1. NOME DO MEDICAMENTO

Zinforo 600 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém ceftarolina fosamilo solvatada em ácido acético mono-hidratado equivalente a 600 mg de ceftarolina fosamilo.

Após reconstituição, 1 ml da solução contém 30 mg de ceftarolina fosamilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó amarelo esbranquiçado a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zinforo é indicado em recém-nascidos, lactentes, crianças, adolescentes e adultos para o tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infeções complicadas da pele e tecidos moles (IPTMc)
- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Devem ser consideradas as recomendações oficiais relativamente ao uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
A duração recomendada do tratamento é de 5-14 dias para IPTMc e de 5-7 dias para PAC.

Tabela 1 Dose em adultos com função renal normal, depuração da creatinina (CLCr) > 50 ml/min

Indicações	**Posologia (mg/perfusão)**	**Tempo de perfusão (minutos)/frequência**
Dose padrão[a] Infeções complicadas da pele e tecidos moles (IPTMc) Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)	600 mg	5–60[b]/a cada 12 horas
Dose alta[b]		120/a cada 8 horas

IPTMc com confirmação ou suspeita de ser causada por *S. aureus* com uma CIM = 2 mg/l ou 4 mg/l para a ceftarolina[c]		

[a] Para doentes com depuração renal superior ao normal que recebem a dose padrão, pode ser preferível um tempo de perfusão de 60 minutos.
[b] As recomendações de tempos de perfusão inferiores a 60 minutos e de dose alta são baseadas apenas em análises de farmacocinética e farmacodinâmica. Ver secções 4.4 e 5.1.
[c] Para o tratamento de *S. aureus* para o qual a CIM da ceftarolina é ≤ 1 mg/l, recomenda-se a dose padrão.

Tabela 2 Dose em doentes pediátricos com função renal normal, depuração da creatina (CrCL) > 50 ml/min*

Indicações	**Faixa etária**	**Posologia (mg/perfusão)**	**Tempo de perfusão (minutos)/frequência**
Dose padrão[a] Infeções complicadas da pele e tecidos moles (IPTMc) Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)	Adolescentes com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos com peso corporal ≥ 33 kg	600 mg	5–60[b]/a cada 12 horas
	Adolescentes com idade compreendida entre os 12 anos e < 18 anos com peso corporal < 33 kg **e** crianças com idade compreendida entre ≥ 2 anos e < 12 anos	12 mg/kg até um máximo de 400 mg	5–60[b]/a cada 8 horas
	Lactentes com idade compreendida entre ≥ 2 meses e < 2 anos	8 mg/kg	5–60[b]/a cada 8 horas
	Recém-nascidos desde o nascimento até < 2 anos[b]	6 mg/kg	60/a cada 8 horas
Dose alta[b] IPTMc com confirmação ou suspeita de ser causada por *S. aureus* com uma CIM = 2 mg/l ou 4 mg/l para a ceftarolina[c]	Crianças e adolescentes com idade compreendida entre ≥2 e < 18 anos	12 mg/Kg até um máximo de 600 mg	120/a cada 8 horas
	Lactentes com idade compreendida entre ≥ 2 meses e < 2 anos	10 mg/kg	120/a cada 8 horas

[a] Para doentes com depuração renal superior ao normal que recebem a dose padrão, pode ser preferível um tempo de perfusão de 60 minutos.
[b] As recomendações para tempos de perfusão inferiores a 60 minutos, recém-nascidos e de dose alta são baseadas apenas em análises de farmacocinética e farmacodinâmica. Ver secções 4.4 e 5.1.
[c] Para o tratamento de *S. aureus* para o qual a CIM da ceftarolina é ≤ 1 mg/l, recomenda-se a dose padrão.
* Calculado usando a fórmula de Schwartz (em ml/min/1,73 m^2) para doentes pediátricos.

Populações especiais

Idosos
Não é necessário qualquer ajuste de dose para os idosos com valores de depuração de creatinina > 50 ml/min (ver secção 5.2).
Compromisso renal

A dose deve ser ajustada quando a depuração de creatinina (CLCr) é ≤ 50 ml/min, como indicado nas Tabelas 3 e 4 (ver secções 4.9 e 5.2). A duração recomendada do tratamento é de 5-14 dias para IPTMc e de 5-7 dias para PAC.

Tabela 3 Dose em adultos com compromisso da função renal, depuração da creatinina (CrCL) ≤ 50 ml/min

Indicações	Depuração da creatinina (ml/min)[a]	Posologia (mg/perfusão)	Tempo de perfusão (minutos)/frequência
Dose padrão Infeções complicadas da pele e tecidos moles (IPTMc) Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)	> 30 a ≤ 50	400 mg	5–60[c]/a cada 12 horas
	≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
	DRT, incluindo hemodiálise[b]	200 mg	
Dose alta[c] IPTMc com confirmação ou suspeita de ser causada por *S. aureus* com uma CIM = 2 mg/l ou 4 mg/l para a ceftarolina[d]	> 30 a ≤ 50	400 mg	120/a cada 8 horas
	≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
	DRT, incluindo hemodiálise[b]	200 mg	

[a] Calculado utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault para adultos. A dose é baseada na CrCL. A CrCL deve ser monitorizada de perto e a dose ajustada de acordo com a alteração da função renal.
[b] A ceftarolina é hemodialisável; por conseguinte, Zinforo deve ser administrado após a hemodiálise nos dias de hemodiálise.
[c] As recomendações de tempos de perfusão inferiores a 60 minutos e de dose alta são baseadas apenas em análises de farmacocinética e farmacodinâmica. Ver secções 4.4 e 5.1.
[d] Para o tratamento de *S. aureus* para o qual a CIM da ceftarolina é ≤ 1 mg/l, recomenda-se a dose padrão.

As recomendações de dose para recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes são baseadas num modelo farmacocinético (FC).

Não existe informação suficiente para recomendar ajustes de dose em adolescentes com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos com peso corporal < 33 kg e em crianças com idade compreendida entre os 2 e os 12 anos com doença renal terminal (DRT).

Não existe informação suficiente para recomendar ajustes de dose em doentes pediátricos < 2 anos com compromisso renal moderado a grave ou DRT.

Tabela 4 Dose em doentes pediátricos com compromisso da função renal, depuração da creatinina (CrCL) ≤ 50 ml/min

Indicações	Faixa etária	Depuração da creatinina (ml/min)[a]	Posologia (mg/perfusão)	Tempo de perfusão (minutos)/frequência
Dose padrão	Adolescentes com idade	> 30 a ≤ 50	400 mg	5–60[c]/a cada 12 horas
		≥ 15 a ≤ 30	300 mg	

Indicações	Faixa etária	Depuração da creatinina (ml/min)[a]	Posologia (mg/perfusão)	Tempo de perfusão (minutos)/frequência
Infeções complicadas da pele e tecidos moles (IPTMc) Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)	compreendida entre os 12 e < 18 anos com peso corporal ≥ 33 kg	DRT, incluindo hemodiálise[b]	200 mg	
	Adolescentes com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos com peso corporal < 33 kg **e** crianças com idade compreendida entre ≥ 2 anos e < 12 anos	> 30 a ≤ 50	8 mg/kg até um máximo de 300 mg	5–60[c]/a cada 8 horas
		≥ 15 a ≤ 30	6 mg/kg até um máximo de 200 mg	
<u>Dose alta[c]</u> IPTMc com confirmação ou suspeita de ser causada por *S. aureus* com uma CIM = 2 mg/l ou 4 mg/l para a ceftarolina[d]	Crianças e adolescentes com idade compreendida entre ≥ 2 e < 18 anos	> 30 a ≤ 50	10 mg/kg até um máximo de 400 mg	120/a cada 8 horas
		≥ 15 a ≤ 30	8 mg/kg até um máximo de 300 mg	

[a] Calculada utilizando a fórmula de Schwartz para doentes pediátricos (em ml/min/1,73 m^2) . A dose é baseada na CrCL. A CrCL deve ser monitorizada de perto e a dose ajustada de acordo com a alteração da função renal.

[b] A ceftarolina é hemodialisável; por conseguinte, Zinforo deve ser administrado após a hemodiálise nos dias de hemodiálise.

[c] As recomendações de tempos de perfusão inferiores a 60 minutos e de dose alta são baseadas apenas em análises de farmacocinética e farmacodinâmica. Ver secções 4.4 e 5.1.

[d] Para o tratamento de *S. aureus* para o qual a CIM da ceftarolina é ≤ 1 mg/l, recomenda-se a dose padrão.

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

<u>Modo de administração</u>
Via intravenosa. Zinforo é administrado por perfusão intravenosa durante 5 a 60 minutos para a dose padrão ou 120 minutos para a dose alta (para IPTMc causada por *S. aureus* com CIM de 2 mg/l ou 4 mg/l para a ceftarolina) em volumes de perfusão de 50 ml, 100 ml ou 250 ml (ver secção 6.6). As reações relacionadas com a perfusão (tais como flebite) podem ser controladas prolongando a duração da perfusão.

Os volumes de perfusão para doentes pediátricos irão variar em função do peso da criança. A concentração da solução para perfusão durante a preparação e a administração não deve exceder os 12 mg/ml de ceftarolina fosamilo.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Hipersensibilidade à classe antibacteriana das cefalosporinas.
Hipersensibilidade imediata e grave (por ex., reação anafilática) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (por ex., penicilinas ou carbapenemos).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade
São possíveis reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (ver secções 4.3 e 4.8).

Foram notificadas Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) em associação com o tratamento com antibióticos beta-lactâmicos (incluindo cefalosporinas).

Doentes que têm história de hipersensibilidade às cefalosporinas, penicilinas ou outros antibacterianos beta-lactâmicos podem também ser hipersensíveis à ceftarolina fosamilo. Ceftarolina deve ser usada com precaução em doentes com história de reações de hipersensibilidade não grave a qualquer outro antibiótico beta-lactâmico (por ex., penicilinas ou carbapenemos). Se ocorrer uma reação alérgica grave ou SCAR durante o tratamento com Zinforo, a toma do medicamento deve ser interrompida e devem ser tomadas as medidas adequadas.

Foram descritos casos de reações de hipersensibilidade que evoluíram para síndrome de Kounis com outros antibióticos beta-lactâmicos (arteriospasmo coronário alérgico agudo que pode resultar em enfarte do miocárdio, ver secção 4.8).

Diarreia associada a *Clostridium difficile*
Foram notificadas colite associada a antibacterianos e colite pseudomembranosa com a ceftarolina fosamilo com gravidade a variar de "moderada" até "risco de vida". Assim, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia durante ou subsequente à administração da ceftarolina fosamilo (ver secção 4.8). Nessas circunstâncias, deverá ser considerada a interrupção da terapêutica com ceftarolina fosamilo e a utilização de medidas de suporte em conjunto com a administração de tratamento específico para o *Clostridium difficile*.

Organismos não sensíveis
Podem ocorrer superinfeções durante ou após o tratamento com Zinforo.

Doentes com crise convulsiva pré-existente
Em estudos toxicológicos ocorreram convulsões com 7-25 vezes os níveis da C_{max} humana de ceftarolina (ver secção 5.3). A experiência em estudos clínicos com ceftarolina fosamilo em doentes com crise convulsiva pré-existente é muito limitada. Assim, Zinforo deve ser utilizado com precaução nesta população de doentes.

Seroconversão pelo teste de antiglobulina direto (teste de Coombs) e potencial risco de anemia hemolítica
Pode ocorrer o desenvolvimento de um teste de antiglobulina direto (DAGT) positivo durante o tratamento com cefalosporinas. A incidência de seroconversão DAGT em doentes a receber ceftarolina fosamilo foi de 11,2% no agrupamento dos cinco estudos principais com administração a

cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos a cada 12 horas) e 32,3% num estudo com doentes a receber ceftarolina fosamilo a cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos a cada 8 horas), (ver secção 4.8). Nos estudos clínicos não existiu evidência de hemólise em doentes que desenvolveram um DAGT positivo em tratamento. Contudo, não pode ser excluída a possibilidade de ocorrência de anemia hemolítica em associação com cefalosporinas incluindo o tratamento com Zinforo. Doentes que sofram de anemia durante ou após o tratamento com Zinforo devem ser investigados para essa possibilidade.

Limitações dos dados clínicos
Não existe experiência com ceftarolina no tratamento da PAC nos seguintes grupos de doentes: imunocomprometidos, doentes com sépsis grave/choque séptico, doença pulmonar grave subjacente (por exemplo, fibrose cística, ver secção 5.2), aqueles com Classe de Risco V na PORT, e/ou PAC que requer ventilação no diagnóstico, na PAC devido a *S. aureus* meticilinorresistente ou doentes com necessidade de cuidados intensivos. Recomenda-se precaução no tratamento destes doentes.

Não existe experiência com ceftarolina no tratamento de IPTMc nos seguintes grupos de doentes: imunocomprometidos, doentes com sépsis grave/choque séptico, fasceíte necrosante, abcesso perirretal e doentes com queimaduras extensas e de terceiro grau. A experiência é limitada no tratamento de doentes com infeções de pé diabético. Recomenda-se precaução no tratamento destes doentes.

Existem dados limitados de ensaios clínicos com utilização de ceftarolina para tratar IPTMc causada por *S. aureus* com uma CIM de > 1 mg/l. As doses recomendadas de Zinforo indicadas nas Tabelas 1 a 4 para o tratamento de IPTMc causada por *S. aureus* com uma CIM para ceftarolina de 2 ou 4 mg/l são baseadas em modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos e simulação (ver secções 4.2 e 5.1). Zinforo não deve ser utilizado para tratar IPTMc devido a *S. aureus* para o qual a CIM de ceftarolina é > 4 mg/l.

As recomendações de dose de Zinforo da tabela 2 para doentes pediátricos com < 2 meses de idade são baseadas num modelo farmacodinâmico e farmacocinético e de simulação.

Os tempos de perfusão inferiores a 60 minutos baseiam-se apenas em análises de farmacocinética e farmacodinâmica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos de interação fármaco-fármaco com ceftarolina fosamilo.

É expectável um baixo potencial de interação da ceftarolina ou ceftarolina fosamilo com medicamentos metabolizados pelas enzimas do CYP450 visto ambos não serem nem inibidores nem indutores das enzimas do CYP450 *in vitro*. A ceftarolina ou a ceftarolina fosamilo não são metabolizadas pelas enzimas do CYP450 *in vitro*, assim é pouco provável que a administração concomitante de indutores ou inibidores do CYP450, influencie a farmacocinética da ceftarolina.

A ceftarolina não é nem um substrato, nem um inibidor dos transportadores da recaptação renal (OCT2, OAT1, e OAT3) *in vitro*. Assim, não são esperadas interações da ceftarolina com medicamentos que sejam substratos ou inibidores (por ex., probenecida) desses transportadores.

População pediátrica
Tal como nos adultos, é expectável um baixo potencial de interação em pediatria.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
A quantidade de dados sobre a utilização de ceftarolina fosamilo em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais realizados em ratos e coelhos não indicam efeitos nefastos no que respeita à toxicidade reprodutiva a exposições semelhantes às concentrações terapêuticas. Após administração ao longo da gravidez e aleitamento em ratos, não houve qualquer efeito no peso de nascimento das crias ou crescimento, apesar de terem sido observadas pequenas alterações no peso fetal e atraso na ossificação do osso interparietal quando a ceftarolina fosamilo foi administrada durante a organogénese (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Zinforo durante a gravidez a não ser que a condição clínica da mulher necessite de tratamento com um antibiótico com o perfil antibacteriano de Zinforo.

Amamentação
Desconhece-se se a ceftarolina fosamilo ou a ceftarolina são excretadas no leite humano. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção/abstenção da terapêutica com Zinforo, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade
Não foram estudados os efeitos da ceftarolina fosamilo na fertilidade de humanos. Os estudos em animais com ceftarolina fosamilo não indicam efeitos nefastos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Podem ocorrer efeitos indesejáveis como por ex., tonturas, o que pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais frequentes que ocorreram em ≥ 3% de aproximadamente 3.242 doentes tratados com Zinforo em ensaios clínicos foram diarreia, cefaleia, náuseas e prurido, e foram geralmente ligeiras ou moderadas em gravidade. Também pode ocorrer doença associada a *Clostridium difficile* (DACD) e reações de hipersensibilidade graves.

Num estudo de doentes adultos com IPTMc realizado com Zinforo 600 mg administrado durante 120 minutos a cada 8 horas foi observada uma maior incidência de erupção cutânea em doentes asiáticos (ver abaixo) e de uma maior incidência de seroconversão DAGT (ver secção 4.4).

Lista tabelar das reações adversas
As seguintes reações adversas foram identificadas durante ensaios clínicos e experiência pós-comercialização com Zinforo. As reações adversas são classificadas segundo classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência estão definidas de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 5 Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos de ensaios clínicos e experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecida
Infeções e infestações			Colite por *Clostridium difficile* (ver secção 4.4)		
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia, leucopenia, neutropenia*, trombocitopenia, tempo de protrombina (TP) prolongado, tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) prolongado, razão internacional normalizada (INR) aumentada	Agranulocitose*, eosinofilia	
Doenças do sistema imunitário		Erupção cutânea, prurido	Anafilaxia, hipersensibilidade (por ex., urticária, inchaço do lábio e face) (ver secções 4.3 e 4.4)		
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias, tonturas	Encefalopatia*,+		
Vasculopatias		Flebite			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					Pneumonia eosinofílica*
Doenças gastrointestinais		Diarreia, náuseas, vómitos, dor abdominal			
Afeções hepatobiliares		Transaminases aumentadas			
Doenças renais e urinárias			Creatininemia aumentada		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia, reações no local de perfusão (eritema, flebite, dor)			
Exames	Teste de Coombs				

complementares de diagnóstico	Direto Positivo (ver secção 4.4)				

[*] Reação adversa medicamentosa (RAM) identificada no período pós-comercialização.
[+] O risco de encefalopatia é superior em doentes com compromisso renal, para os quais a dose de ceftarolina não foi reduzida de forma apropriada (ver secções 4.2 e 4.9).

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas cutâneas graves
Foram notificadas SCARs (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, pustulose exantemática generalizada aguda) com o tratamento com antibióticos beta-lactâmicos, incluindo cefalosporinas (ver secção 4.4).

Síndrome de Kounis
Foram notificados casos de síndrome coronária aguda associada a uma reação alérgica (síndrome de Kounis) com outros antibióticos beta-lactâmicos.

Erupção cutânea
Erupção cutânea foi observada numa frequência frequente em ambos os estudos de Fase III agrupados de IPTMc com administração de Zinforo a cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos a cada 12 horas) e no estudo de IPTMc com administração a cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos a cada 8 horas). Contudo, a frequência de erupção cutânea no subgrupo de doentes Asiáticos em tratamento com Zinforo a cada 8 horas foi muito frequente (18,5%).

População pediátrica

Em doentes pediátricos a avaliação de segurança é baseada em dados de segurança de 2 ensaios no qual 227 doentes com idade compreendida entre os 2 meses e os 17 anos com IPTMc ou PAC receberam Zinforo. Em geral, o perfil de segurança nestes 227 doentes foi semelhante ao observado na população adulta.

Adicionalemente, a avaliação de segurança em recém-nascidos baseia-se nos dados de segurança de 2 ensaios clínicos, nos quais 34 doentes (faixa etária desde o nascimento até menos de 60 dias) receberam Zinforo; 23 destes doentes receberam apenas uma dose única de Zinforo. No geral, os acontecimentos adversos notificados nestes estudos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para Zinforo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Dados limitados em doentes a receberem doses mais elevadas do que as recomendadas para Zinforo mostraram reações adversas similares às observadas em doentes a receber as doses recomendadas. O tratamento da sobredosagem deve seguir a prática clínica padrão.

Doentes com compromisso renal

Pode ocorrer sobredosagem relativa em doentes com compromisso renal moderado. Foram observadas sequelas neurológicas, incluindo encefalopatia, em casos em que foram administrados antibióticos beta-lactâmicos (incluindo cefalosporinas) a doentes com compromisso da função renal sem redução da dose (ver secção 4.2).

A ceftarolina pode ser removida por hemodiálise; durante um período de diálise de 4 horas, aproximadamente 74% de uma dose administrada foi recuperada na diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, outras cefalosporinas e penemos, código ATC: J01DI02

A fração ativa após a administração de Zinforo é a ceftarolina.

Mecanismo de ação

A ceftarolina é uma cefalosporina antibacteriana com atividade *in vitro* contra bactérias Gram-positivas e negativas. A ação bactericida da ceftarolina é mediada pela ligação às proteínas essenciais de ligação à penicilina (PLPs). Estudos bioquímicos têm mostrado que a ceftarolina tem uma elevada afinidade para PLP2a das bactérias *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente (MRSA) e às PLP2x das bactérias *Streptococcus pneumoniae* não suscetíveis à penicilina (PNSP). Como resultado, concentrações inibitórias mínimas (CIMs) da ceftarolina contra uma proporção destes organismos testados cai no intervalo de sensibilidade (ver secção abaixo Resistência).

Resistência

A ceftarolina não é ativa contra estirpes de *Enterobacterales* produtoras de beta-lactamases de largo espectro (ESBLs) das famílias TEM, SHV ou CTX-M, carbapenemases serinas (como as KPC), metalo beta-lactamases classe B ou cefalosporinases classe C (AmpC). Os organismos que expressam estas enzimas e que são, portanto, resistentes à ceftarolina, ocorrem em taxas muito variáveis entre os países e entre as unidades de saúde nesses países. Se a ceftarolina for iniciada antes dos testes de sensibilidade estarem disponíveis, então deve ser levada em consideração a informação local sobre o risco de encontrar organismos que expressam estas enzimas. A resistência pode igualmente ser mediada por impermeabilidade bacteriana ou mecanismos de bomba de efluxo de fármaco. Um ou mais destes mecanismos podem coexistir num único isolado bacteriano.

Interação com outros agentes antibacterianos

Estudos *in vitro* não demonstraram qualquer antagonismo entre ceftarolina em associação com outros agentes antibacterianos frequentemente utilizados (por ex., amicacina, azitromicina, aztreonam, daptomicina, levofloxacina, linezolida, meropenem, tigeciclina e vancomicina).

Limites dos testes de sensibilidade

Os critérios interpretativos CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de suscetibilidade foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação da Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para a ceftarolina fosamilo e são enumerados no seguinte endereço: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relação farmacocinética/farmacodinâmica
À semelhança de outros agentes antibacterianos beta-lactâmicos, a percentagem de tempo acima da concentração inibitória mínima (CIM) do organismo infeccioso ao longo do intervalo de dose (%T > CIM) mostrou ser o parâmetro que melhor se correlaciona com a eficácia da ceftarolina.

Eficácia clínica contra patogénios específicos
A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra os patogénios listados sob cada indicação em que eram sensíveis à ceftarolina *in vitro*.

Infeções complicadas da pele e tecidos moles
Microrganismos Gram-positivo
- *Staphylococcus aureus* (incluindo estirpes resistentes à meticilina)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Grupo *Streptococcus anginosus* (incluindo *S. anginosus*, *S. intermedius*, e *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Microrganismos Gram-negativo
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*

Pneumonia adquirida na comunidade
Não foram incluídos nos estudos casos de PAC devido a MRSA. Os dados clínicos disponíveis não conseguem justificar eficácia contra estirpes não-sensíveis à penicilina do *S. pneumoniae*.

Microrganismos Gram-positivo
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (apenas estirpes sensíveis à meticilina)

Microrganismos Gram-negativo
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

Atividade antibacteriana contra outros patogénios relevantes

A eficácia clínica não foi estabelecida contra os patogénios seguintes, embora estudos *in vitro* sugiram que os mesmos sejam sensíveis à ceftarolina na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:

Microrganismos anaeróbios
Microrganismos Gram-positivo
- *Peptostreptococcus* spp.

Microrganismos Gram-negativo
- *Fusobacterium* spp.

Dados *in vitro* indicam que as espécies seguintes não são sensíveis à ceftarolina:
- *Chlamydophila* spp.
- *Legionella* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *Proteus* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A C_{max} e a AUC da ceftarolina aumentam aproximadamente em proporção à dose dentro do intervalo de dose única de 50 a 1000 mg. Não foi observada acumulação apreciável de ceftarolina após perfusão intravenosa múltipla de 600 mg a cada 8 ou 12 horas em adultos saudáveis com CLCr > 50 ml/min.

Distribuição

A ligação da ceftarolina às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 20%) e a ceftarolina não é distribuída para os eritrócitos. A mediana do volume de distribuição da ceftarolina no estado estacionário em homens adultos saudáveis após dose intravenosa única de 600 mg de ceftarolina fosamilo marcada radioativamente foi de 20,3 l, similar ao volume do fluido extracelular.

Biotransformação

A ceftarolina fosamilo (pró-fármaco) é convertida no plasma em ceftarolina ativa por enzimas fosfatases e as concentrações do pró-fármaco são mensuráveis no plasma, primariamente durante a perfusão intravenosa. A hidrólise do anel beta-lactâmico da ceftarolina ocorre para formar o metabolito de anel aberto, microbiologicamente inativo, a ceftarolina M-1. A razão da AUC média plasmática da ceftarolina M-1 e ceftarolina após perfusão intravenosa única de 600 mg de ceftarolina fosamilo em indivíduos saudáveis é aproximadamente 20-30%.

Num conjunto de microssomas hepáticos humanos, a conversão metabólica para a ceftarolina foi baixa, indicando que a ceftarolina não é metabolizada por enzimas hepáticas do CYP450.

Eliminação

A ceftarolina é principalmente eliminada pelos rins. A depuração renal da ceftarolina é aproximadamente igual, ou ligeiramente inferior à taxa de filtração glomerular no rim, e estudos de transportadores *in vitro* indicam que a secreção ativa não contribui para a eliminação renal da ceftarolina.

A semivida média de eliminação terminal da ceftarolina em adultos saudáveis é aproximadamente 2,5 horas.

Após a administração de uma dose intravenosa única de 600 mg de ceftarolina fosamilo, marcada radioativamente, a homens adultos saudáveis, aproximadamente 88% da radioatividade foi recuperada na urina e 6% nas fezes.

Populações especiais

Compromisso renal
São necessários ajustes de dose em adultos, adolescentes e crianças com CLCr ≤ 50 ml/min (ver secção 4.2).

Não existe informação suficiente para recomendar ajustes de dose em adolescentes com DRT e idade compreendida entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal < 33 kg e em crianças com DRT e idade compreendida entre os 2 e os 12 anos. Não existe informação suficiente para recomendar ajustes de dose em doentes pediátricos com idade inferior a < 2 anos com compromisso renal moderado a grave ou DRT.

Compromisso hepático
A farmacocinética da ceftarolina em doentes com compromisso hepático não foi estabelecida. Como a ceftarolina não parece sofrer metabolismo hepático significativo, não é expectável que a depuração sistémica da ceftarolina seja significativamente afetada pelo compromisso hepático. Assim, não se recomenda ajuste de dose em doentes com compromisso hepático.

Idosos
Após administração de dose intravenosa única de 600 mg de ceftarolina fosamilo, a farmacocinética da ceftarolina foi semelhante entre indivíduos idosos saudáveis (≥ 65 anos de idade), e indivíduos adultos jovens saudáveis (18-45 anos de idade). Existiu um aumento de 33%, na $AUC_{0-\infty}$ nos idosos que foi maioritariamente atribuído a alterações da função renal relacionadas com a idade. Não é necessário ajuste de dose de Zinforo em doentes idosos com depuração de creatinina acima de 50 ml/min.

População pediátrica
São necessários ajustes de dose para recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes com peso corporal < 33 kg (ver secção 4.2).

Doentes com fibrose cística
Os doentes com fibrose cística foram excluídos dos ensaios clínicos de PAC.

Alguns casos clínicos e estudos publicados sugerem a necessidade de uma dose mais elevada de ceftarolina fosamilo no caso de doentes com fibrose cística, devido à possibilidade de alteração da farmacocinética da ceftarolina, conduzindo a níveis sub-terapêuticos. Os resultados de um estudo farmacocinético populacional, com base em dados agrupados de vários estudos, não mostraram, em geral, diferenças significativas e clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos da ceftarolina em doentes com fibrose cística (com idade igual ou superior a 6 anos). A *clearance* de ceftarolina foi semelhante entre doentes com fibrose cística e doentes com PAC ou IPTMc, enquanto o volume central de ceftarolina foi semelhante ao de indivíduos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O rim foi o principal órgão alvo de toxicidade tanto no macaco como no rato. Os resultados histopatológicos incluíram deposição de pigmento e inflamação do epitélio tubular. As alterações renais não foram reversíveis mas foram reduzidas em gravidade após período de recuperação de 4 semanas.

Foram observadas convulsões com exposições relativamente elevadas durante estudos de dose única e múltipla tanto em ratos como macacos (≥ 7 vezes o nível de C_{max} de ceftarolina estimado com 600 mg duas vezes ao dia).

Outros resultados toxicológicos importantes observados no rato e macaco incluíram alterações histopatológicas na bexiga e no baço.

Toxicologia genética
A ceftarolina fosamilo e a ceftarolina foram clastogénicas num ensaio de aberração cromossomal *in vitro*, contudo não houve evidência de atividade mutagénica no teste de Ames, no linfoma de murganho e no ensaio de síntese de DNA não programada. Além disso, ensaios de micronúcleos *in vivo* em ratos e ratinhos foram negativos. Não foram realizados testes de carcinogenicidade.

Toxicologia reprodutiva
Em geral, não foram observados efeitos adversos na fertilidade ou desenvolvimento pós-nascimento em ratos até 5 vezes a exposição clínica observada. Quando a ceftarolina foi administrada durante a organogénese, pequenas alterações no peso fetal e atraso na ossificação do osso interparietal foram observadas nos ratos a exposições abaixo das clinicamente observadas. Contudo, quando a ceftarolina foi administrada ao longo da gravidez e aleitamento, não houve qualquer efeito no peso ou crescimento das crias. A administração da ceftarolina a coelhos fêmeas grávidas resultou num aumento da incidência fetal da asa do osso hioide angulada, uma alteração frequente no esqueleto de fetos de coelho, com exposições semelhantes às clinicamente observadas.

Toxicologia juvenil
A dose de ceftarolina fosamilo por bólus intravenoso em ratos lactantes desde o dia pós-nascimento (DPN) 7 a 20 foi bem tolerada com exposições plasmáticas aproximadamente 2-vezes superiores às dos doentes pediátricos. Foram observados quistos renais corticais em todos os grupos, incluindo controlo, no DPN50. Os quistos envolveram uma pequena parte do rim e ocorreram na ausência de alterações significativas quer da função renal ou dos parâmetros urinários. Por conseguinte estes resultados não foram considerados adversos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Arginina

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Pó seco: 3 anos

Após reconstituição:

O frasco para injetáveis reconstituído deve ser imediatamente diluído.

Após diluição:
A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada até 12 horas a 2ºC-8°C e 6 horas a 25ºC.

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição impeça o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, o tempo e as condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro (Tipo 1) de 20 ml fechado com uma rolha de borracha (halobutílica) e fecho de alumínio com cápsula de fecho de abertura fácil.

O medicamento é fornecido em embalagens de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó tem de ser reconstituído com água para injetáveis e o concentrado resultante tem de ser imediatamente diluído antes de utilizar. A solução reconstituída é uma solução amarelo pálido que é isenta de qualquer partícula.

Devem ser utilizadas técnicas de assepsia padronizadas na preparação e administração da solução.

Zinforo pó deve ser reconstituído com 20 ml de água esterilizada para preparações injetáveis. A solução resultante deve ser agitada antes de transferida para um saco ou frasco para perfusão contendo ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução para injetáveis; ou glucose 50 mg/ml (5%), solução para injetáveis: ou cloreto de sódio 4,5 mg/ml e glucose 25 mg/ml, solução para injetáveis (0,45% cloreto de sódio e 2,5% glucose) ou solução de Ringer com Lactato. Para preparar a perfusão pode ser usado um saco para perfusão de 250 ml, 100 ml ou 50 ml, com base nos requisitos de volume do doente. O intervalo de tempo total entre iniciar a reconstituição e finalizar a preparação da perfusão intravenosa não deve exceder os 30 minutos.

Os volumes de perfusão para doentes pediátricos irão variar em função do peso da criança. A concentração da solução para perfusão durante a preparação e a administração não deve exceder os 12 mg/ml de ceftarolina fosamilo.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/785/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de agosto de 2012
Data da última renovação: 24 de abril de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

25 de janeiro de 2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.