analyser. Se avsnitt 4.4 och 5.1.

^d För behandling av *S. aureus* vars ceftarolin MIC är ≤ 1 mg/l rekommenderas standarddos.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Intravenös användning. Zinforo administreras genom intravenös infusion under 5 till 60 minuter för standarddos eller 120 minuter för hög dos (för cSSTI orsakad av *S. aureus* med MIC på 2 eller 4 mg/l för ceftarolin) i infusionsvolymen på 50 ml, 100 ml eller 250 ml (se avsnitt 6.6). Infusionsrelaterade reaktioner (som t.ex. flebit) kan hanteras genom att förlänga infusionstiden.

Infusionsvolymen för pediatrika patienter varierar med barnets vikt. Infusionslösningens koncentration under beredning och administrering ska inte överstiga 12 mg/ml ceftarolininfosamil.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot antibiotika i klassen cefalosporiner.

Omedelbar och svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion) mot andra typer av betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner eller karbapenemer).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och i enstaka fall dödliga överkänslighetsreaktioner kan förekomma (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), och läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) som kan vara livshotande eller dödliga har rapporterats i samband med behandling med ceftarolin (se avsnitt 4.8).

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med behandling med betalaktamantibiotika (inklusive cefalosporiner).

Patienter ska informeras om tecknen och symtomen och övervakas noga med avseende på hudreaktioner.

Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppträder ska ceftarolin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas.

Om patienten utvecklat en allvarlig hudreaktion som SJS, TEN eller DRESS vid användningen av ceftarolin får behandlingen med ceftarolin aldrig återupptas för den patienten.

Patienter som tidigare visat överkänslighet mot cefalosporiner, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot ceftarolinfosamil. Ceftarolin ska användas med försiktighet hos patienter med anamnes på icke allvarliga överkänslighetsreaktioner mot några andra betalaktamantibiotika, (t.ex. penicillin eller karbapenemer). Om en svår allergisk reaktion eller SCAR inträffar under behandling med Zinforo ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas.

Vid användning av andra betalaktamantibiotika har det rapporterats om överkänslighetsreaktioner som utvecklades till Kounis syndrom (akut allergisk koronar arteriospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Clostridium difficile-relaterad diarré

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för ceftarolinfosamil och kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré i samband med eller efter administrering av ceftarolinfosamil (se avsnitt 4.8). Under sådana omständigheter bör utsättande av ceftarolinfosamil och stödåtgärder tillsammans med administrering av specifik behandling mot *Clostridium difficile* övervägas.

Ej känsliga organismer

Superinfektioner kan uppstå under eller efter behandling med Zinforo.

Patienter med känd krampanfallssjukdom

Krampanfall har förekommit i toxikologiska studier vid C_{max} -nivåer av ceftarolin som var 7-25 gånger den till människa (se avsnitt 5.3). Erfarenhet från kliniska studier av ceftarolinfosamil hos patienter med underliggande krampsjukdomar är mycket begränsad. Zinforo ska därför användas med försiktighet i denna patientpopulation.

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs test) och potentiell risk för hemolytisk anemi

Ett direkt antiglobulintest (DAT) kan ge positivt resultat under behandling med cefalosporiner. Förekomsten av serokonversion vid direkt antiglobulintest hos patienter som fått ceftarolinfosamil var 11,2 % i de fem poolade huvudstudierna med administrering var 12:e timme (600 mg administrerat under 60 minuter var 12:e timme) och 32,3 % i en studie med patienter som fick ceftarolinfosamil var 8:e timme (600 mg administrerat under 120 minuter var 8:e timme), (se avsnitt 4.8). Det fanns inga tecken på hemolys hos patienter som fick positivt resultat vid direkt antiglobulintest vid behandling i kliniska studier. Möjligheten att hemolytisk anemi kan förekomma i samband med behandling med

cefalosporiner, inklusive Zinforo, kan dock inte uteslutas. Patienter som får anemi under eller efter behandling med Zinforo bör utredas med avseende på denna möjlighet.

Begränsningar i kliniska data

Erfarenhet saknas från behandling av CAP med ceftarolin i följande patientgrupper: patienter med nedsatt immunförsvar, patienter med svår sepsis/septisk chock, svår underliggande lungsjukdom (t.ex. cystisk fibros, se avsnitt 5.2), patienter med PORT riskklass V och/eller CAP som kräver respirator, CAP orsakad av meticillinresistent *S. aureus* eller patienter som är i behov av intensivvård.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av dessa patientgrupper.

Erfarenhet saknas från behandling av cSSTI med ceftarolin i följande patientgrupper: patienter med nedsatt immunförsvar, patienter med svår sepsis/septisk chock, nekrotiserande fasciit, perirektal abscess och patienter med tredje gradens och omfattande brännskador. Det finns begränsad erfarenhet av behandling av patienter med diabetiska fotinfektioner. Försiktighet bör iakttas vid behandling av dessa patientgrupper.

Det finns begränsat med kliniska prövningsdata om användningen av ceftarolin för att behandla cSSTI som orsakats av *S. aureus* med en MIC på > 1 mg/l. Rekommenderade doseringar av Zinforo som visas i tabell 1 till 4 för behandlingen av cSSTI orsakad av *S. aureus* med ceftarolin MIC på 2 eller 4 mg/l baseras på farmakokinetisk-farmakodynamisk modellering och simulering (se avsnitt 4.2 och 5.1). Zinforo bör inte användas för att behandla cSSTI på grund av *S. aureus* för vilken MIC av ceftarolin är > 4 mg/l.

Den rekommenderade doseringen av Zinforo till pediatrika patienter < 2 månader som visas i tabell 2 är baserad på farmakokinetisk och farmakodynamisk modellering och simulering.

Infusionstider på mindre än 60 minuter baseras endast på farmakokinetiska och farmakodynamiska analyser.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska interaktionsstudier med andra läkemedel har utförts med ceftarolinfosamil.

Risken för interaktion mellan ceftarolin eller ceftarolinfosamil och läkemedel som metaboliseras via CYP450-enzymerna förväntas vara låg eftersom dessa varken är hämmare eller inducerare av CYP450-enzymerna *in vitro*. Ceftarolin och ceftarolinfosamil metaboliseras inte via CYP450-enzymerna *in vitro*, varför samtidig behandling med CYP450-inducerare eller -hämmare sannolikt inte påverkar ceftarolinet farmakokinetik.

Ceftarolin är varken ett substrat eller en hämmare av renala transportproteiner (OCT2, OAT1 och OAT3) *in vitro*. Därför är interaktion med ceftarolin och andra läkemedel som är substrat eller hämmare (t.ex. probenecid) av dessa transportproteiner inte förväntad.

Pediatrik population

Som hos vuxna, förväntas interaktionspotentialen vara låg hos pediatrika patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ceftarolinfosamil i gravida kvinnor. Djurstudier utförda på råttor och kaniner tyder inte på skadliga reproduktionstoxikologiska effekter vid exponering liknande terapeutiska koncentrationer. Efter administrering under hela dräktigheten och laktationsperioden hos råttor observerades ingen effekt på ungarnas födelsevikt eller tillväxt, även om mindre förändringar i fostervikt och fördröjd förbening av interparietalbenet observerades när ceftarolinfosamil gavs under organogenesen (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Zinforo under graviditet, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med antibiotika med Zinforos antibakteriella profil.

Amning

Det är okänt om ceftarolinfosamil eller ceftarolin utsöndras i bröstmjölken. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zinforo efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekterna av ceftarolinfosamil på fertiliteten hos människa har inte studerats. Djurstudier med ceftarolinfosamil tyder inte på skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar, t.ex. yrsel kan uppstå, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

De vanligaste biverkningarna som förekom hos $\geq 3\%$ av de cirka 3 242 patienterna som behandlades med Zinforo i kliniska studier var diarré, huvudvärk, illamående och klåda, och var generellt milda eller måttliga. *Clostridium difficile*-associerad sjukdom (CDAD) och svåra överkänslighetsreaktioner kan också förekomma.

En högre förekomst av hudutslag hos asiatiska patienter (se nedan) och en högre förekomst av serokonversion vid direkt antiglobulintest (se avsnitt 4.4) observerades i en studie med vuxna patienter med cSSTI som utfördes med Zinforo 600 mg administrerat under 120 minuter var 8:e timme.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats för Zinforo vid kliniska prövningar samt utifrån erfarenheter efter marknadsföring. Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens.

Frekvenskategorierna bestäms enligt följande konventioner: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 5 Frekvens av biverkningar klassificerade efter organsystem enligt kliniska studier och erfarenheter efter marknadsföring

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			<i>Clostridium difficile</i> -relaterad kolit (se avsnitt 4.4)		
Blodet och lymfsystemet			Anemi, leukopeni, neutropeni,* trombocytopeni, förlängd protrombintid (PT), förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), ökad internationell normaliserad kvot (INR)	Agranulocytos,* eosinofili*	
Immunsystemet		Hudutslag, klåda	Anafylaxi, överkänslighet (t.ex. urtikaria, läpp- och ansiktssvullnad) (se avsnitt 4.3 och 4.4)		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Encefalopati* ^{*,+}		
Blodkärl		Flebit			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum					Eosinofil pneumoni*
Magtarmkanalen		Diarré, illamående, kräkningar, buksmärta			
Lever och gallvägar		Ökning av transaminaser			

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad					Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, toxisk epidermal nekrolys (TEN)*, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)* (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar			Förhöjt blodkreatinin		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber, reaktioner vid infusionsstället (rodnad, flebit, smärta)			
Undersökningar	Positivt Coombs direkttest (se avsnitt 4.4)				

* Läkemedelsbiverkningen identifierades efter marknadsföring.

+ Risken för encefalopati är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion för vilka ceftarolindosen inte har reducerats på tillbörligt sätt (se avsnitt 4.2 och 4.9).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Kounis syndrom

Akut koronart syndrom kopplat till en allergisk reaktion (Kounis syndrom) har rapporterats vid användning av andra betalaktamantibiotika.

Hudutslag

Hudutslag observerades med frekvensen vanlig i båda de poolade fas III-studierna av cSSTI med administrering av Zinforo var 12:e timme (600 mg administrerat under 60 minuter var 12:e timme) och studien av cSSTI med administrering var 8:e timme (600 mg administrerat under 120 minuter var 8:e timme). Frekvensen för hudutslag i subgruppen med asiatiska patienter som fick Zinforo var 8:e timme var emellertid mycket vanlig (18,5 %).

Pediatrisk population

Säkerhetsbedömningen för pediatrika patienter baseras på säkerhetsdata från 2 prövningar i vilka 227 patienter från 2 månaders ålder till 17 år med cSSTI eller CAP fick Zinforo. Totalt sett var säkerhetsprofilen för dessa 227 patienter likartad med den som ses i den vuxna populationen.

Säkerhetsbedömningen för nyfödda är dessutom baserad på säkerhetsdata från 2 prövningar i vilka 34 patienter (i åldern nyfödda till yngre än 60 dagar) fick Zinforo, 23 av dessa patienter fick endast en enkeldos av Zinforo. Totalt sett var biverkningarna som rapporterades i dessa studier i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för Zinforo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Begränsade data för patienter som får högre doser av Zinforo än vad som rekommenderas visar på liknande biverkningar som hos patienter som får rekommenderade doser. Behandling av överdosering ska följa standardrutiner för vård.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Relativ överdosering kan uppstå hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Neurologiska följdtilstånd, inklusive encefalopati, har observerats hos fall där betalaktamantibiotika (inklusive cefalosporiner) har getts till patienter med nedsatt njurfunktion utan att dosen har reducerats (se avsnitt 4.2).

Ceftarolin kan elimineras med hemodialys: under en dialysperiod på 4 timmar kunde ca 74 % av en given dos återvinnas i dialysatet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga cefalosporiner och penemer, ATC-kod: J01DI02

Den aktiva substansen efter administrering av Zinforo är ceftarolin.

Verkningsmekanism

Ceftarolin är ett antibakteriellt medel av cefalosporintyp med *in vitro*-aktivitet mot grampositiva och gramnegativa bakterier. Den baktericida effekten av ceftarolin är medierad genom bindning till essentiella penicillinbindande proteiner (PBP). Biokemiska studier har visat att ceftarolin har hög affinitet för PBP2a hos meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och PBP2x hos penicillinokänsliga *Streptococcus pneumoniae* (PNSP). Till följd av detta hamnar de minsta hämmande koncentrationerna (MIC) av ceftarolin för en del av de testade organismerna inom känslighetsområdet (se avsnittet om resistens nedan).

Resistens

Ceftarolin har inte aktiv verkan mot stammar av *Enterobacteriales* som producerar betalaktamaser med utvidgat spektrum (ESBL) från familjerna TEM, SHV eller CTX-M, serinkarbapenemaser (som KPC), metallobetalaktamaser i klass B eller klass C (AmpC)-cefalosporinaser. Organismer som uttrycker dessa enzymer och som därför är resistenta mot ceftarolin förekommer i frekvenser som varierar påtagligt mellan olika länder och mellan olika sjukvårdsinrättningar inom varje land. Om ceftarolin sätts in innan resultaten från känslighetstest finns tillgängliga, måste man ta hänsyn till lokal information om risken att det rör sig om organismer som uttrycker dessa enzymer. Resistens kan också medieras av bakteriell impermeabilitet eller effluxpumpmekanismer för läkemedel. En eller flera av dessa mekanismer kan förekomma i ett enda bakterieisolat.

Interaktion med andra antibakteriella medel

In vitro-studier har inte påvisat någon motsättning mellan ceftarolin i kombination med andra vanliga

antibakteriella medel (t.ex. amikacin, azitromycin, aztreonam, daptomycin, levofloxacin, linezolid, meropenem, tigecyklin eller vankomycin).

Brytpunkter i känslighetstester

Tolkningskriterier för MIC (minsta hämmande koncentration) för känslighetstestning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för ceftarolinfosamil och anges här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

I likhet med andra antimikrobiella betalaktamsubstanter har den procentuella tiden över minsta hämmande koncentration (MIC) för den infekterande organismen över doseringsintervallet (%T > MIC) visat sig vara den parameter som bäst korrelerar med den antimikrobiella effekten för ceftarolin.

Klinisk effekt mot specifika patogena organismer

I kliniska studier har effekten av ceftarolin påvisats *in vitro* mot de patogena organismer som räknas upp under respektive indikation:

Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar

Grampositiva mikroorganismer

- *Staphylococcus aureus* (inklusive meticillinresistenta stammar)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-gruppen (inklusive *S. anginosus*, *S. intermedius* och *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gramnegativa mikroorganismer

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

Samhällsförvärd pneumoni

Inga fall av CAP på grund av MRSA rekryterades till studierna. Tillgängliga kliniska data kan ej styrka effekt mot penicillin-okänsliga *S. pneumoniae*-stammar.

Grampositiva mikroorganismer

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (endast meticillinkänsliga stammar)

Gramnegativa mikroorganismer

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

Antibakteriell aktivitet mot andra relevanta patogena organismer

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogena organismer, även om *in vitro*-studier tyder på att de är känsliga för ceftarolin i frånvaro av förvärvade resistensmekanismer:

Anaeroba mikroorganismer

Grampositiva mikroorganismer

- *Peptostreptococcus*-arter.

Gramnegativa mikroorganismer

- *Fusobacterium*-arter.

In vitro-data indikerar att följande arter inte är känsliga för ceftarolin:

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

C_{max} och arean under kurvan (Area under the Curve, AUC) för ceftarolin ökar ungefär i proportion till dosen inom ett doseringsintervall på 50 till 1 000 mg givet som enkeldos. Ingen märkbar ackumulering av ceftarolin observerades efter multipla intravenösa infusioner av 600 mg var 8:e eller var 12:e timme hos friska vuxna med $CrCL > 50$ ml/min.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av ceftarolin är låg (cirka 20 %) och ceftarolin distribueras inte till erythrocyter. Medianvärdet för distributionsvolym vid steady state av ceftarolin hos friska vuxna män efter en intravenös dos på 600 mg radiomärkt ceftarolinfosamil var 20,3 l, vilket ligger nära mängden extracellulärvätska.

Metabolism

Ceftarolinfosamil (fördrog) omvandlas till aktivt ceftarolin i plasma via fosfatasenzymer och koncentrationer av fördrogen är mätbara i plasma främst under intravenös infusion. Hydrolys av betalaktamringen i ceftarolin sker för att bilda den mikrobiologiskt inaktiva metaboliten med öppen ring, ceftarolin M-1. Genomsnittligt AUC-förhållande mellan ceftarolin M-1 och ceftarolin i plasma efter en intravenös infusion på 600 mg ceftarolinfosamil hos friska försökspersoner är cirka 20-30 %.

I poolade humana levermikrosomer var den metabola omsättningen låg för ceftarolin, vilket tyder på att ceftarolin inte metaboliseras via hepatiska CYP450-enzym.

Eliminering

Ceftarolin elimineras främst via njurarna. Njurclearance av ceftarolin är ungefär densamma eller något lägre än den glomerulära filtrationshastigheten i njurarna, och resultat från *in vitro*-studier av transportproteiner tyder på att aktiv sekretion inte bidrar till elimineringen av ceftarolin i njurarna.

Genomsnittlig slutlig elimineringshalveringstid av ceftarolin hos friska vuxna är cirka 2,5 timmar.

Efter administrering av en intravenös dos på 600 mg radiomärkt ceftarolinfosamil hos friska vuxna män återfanns cirka 88 % av radioaktiviteten i urin och 6 % i feces.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar krävs för vuxna, ungdomar och barn med $CrCL \leq 50$ ml/min (se avsnitt 4.2).

Det finns inte tillräckligt med information för att man ska kunna rekommendera dosjusteringar för ungdomar med ESRD från 12 till < 18 år med kroppsvikt < 33 kg och för barn med ESRD i åldern 2 till < 12 år. Det finns inte tillräckligt med information för att man ska kunna rekommendera dosjusteringar för pediatrika patienter < 2 år med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller ESRD.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för ceftarolin hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Eftersom ceftarolin inte verkar genomgå någon betydande levermetabolism förväntas inte systemisk clearance

av ceftarolin påverkas signifikant av nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas därför för patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Efter administrering av en intravenös dos på 600 mg ceftarolinfosamil var ceftarolins farmakokinetik liknande hos friska äldre försökspersoner (≥ 65 år), och hos friska yngre vuxna försökspersoner (18-45 år). Det förelåg en 33 %-ig ökning av $AUC_{0-\infty}$ hos äldre, vilket i huvudsak var en följd av åldersrelaterade förändringar i njurfunktionen. Dosjusteringar av Zinforo är inte nödvändiga hos äldre patienter med kreatininclearance över 50 ml/min.

Pediatrisk population

Dosjusteringar krävs för nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar med kroppsvikt < 33 kg (se avsnitt 4.2).

Patienter med cystisk fibros

Patienter med cystisk fibros exkluderades från kliniska prövningar för CAP.

Vissa fallrapporter och publicerade studier indikerar ett behov av en högre dos ceftarolinfosamil hos patienter med cystisk fibros på grund av möjligheten till att ändrad farmakokinetik för ceftarolin leder till subterapeutiska nivåer. Resultat från en populationsbaserad farmakokinetisk studie, baserad på data poolad från olika studier, visade generellt inte på någon signifikant, kliniskt relevant skillnad i ceftarolins farmakokinetiska parametrar för patienter med cystisk fibros (6 år och äldre). Clearance av ceftarolin var liknande hos patienter med cystisk fibros och patienter med CAP eller cSSTI medan den centrala volymen för ceftarolin var liknande den hos friska försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Njurarna var det primära målorganet för toxicitet hos både apa och råttor. Histopatologiska resultat omfattade pigmentavlagringar och inflammation i det tubulära epitelet. Förändringarna i njurarna var inte reversibla men minskade i svårighetsgrad efter en 4 veckors lång återhämningsperiod.

Kramper har observerats vid relativt hög exponering i studier med enkla och multipla doser hos både råttor och apa (≥ 7 gånger beräknad $C_{\max}$ -nivå av ceftarolin för en dos på 600 mg två gånger per dag).

Andra viktiga toxikologiska resultat som har observerats hos råttor och apa inkluderade histopatologiska förändringar i urinblåsa och mjälte.

Genetisk toxikologi

Ceftarolinfosamil och ceftarolin var klastogena vid ett kromosomaberrationstest *in vitro* – det fanns dock inga tecken på mutagen aktivitet vid Ames test, muslymfomtest eller oplanerat DNA-syntestest. Dessutom gav mikrokärntester *in vivo* på råttor och mus negativt resultat. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

Reproduktionstoxikologi

Totalt sett observerades inga biverkningar på fertilitet eller postnatal utveckling hos råttor vid exponeringar upp till 5 gånger den observerade kliniska exponeringen. När ceftarolin gavs under organogenesen observerades mindre förändringar i fostervikt och fördröjd förbening av interparietalbenet hos råttor vid exponeringar under vad som observerats kliniskt. När ceftarolin gavs under hela dräktigheten och laktationsperioden observerades dock ingen effekt på ungarnas födelsevikt eller tillväxt. Ceftarolinadministrering till dräktiga kaniner visade ökad förekomst hos foster av vinklad hyoid alae, en vanlig skelettavvikelse hos kaninfoster, vid exponeringar liknande de som observerats kliniskt.

Juvenil toxicitet

Intravenösa bolusdoser av ceftarolinfosamil till diande råttor från postnatal dag 7 till 20 tolererades väl vid plasmaexponeringar som var cirka 2 gånger högre än de för pediatrika patienter. Njurbarkscystor sågs i alla grupper, inklusive kontroller, på postnatal dag 50. Cystorna involverade en liten del av

njurens och uppkom utan signifikanta förändringar i vare sig njurfunktion eller urinparametrar. Därför betraktades inte dessa fynd som skadliga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Arginin

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Pulver: 3 år

Efter beredning:

Injektionsflaskan med den beredda lösningen ska spädas omedelbart.

Efter spädning:

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning har dokumenterats i upp till 12 timmar vid 2-8 °C och 6 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, såvida inte metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska av glas (typ 1) som är försluten med en gummipropp (halobutyl) och flip-off aluminiumkapsyl.

Läkemedlet levereras i förpackningar om 10 flaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret måste beredas med vatten för injektioner och det resulterande koncentratet måste därefter omedelbart spädas före användning. Den beredda lösningen är ljusgul och fri från partiklar.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

Zinforo-pulver ska beredas med 20 ml sterilt vatten för injektioner. Lösningen måste skakas innan den överförs till en infusionspåse eller flaska som innehåller antingen injektionslösning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, injektionslösning med 50 mg/ml (5 %) glukos, injektionslösning med 4,5 mg/ml natriumklorid och 25 mg/ml glukos (0,45 % natriumklorid och 2,5 % glukos) eller Ringer-laktat lösning. Baserat på patientens volymbehov kan en infusionspåse om 250 ml, 100 ml eller 50 ml användas för att förbereda infusionen. Den totala tiden från det att beredning av lösningen påbörjats tills förberedelsen för intravenös infusion avslutas ska inte överskrida 30 minuter.

Infusionsvolymen för pediatrika patienter varierar med barnets vikt. Infusionslösningens koncentration under beredning och administrering ska inte överstiga 12 mg/ml ceftarolinfosamil.

Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/785/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.8.2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.