

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zinforo 600 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder ceftarolinfosamilmonoacetatmonohydrat svarende til 600 mg ceftarolinfosamil (ceftarolinum fosamilum).

Efter rekonstitution indeholder 1 ml infusionsvæske 30 mg ceftarolinfosamil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Et svagt gulligt-hvidt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zinforo er indiceret til behandling af følgende infektioner hos nyfødte, spædbørn, børn, unge og voksne (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Komplererede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI; *complicated skin and soft tissue infections*)
- Samfundserhvervet pneumoni (CAP; *community acquired pneumonia*)

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer for korrekt brug af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede behandlingsvarighed er 5-14 dage for cSSTI og 5-7 dage for CAP.

Tabel 1 Dosering til voksne med normal nyrefunktion, kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min

Indikation	Dosering (mg/infusion)	Infusionstid (minutter)/hyppighed
<u>Standarddos</u> ^a	600 mg	5-60 ^b /hver 12. time
Komplererede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI)		
Samfundserhvervet pneumoni (CAP)		120/hver 8. time
<u>Høj dos</u> ^b		
cSSTI, som er bekræftet eller formodes at skyldes <i>S. aureus</i> med ceftarolin MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l ^c		

- ^a Hos patienter med supranormal renal clearance, som får standarddosis, kan en infusionstid på 60 minutter være mere hensigtsmæssig.
- ^b Infusionstid under 60 minutter og anbefalinger for høj dosis er alene baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se pkt. 4.4 og 5.1.
- ^c Til behandling af *S. aureus*, for hvilken ceftarolin MIC er ≤ 1 mg/l, anbefales standarddosis.

Tabel 2 Dosering til pædiatriske patienter med normal nyrefunktion, kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min*

Indikation	Aldersgruppe	Dosering (mg/infusion)	Infusionstid (minutter)/hyppighed
<u>Standarddosis^a</u> Kompliserede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI) Samfundserhvervet pneumoni (CAP)	Unge i alderen 12 år til < 18 år med legemsvægt ≥ 33 kg	600 mg	5-60 ^b /hver 12. time
	Unge i alderen 12 år til < 18 år med legemsvægt < 33 kg og børn ≥ 2 år til < 12 år	12 mg/kg, dog højst 400 mg	5-60 ^b /hver 8. time
	Spædbørn ≥ 2 måneder til < 2 år	8 mg/kg	5-60 ^b /hver 8. time
	Nyfødte fra fødsel til < 2 måneder ^b	6 mg/kg	60/hver 8. time
<u>Høj dosis^b</u> cSSTI, som er bekræftet eller formodes at skyldes <i>S. aureus</i> med ceftarolin MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l ^c	Børn og unge i alderen ≥ 2 år til < 18 år	12 mg/kg, dog højst 600 mg	120/hver 8. time
	Spædbørn ≥ 2 måneder til < 2 år	10 mg/kg	120/hver 8. time

^a Hos patienter med supranormal renal clearance, som får standarddosis, kan en infusionstid på 60 minutter være mere hensigtsmæssig.

^b Infusionstid under 60 minutter og anbefalinger for nyfødte og høj dosis er alene baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se pkt. 4.4 og 5.1.

^c Til behandling af *S. aureus*, for hvilken ceftarolin MIC er ≤ 1 mg/l, anbefales standarddosis.

* Beregnet under anvendelse af Schwartz-formlen (ml/min/1,73 m²) for pædiatriske patienter.

Særlige patientgrupper

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter med kreatininclearanceværdier > 50 ml/min (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosis skal justeres, hvis kreatininclearance (CrCl) er ≤ 50 ml/min, som vist i tabel 3 og 4 (se pkt. 4.9 og 5.2). Den anbefalede behandlingsvarighed er 5-14 dage for cSSTI og 5-7 dage for CAP.

Tabel 3 Dosering til voksne med nedsat nyrefunktion, kreatininclearance (CrCl) ≤ 50 ml/min)

Indikation	Kreatininclearance (ml/min) ^a	Dosering (mg/infusion)	Infusionstid (minutter)/hyppighed
	> 30 til ≤ 50	400 mg	5-60 ^c /hver 12. time
	≥ 15 til ≤ 30	300 mg	

Indikation	Kreatininclearance (ml/min) ^a	Dosering (mg/infusion)	Infusionstid (minutter)/hyppighed
<u>Standarddosis</u> Kompliserede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI) Samfundserhvervet pneumoni (CAP)	ESRD, inklusive hæmodialyse ^b	200 mg	
<u>Høj dosis^c</u> cSSTI, som er bekræftet eller formodes at skyldes <i>S. aureus</i> med ceftarolin MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l ^d	> 30 til ≤ 50	400 mg	120/hver 8. time
	≥ 15 til ≤ 30	300 mg	
	ESRD, inklusive hæmodialyse ^b	200 mg	

^a Beregnet under anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen for voksne. Dosis er baseret på CrCL. CrCL bør monitoreres tæt, og dosis bør justeres, hvis nyrefunktionen ændrer sig.

^b Ceftarolin er hæmodialyserbart. Derfor bør Zinforo administreres efter hæmodialyse på hæmodialysedage.

^c Infusionstid under 60 minutter og anbefalinger for høj dosis er alene baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se pkt. 4.4 og 5.1.

^d Til behandling af *S. aureus*, for hvilken ceftarolin MIC er ≤ 1 mg/l, anbefales standarddosis.

Dosisanbefalingerne til nyfødte, spædbørn og børn og unge er baseret på farmakokinetiske (PK)-modeller.

Der er utilstrækkelig information til at anbefale dosisjustering til unge i alderen fra 12 til < 18 år med en legemsvægt på < 33 kg og til børn i alderen fra 2 til 12 år med slutstadium af nyresygdom (ESRD).

Der er utilstrækkelig information til at anbefale dosisjustering til pædiatriske patienter < 2 år med moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller ESRD.

Tabel 4 Dosering til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, kreatininclearance (CrCL) ≤ 50 ml/min

Indikation	Aldersgruppe	Kreatininclearance (ml/min) ^a	Dosering (mg/infusion)	Infusionstid (minutter)/hyppighed
<u>Standarddosis</u> Kompliserede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI)	Unge i alderen 12 år til < 18 år med legemsvægt ≥ 33 kg	> 30 til ≤ 50	400 mg	5-60 ^c /hver 12. time
		≥ 15 til ≤ 30	300 mg	
		ESRD, inklusive hæmodialyse ^b	200 mg	
Samfundserhvervet pneumoni (CAP)	Unge i alderen 12 år til < 18 år med legemsvægt < 33 kg og børn ≥ 2 år til < 12 år	> 30 til ≤ 50	8 mg/kg, dog højst 300 mg	5-60 ^c /hver 8. time
		≥ 15 til ≤ 30	6 mg/kg, dog højst 200 mg	
<u>Høj dosis^c</u>		> 30 til ≤ 50	10 mg/kg, dog højst 400 mg	120/hver 8. time

Indikation	Aldersgruppe	Kreatininclearance (ml/min) ^a	Dosering (mg/infusion)	Infusionstid (minutter)/hyppighed
cSSTI, som er bekræftet eller formodes at skyldes <i>S. aureus</i> med ceftarolin MIC = 2 mg/l eller 4 mg/l ^d	Børn og unge i alderen ≥ 2 år til < 18 år	≥ 15 til ≤ 30	8 mg/kg, dog højst 300 mg	

^a Beregnet under anvendelse af Schwartz-formlen for pædiatriske patienter (ml/min/1,73 m²). Dosis er baseret på CrCL. CrCL bør monitoreres tæt, og dosis justeres, hvis nyrefunktionen ændrer sig.

^b Ceftarolin er hæmodialyserbart. Derfor bør Zinforo administreres efter hæmodialyse på hæmodialysedage.

^c Infusionstid under 60 minutter og anbefalinger for høj dosis er alene baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se pkt. 4.4 og 5.1.

^d Til behandling af *S. aureus*, for hvilken ceftarolin MIC er ≤ 1 mg/l, anbefales standarddosis.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Til intravenøs anvendelse. Zinforo indgives som intravenøs infusion over 5-60 minutter for standarddosis eller 120 minutter for den høje dosis (for cSSTI forårsaget af *S. aureus* med ceftarolin MIC på 2 eller 4 mg/l) ved et infusionsvolumen på 50 ml, 100 ml eller 250 ml (se pkt. 6.6). Infusionsrelaterede reaktioner (såsom flebitis) kan håndteres ved at forlænge infusionsvarigheden.

Infusionsvolumen for pædiatriske patienter vil variere efter barnets vægt. Koncentrationen af infusionsopløsningen under fremstilling og administration må ikke overstige 12 mg/ml ceftarolinfosamil.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for antibakterielle midler i gruppen af cefalosporiner.

Akut og alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion) over for et hvilket som helst andet beta-laktamantibiotikum (f.eks. penicilliner eller carbapenemer).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Der kan opstå alvorlige og til tider fatale overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3 og 4.8).

Der er rapporteret om alvorlige kutane bivirkninger (SCAR'er), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med behandling med beta-laktamantibiotika (herunder cefalosporiner).

Patienter, der tidligere har vist overfølsomhed over for cefalosporiner, penicilliner eller andre beta-laktamantibiotika, kan også være overfølsomme over for ceftarolinfosamil. Ceftarolin bør anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft ikke-alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for andre betalaktamantibiotika (f.eks. penicilliner eller carbapenemer). Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion

eller SCAR under behandling med Zinforo, skal lægemidlet seponeres, og der skal træffes passende forholdsregler.

Med andre beta-laktamantibiotika er der rapporteret overfølsomhedsreaktioner, som udviklede sig til Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriespasme, der kan føre til myokardieinfarkt, se pkt. 4.8).

Clostridium difficile-relateret diarré

Der er rapporteret om antibiotika-relateret colitis og pseudomembranøs colitis ved behandling med ceftarolinfosamil, og sværhedsgraden kan variere fra let til livstruende. Det er derfor vigtigt at tage hensyn til denne diagnose hos patienter, som får diarré under eller efter administration af ceftarolinfosamil (se pkt. 4.8). I sådanne tilfælde bør seponering af behandling med ceftarolinfosamil, understøttende foranstaltninger og samtidig påbegyndelse med specifik behandling mod *Clostridium difficile* overvejes.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Der kan opstå superinfektioner under eller efter behandling med Zinforo.

Patienter med tidligere krampeanfald

I toksikologiforsøg har der været tilfælde af krampeanfald ved 7-25 gange de humane C_{max} -koncentrationer af ceftarolin (se pkt. 5.3). Der er meget begrænset erfaring fra kliniske forsøg med ceftarolinfosamil til patienter med tidligere krampeanfald. Zinforo skal derfor anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

Serokonversion ved direkte antiglobulintest (Coombs test) og potentiel risiko for hæmolytisk anæmi

Under behandling med cefalosporiner kan der forekomme en positiv direkte antiglobulintest (DAT). Incidensen af DAT-serokonversion hos patienter, som fik behandling med ceftarolinfosamil i de fem puljede pivotalforsøg med indgivelse hver 12. time (600 mg indgivet over 60 minutter hver 12. time), var 11,2 % og 32,3 % i et forsøg hos patienter, der fik behandling med ceftarolinfosamil hver 8. time (600 mg indgivet over 120 minutter hver 8. time) (se pkt. 4.8). I kliniske forsøg blev der ikke observeret tegn på hæmolyse hos patienter, som udviklede en positiv DAT ved behandlingen. Muligheden for, at der opstår hæmolytisk anæmi i forbindelse med cefalosporiner, herunder Zinforo-behandlingen, kan imidlertid ikke udelukkes. Patienter, der udvikler anæmi under eller efter behandlingen med Zinforo, bør derfor undersøges for denne risiko.

Begrænsninger for de kliniske data

Der er ingen erfaring med ceftarolin i behandlingen af CAP i de følgende patientgrupper: patienter med nedsat immunforsvar, patienter med svær sepsis/septisk shock, alvorlig underliggende lungesygdom (f.eks. cystisk fibrose, se pkt 5.2), patienter med PORT Risikoklasse V og/eller CAP, der har behov for respiratorbehandling ved indlæggelsen, CAP på grund af methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* eller patienter, der kræver intensiv pleje. Forsigtighed tilrådes ved behandling af sådanne patienter.

Der er ingen erfaring med ceftarolin til behandling af cSSTI i de følgende patientgrupper: patienter med nedsat immunforsvar, patienter med svær sepsis/septisk shock, nekrotiserende fasciitis, perianal absces og patienter med tredje- og udbredte forbrændinger. Der er kun begrænset erfaring med behandling af patienter med diabetiske fodinfektioner. Forsigtighed tilrådes ved behandling af sådanne patienter.

Der er begrænsede data fra kliniske forsøg om anvendelse af ceftaroline til behandling af cSSTI, der skyldes *S. aureus* med en MIC på > 1 mg/l. De anbefalede doseringer af Zinforo, der er vist i tabel 1 til tabel 4 til behandling af cSSTI, der skyldes *S. aureus* med ceftarolin MIC på 2 eller 4 mg/l er baseret på farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering (se pkt. 4.2 og 5.1). Zinforo bør ikke anvendes til behandling af cSSTI, der skyldes *S. aureus*, for hvilket ceftarolin MIC er > 4 mg/l.

Den anbefalede dosis af Zinforo, der er vist i tabel 2 for pædiatriske patienter < 2 måneder, er baseret på farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering.

Infusionstider under 60 minutter er alene baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske lægemiddelinteraktionsforsøg med ceftarolinfosamil.

Sandsynligheden for at ceftarolin eller ceftarolinfosamil interagerer med lægemidler, der metaboliseres af CYP450-enzymen, forventes at være lav, eftersom de ikke er hæmmere eller inducere af CYP450-enzymen *in vitro*. Ceftarolin og ceftarolinfosamil metaboliseres ikke af CYP450-enzymen *in vitro*, så samtidig behandling med CYP450-inducere eller -hæmmere påvirker sandsynligvis ikke farmakokinetikken for ceftarolin.

Ceftarolin er hverken et substrat for eller en hæmmer af transportstofferne for optagelse i nyrerne (OCT2, OAT1 og OAT3) *in vitro*. Derfor vil interaktioner mellem ceftarolin og lægemidler, som er substrater for eller hæmmere (f.eks. probenecid) af disse transportstoffer ikke forventes.

Pædiatrisk population

Som hos voksne forventes interaktionspotentialet at være lavt hos børn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Virkningerne af ceftarolinfosamil på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Dyreforsøg med ceftarolinfosamil viser ingen skadelige virkninger med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data om anvendelse af ceftarolinfosamil til gravide kvinder. Dyreforsøg udført på rotter og kaniner viser ingen skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet ved doser svarende til terapeutiske koncentrationer. Efter administration under hele graviditeten og dieperioden hos rotter blev der ikke observeret nogen virkning på afkomets fødselsvægt eller vækst, selvom der blev observeret mindre ændringer i fødselsvægt og forsinket ossifikation af den interparietale knogle, når ceftarolinfosamil blev administreret under organogenesen (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Zinforo undgås under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med et antibiotikum med Zinforos antibakterielle profil.

Amning

Det vides ikke, om ceftarolinfosamil eller ceftarolin udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslutes, om amning skal ophøre eller behandling med Zinforo seponeres/undgås, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der kan forekomme bivirkninger som f.eks. svimmelhed, hvilket kan have indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos $\geq 3\%$ af de ca. 3.242 patienter, der blev behandlet med Zinforo i kliniske forsøg, var diarré, hovedpine, kvalme og kløe, og de var generelt milde eller moderate i sværhedsgrad. *Clostridium difficile*-associeret sygdom (CDAD) og alvorlige overfølsomhedsreaktioner kan også forekomme.

En større forekomst af udslæt i asiatiske patienter (se nedenfor) og en større forekomst af DAT-serokonversion (se pkt. 4.4) blev observeret i en undersøgelse med voksne patienter med cSSTI udført med Zinforo 600 mg og administreret i løbet af 120 minutter hver 8. time

Tabel over bivirkninger

De følgende bivirkninger er rapporteret under kliniske forsøg med Zinforo og efter markedsføringen.

Bivirkningerne er klassificeret efter organsystemklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne er angivet i henhold til følgende konventioner: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 5 Hyppighed af bivirkninger efter systemorganklasse fra kliniske forsøg og efter markedsføring

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			<i>Clostridium difficile</i> -relateret colitis (se pkt. 4.4)		
Blod og lymfesystem			Anæmi, leukopeni, neutropeni*, trombocytopeni, forlænget prothrombintid (PT), forlænget aktiveret delvis tromboplastintid (aPTT), øget internationalt normaliseret ratio (INR)	Agranulocytose*, Eosinofili*	
Immunsystemet		Udslæt, pruritus	Anafylaksi, overfølsomhed, (f.eks. urticaria, hævelse af læber og ansigt) (se pkt. 4.3 og 4.4)		
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed	Encefalopati* ⁺		
Vaskulære sygdomme		Flebitis			
Luftveje, thorax og mediastinum					Eosinofil pneumoni*

Systemorgan- klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Mave-tarm- kanalen		Diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter			
Lever og galdeveje		Amino- transferase- stigning			
Nyrer og urinveje			Forhøjet serumkreatinin		
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet		Feber, reaktioner på infusions- stedet (erytem, flebitis, smerte)			
Undersøgelser	Coombs direkte test positiv (se pkt. 4.4)				

* Bivirkning, der er identificeret efter markedsføringen.

+ Risikoen for encefalopati er højere hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvor ceftarolindosis ikke er blevet passende reduceret (se pkt. 4.2 og 4.9).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger

Der er rapporteret om SCAR'er (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, akut generaliseret eksantematøs pustulose) i forbindelse med behandling med beta-laktamantibiotika, herunder cefalosporiner (se pkt. 4.4).

Kounis syndrom

Akut koronar syndrom forbundet med en allergisk reaktion (Kounis syndrom) er blevet rapporteret med andre beta-laktamantibiotika.

Udslæt

Udslæt blev observeret med hyppigheden "almindelig" i både de puljede fase III-cSSTI-forsøg med indgivelse af Zinforo hver 12. time (600 mg indgivet over 60 minutter hver 12. time) og i cSSTI-forsøget med indgivelse hver 8. time (600 mg indgivet over 120 minutter hver 8. time). Dog var hyppigheden af udslæt i en undergruppe af asiatiske patienter, der er blevet behandlet med Zinforo hver 8. time, meget almindelig (18,5 %).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsvurderingen for pædiatriske patienter er baseret på sikkerhedsdata fra 2 forsøg, hvor 227 patienter i alderen fra 2 måneder til 17 år med cSSTI eller CAP fik Zinforo. Samlet set var sikkerhedsprofilen blandt disse 227 patienter den samme som blev set i den voksne population.

Derudover er sikkerhedsvurderingen for nyfødte baseret på sikkerhedsdata fra 2 forsøg, hvor 34 patienter (i alderen fra fødsel til under 60 dage) fik Zinforo; 23 af disse patienter fik kun en enkelt dosis Zinforo. Generelt var de indberettede bivirkninger i disse forsøg i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for Zinforo.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

En begrænset mængde data fra patienter, som fik højere doser af Zinforo end anbefalet, viser tilsvarende bivirkninger, som blev observeret hos patienter, der fik de anbefalede doser. Behandling ved overdosering bør følge medicinsk standardpraksis.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Relativ overdosering kan forekomme hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Der er set neurologiske sequelae, herunder encefalopati, i tilfælde, hvor der blev givet betalaktam-antibiotika (inklusive cefalosporiner) til patienter med nedsat nyrefunktion uden at reducere dosis (se pkt. 4.2).

Ceftarolin kan fjernes ved hæmodialyse; efter en dialyseperiode på 4 timer blev ca. 74 % af en given dosis genfundet i dialysatet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, andre cefalosporiner og penemer, ATC-kode: J01DI02

Den aktive substans efter administration af Zinforo er ceftarolin.

Virkningsmekanisme

Ceftarolin er et antibakterielt middel tilhørende cefalosporingruppen. Det har *in vitro*-aktivitet mod gram-positive og -negative bakterier. Ceftarolins baktericide virkning medieres ved binding til penicillin-bindende proteiner (PBPer). Biokemiske forsøg har vist, at ceftarolin har en høj affinitet til PBP2a fra methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) og PBP2x fra ikke-penicillin-følsomme *Streptococcus pneumoniae* (PNSP). Som følge heraf ligger de mindste hæmmende koncentrationer af ceftarolin (MIC'er) på en del af disse testede mikroorganismer i det følsomme område (se punktet Resistens nedenfor).

Resistens

Ceftarolin er ikke virksomt mod stammer af *Enterobakterier*, som producerer betalaktamaser med udvidet spektrum (ESBL) af familierne TEM, SHV eller CTX-M, serin-carbapenemaser (såsom KPC), metallo-betalaktamaser i klasse B eller klasse C (AmpC)-cefalosporinaser. Mikroorganismer, der producerer disse enzymer, og som derfor er resistente over for ceftarolin, forekommer med meget varierende hyppighed i forskellige lande og i forskellige sundhedsinstitutioner inden for de enkelte lande. Hvis ceftarolin påbegyndes, inden der foreligger følsomhedstestresultater, bør den lokale information om risikoen ved at

blive udsat for mikroorganismer, som udtrykker disse enzymer, indgå i overvejelserne. Resistens kan også medieres af bakterieimpermeabilitet eller bakteriernes effluxpumpemekanismer over for lægemidler. En eller flere af disse mekanismer kan findes i et enkelt bakterieisolat.

Interaktion med andre antibakterielle stoffer

In vitro-forsøg har ikke påvist nogen antagonisme mellem ceftarolin i kombination med andre almindeligt anvendte antibakterielle midler (f.eks. amikacin, azithromycin, aztreonam, daptomycin, levofloxacin, linezolid, meropenem, tigecyklin og vancomycin).

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for ceftarolinfosamil og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Som med andre antimikrobielle beta-laktamer er den procentvise tid over den mindste hæmmende koncentration (MIC) for den inficerende organisme over doseringsintervallet (%T > MIC) vist at være den parameter, som korrelerer bedst med virkningen af ceftarolin.

Klinisk effekt mod specifikke patogener

Effekten er blevet påvist i kliniske forsøg mod de under hver indikation anførte patogener, som var følsomme over for ceftarolin *in vitro*.

Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner

Grampositive mikroorganismer

- *Staphylococcus aureus* (inklusive methicillin-resistente stammer)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* gruppe (inklusive *S. anginosus*, *S. intermedius* og *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gramnegative mikroorganismer

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

Samfundserhvervet pneumoni

Ingen tilfælde af CAP forårsaget af MRSA var inkluderet i forsøgene. De tilgængelige kliniske data dokumenterer ikke en virkning på stammer af *S. pneumoniae*, der ikke er følsomme over for penicillin.

Grampositive mikroorganismer

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (kun methicillin-følsomme stammer)

Gramnegative mikroorganismer

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

Antibakteriel aktivitet mod andre relevante patogener

Klinisk effekt er ikke blevet fastslået over for følgende patogener, selvom *in vitro*-forsøg tyder på, at de ville være følsomme over for ceftarolin i fravær af erhvervede resistensmekanismer:

Anaerobe mikroorganismer

Grampositive mikroorganismer

- *Peptostreptococcus* arter

Gramnegative mikroorganismer

- *Fusobacterium* arter

In vitro-data tyder på, at de følgende arter ikke er følsomme over for ceftarolin:

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

$C_{\max}$ og AUC for ceftarolin stiger omtrent proportionalt med dosis inden for enkeltdosisområdet på 50 til 1000 mg. Der er ikke observeret nogen nævneværdig akkumulering af ceftarolin efter multiple intravenøse infusioner på 600 mg hver 8. eller 12. time hos raske voksne med CrCL > 50 ml/min.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen for ceftarolin er lav (ca. 20 %), og ceftarolin trænger ikke ind i erythrocytter. Ceftarolins gennemsnitlige distributionsvolumen ved steady-state hos raske voksne mænd efter en enkelt intravenøs dosis af radioaktivt mærket ceftarolinfosamil på 600 mg var 20,3 l, svarende til mængden af ekstracellulærvæsken.

Biotransformation

Ceftarolinfosamil (pro-drug) omdannes til det aktive ceftarolin i plasma ved fosfatase-enzymmer, og koncentrationer af pro-drug kan måles i plasma primært under intravenøs infusion. Ceftarolins beta-laktamring hydrolyseres og danner den mikrobiologisk inaktive metabolit med åben ring, ceftarolin M-1. Den gennemsnitlige AUC-ratio mellem ceftarolin M-1 og ceftarolin i plasma efter en enkelt intravenøs infusion af ceftarolinfosamil på 600 mg til raske forsøgspersoner er ca. 20-30 %.

I puljede humane levermikrosomer var den metaboliske omsætning lav for ceftarolin, hvilket tyder på, at ceftarolin ikke metaboliseres af CYP450-enzymmer i leveren.

Elimination

Ceftarolin elimineres hovedsageligt via nyrerne. Den renale clearance af ceftarolin er omtrent lig med eller lidt lavere end den glomerulære filtration i nyrerne, og *in vitro*-forsøg af transportstoffer tyder på, at aktiv sekretion ikke bidrager til den renale elimination af ceftarolin.

Den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid af ceftarolin hos raske voksne er cirka 2,5 timer.

Efter indgift af en enkelt intravenøs dosis af radioaktivt mærket ceftarolinfosamil på 600 mg til raske voksne mænd blev ca. 88 % af radioaktiviteten genfundet i urinen og 6 % i fæces.

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er nødvendig hos voksne, unge og børn med $\text{CrCL} \leq 50 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.2).

Der er utilstrækkelig information til at anbefale dosisjusteringer til unge med ESRD i alderen fra 12 til < 18 år og med en legemsvægt på < 33 kg og til børn med ESRD i alderen fra 2 til < 12 år. Der er utilstrækkelig information til at anbefale dosisjusteringer til pædiatriske patienter i alderen < 2 år med moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller ESRD.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for ceftarolin hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke blevet fastlagt. Da ceftarolin tilsyneladende ikke undergår signifikant hepatisk metabolisering, forventes den systemiske clearance af ceftarolin ikke at blive væsentligt påvirket af nedsat leverfunktion. Der anbefales således ingen dosisjustering til patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre

Efter indgift af en enkelt intravenøs dosis af ceftarolinfosamil på 600 mg var farmakokinetikken for ceftarolin ens for raske ældre forsøgspersoner (≥ 65 år) og raske unge forsøgspersoner (18-45 år). Der var en stigning på 33 % i $\text{AUC}_{0-\infty}$ hos de ældre forsøgspersoner, som hovedsageligt blev tilskrevet aldersbetingede forandringer i nyrefunktionen. Der er ikke behov for dosisjustering af Zinforo til ældre patienter med en kreatininclearance over 50 ml/min.

Pædiatrisk population

Det er nødvendigt med dosisjusteringer til nyfødte, spædbørn, børn og unge med en legemsvægt på < 33 kg (se pkt. 4.2).

Patienter med cystisk fibrose

Patienter med cystisk fibrose blev ekskluderet fra kliniske forsøg med CAP patienter.

Nogle indberetninger og publicerede forsøg tyder på, at patienter med cystisk fibrose har behov for højere dosis af ceftarolinfosamil på grund af mulig ændring i ceftarolins farmakokinetik, som fører til subterapeutiske niveauer.

Resultater fra et farmakokinetisk populationsforsøg, baseret på data samlet fra forskellige forsøg, viste generelt set ingen signifikante, klinisk relevante forskelle i ceftarolinsfarmakokinetiske parametre hos patienter med cystisk fibrose (i alderen 6 år og derover). Ceftarolinclearance hos patienter med cystisk fibrose var den samme som hos patienter med CAP eller cSSTI, mens ceftarolins centrale volumen var det samme som hos raske personer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Nyren var det primære målorgan for toksicitet hos både aber og rotter. Histopatologiske fund omfattede pigmentaflejring og inflammation af tubulusepitel. Nyreforandringer var ikke reversible, men var reduceret i sværhedsgrad efter en 4 ugers restitutionperiode.

I enkelt- og flerdosisforsøg er der i både rotter og aber observeret kramper ved relativt høje eksponeringer (≥ 7 gange det anslåede C_{max} -niveau for ceftarolin for en 600 mg-dosis to gange daglig).

Blandt de øvrige vigtige toksikologiske fund hos rotter og aber var histopatologiske forandringer i blære og milt.

Genetisk toksikologi

Ceftarolinfosamil og ceftarolin var klastogene i en *in vitro*-analyse af kromosomafvigelser, men der var ingen tegn på mutagen aktivitet ved Ames-test, muselymfomtest og ikke-planmæssig DNA-syntesetest (unscheduled DNA synthesis assay). Desuden var *in vivo*-mikronukleustest på rotter og mus negative. Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg.

Reproduktionstoksikologi

Samlet set blev der ikke observeret skadelige virkninger på fertilitet eller den postnatale udvikling hos rotter ved eksponeringer på op til 5 gange den observerede kliniske eksponering. Der blev observeret mindre ændringer i fostervægt og forsinket ossifikation i interparietalknoglen hos rotter ved niveauer under den observerede kliniske eksponering, når ceftarolin blev administreret under organogenesen. Når ceftarolin blev administreret under graviditet og dieperioden, forekom der dog ingen virkninger på afkommets vægt eller vækst. Efter administration af ceftarolin til drægtige kaniner sås en øget incidens af angulated hyoid alae hos fostrene, hvilket er en almindelig skeletvariation hos kaninfostre ved niveauer svarende til den observerede kliniske eksponering.

Toksicitet hos børn og unge

Intravenøs bolusdosering af ceftarolinfosamil til diende rotter fra postnatal dag 7 til 20 var veltolereret ved plasmaeksposeringer, der var ca. 2 gange højere end dem, der gives til pædiatriske patienter. Der blev observeret kortikale cyster i nyrerne i alle grupper, herunder kontroller, på postnatal dag 50. Cysterne omfattede en lille del af nyren og forekom uden signifikante ændringer i hverken nyrefunktion eller urinparametre. Derfor blev disse fund ikke anset som værende bivirkninger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Arginin

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Tørt pulver: 3 år

Efter rekonstitution:

Det rekonstituerede hætteglas skal fortyndes med det samme.

Efter fortynding:

Den kemiske og fysiske holdbarhed efter ibrugtagning er vist i op til 12 timer ved 2-8 °C og 6 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes med det samme, medmindre åbnings/rekonstitutions/fortyndningsmetoden udelukker risiko for kontaminering med mikroorganismer. Anvendes det ikke med det samme, er opbevaringstid og -forhold inden anvendelse brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20-ml hætteglas (type 1) lukket med gummiprop (halobutyl) og aluminiumsforsegling med flip-off-hætte.

Lægemidlet leveres i pakninger med 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pulveret skal rekonstitueres med vand til injektion, og det deraf resulterende koncentrat skal derefter straks fortyndes før brug. Den rekonstituerede opløsning er en svagt gullig opløsning uden partikler.

Opløsningen skal fremstilles og indgives ved brug af aseptiske standardteknikker.

Zinforo pulver skal rekonstitueres med 20 ml sterilt vand til injektion. Den herved dannede opløsning skal rystes, inden den overføres til en infusionspose eller -flaske indeholdende enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion, glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning til injektion, natriumklorid 4,5 mg/ml og glucose 25 mg/ml injektionsvæske, opløsning (0,45 % natriumklorid og 2,5 % glucose) eller Ringer-lactat-opløsning. Der kan anvendes en 250 ml-, 100 ml- eller 50 ml-infusionspose til at klargøre infusionen, alt efter patientens volumenbehov. Det samlede tidsinterval fra påbegyndt rekonstitution og til færdiggørelsen af den intravenøse infusionsvæske bør ikke overstige 30 minutter.

Infusionsvolumen for pædiatriske patienter vil variere efter barnets vægt. Koncentrationen af infusionsopløsningen under fremstilling og administration må ikke overskride 12 mg/ml ceftarolinfosamil.

Hvert hætteglas er kun til éngangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/785/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. august 2012

Dato for seneste fornyelse: 24. april 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

25. januar 2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.