Zinforo 600 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Ceftaroline fosamil

Date : 03/2024. Version : 0.08

Marché de référence : EU

Tunisie

Mentions légales longues

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zinforo 600 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient de la ceftaroline fosamil solvatée dans de l'acide acétique monohydraté équivalent à 600 mg de ceftaroline fosamil.

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 30 mg de ceftaroline fosamil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre blanche-jaune pâle à jaune clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zinforo est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les nouveau-nés les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)
- Pneumonies communautaires (PC).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Les durées de traitements recommandées sont de 5–14 jours pour les ICPTM et de 5–7 jours pour les PC.

Tableau 1 Posologie chez les adultes présentant une fonction rénale normale, clairance de la créatinine (ClCr) > 50 mL/min

Indications	Posologie (mg/perfusion)	Durée de perfusion (minutes)/fréquence
Dose standard[a] Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) Pneumonies communautaires (PC)	600 mg	5–60 minutes[b]/toutes les 12 heures
Dose élevée[b]		120 minutes/toutes les 8 heures

ICPTM confirmées ou suspectées d'être dues à *S. aureus* avec une CMI de la ceftaroline = 2 mg/L ou 4 mg/L[c]		

[a] Pour les patients ayant une clairance de la créatinine supranormale et recevant une dose standard, une durée de perfusion de 60 minutes pourrait être préférable.
[b] Les durées de perfusion inférieures à 60 minutes et les doses élevées recommandées reposent uniquement sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
[c] Pour le traitement de *S. aureus* dont la CMI de la ceftaroline est ⩽ 1 mg/L, la dose standard est recommandée.

Tableau 2 Posologie chez les patients pédiatriques présentant une fonction rénale normale, clairance de la créatinine (ClCr) > 50 mL/min*

Indications	**Groupe d'âge**	**Posologie (mg/perfusion)**	**Durée de perfusion (minutes)/fréquence**
Dose standard[a] Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) Pneumonies communautaires (PC)	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel ≥ 33 kg	600 mg	5–60 minutes[b]/toutes les 12 heures
	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg **et** enfants âgés de ≥ 2 ans à < 12 ans	12 mg/kg jusqu'à un maximum de 400 mg	5–60 minutes[b]/toutes les 8 heures
	Nourrissons âgés de ≥ 2 mois à < 2 ans	8 mg/kg	5–60 minutes[b]/toutes les 8 heures
	Nouveau-nés depuis la naissance à < 2 mois[b]	6 mg/kg	60 minutes/toutes les 8 heures
Dose élevée[b] ICPTM confirmées ou suspectées d'être dues à *S. aureus* avec une CMI de la ceftaroline = 2 mg/L ou 4 mg/L[c]	Enfants et adolescents âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans	12 mg/kg jusqu'à un maximum de 600 mg	120 minutes/toutes les 8 heures
	Nourrissons âgés de ≥ 2 mois à < 2 ans	10 mg/kg	120 minutes/toutes les 8 heures

[a] Pour les patients ayant une clairance de la créatinine supra-normale et recevant une dose standard, une durée de perfusion de 60 minutes pourrait être préférable.
[b] Les durées de perfusion inférieures à 60 minutes, la posologie chez le nouveau-né, et les doses élevées recommandées reposent uniquement sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
[c] Pour le traitement de *S. aureus* dont la CMI de la ceftaroline est ≤ 1 mg/L, la dose standard est recommandée.
* Calculé à l'aide de la formule de Schwartz (en mL/min/1,73 m^2) pour les patients pédiatriques

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées présentant des valeurs de clairance de la créatinine > 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

La dose doit être ajustée lorsque la clairance de la créatinine (ClCr) est ≤ 50 mL/min, comme mentionné dans les Tableaux 3 et 4 (voir rubriques 4.9 et 5.2). Les durées de traitements recommandées sont de 5–14 jours pour les ICPTM et de 5–7 jours pour les PC.

Tableau 3 Posologie chez les adultes présentant une altération de la fonction rénale, clairance de la créatinine (ClCr) ≤ 50 mL/min

Indications	Clairance de la créatinine (mL/min)[a]	Posologie (mg/perfusion)	Durée de perfusion (minutes)/fréquence
Dose standard Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) Pneumonies communautaires (PC)	> 30 à ≤ 50	400 mg	5–60 minutes[c]/toutes les 12 heures
	≥ 15 à ≤ 30	300 mg	
	IRT, y compris hémodialyse[b]	200 mg	
Dose élevée[c] ICPTM confirmées ou suspectées d'être dues à *S. aureus* avec une CMI de la ceftaroline = 2 mg/L ou 4 mg/L[d]	> 30 to ≤ 50	400 mg	120 minutes/toutes les 8 heures
	≥ 15 to ≤ 30	300 mg	
	IRT, y compris hémodialyse[b]	200 mg	

[a] Calculée à l'aide de la formule Cockcroft-Gault pour les adultes. La dose est basée sur la ClCr. La ClCr doit être étroitement surveillée et la dose doit être ajustée en fonction des changements de la fonction rénale.
[b] La ceftaroline est hémodialysable ; Zinforo doit donc être administré après l'hémodialyse, les jours d'hémodialyse.
[c] Les durées de perfusion inférieures à 60 minutes et les doses élevées recommandées reposent uniquement sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
[d] Pour le traitement de *S. aureus* dont la CMI de la ceftaroline est ≤ 1 mg/L, la dose standard est recommandée.

Les posologies recommandées pour les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents sont basées sur la modélisation pharmacocinétique (PK).

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des adaptations posologiques chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg et chez les enfants âgés de 2 à 12 ans avec une insuffisance rénale terminale (IRT).

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des ajustements de posologie chez les patients pédiatriques < 2 ans présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT).

Tableau 4 Posologie chez les patients pédiatriques présentant une altération de la fonction rénale, clairance de la créatinine (ClCr) ≤ 50 mL/min

Indications	Groupe d'âge	Clairance de la créatinine (mL/min)[a]	Posologie (mg/perfusion)	Durée de perfusion (minutes)/fréquence
Dose standard Infections compliquées de la	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel ≥ 33 kg	> 30 à ≤ 50	400 mg	5–60 minutes[c]/toutes les 12 heures
		≥ 15 à ≤ 30	300 mg	
		IRT, y compris hémodialyse[b]	200 mg	
	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg	> 30 à ≤ 50	8 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg	5–60 minutes[c]/toutes les 8 heures

peau et des tissus mous (ICPTM) Pneumonies communautaires (PC)	**et** enfants âgés de ≥ 2 ans à < 12 ans	≥ 15 à ≤ 30	6 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg	
<u>Dose élevée</u>[c] ICPTM confirmées ou suspectées d'être dues à *S. aureus* avec une CMI de la ceftaroline = 2 mg/L ou 4 mg/L[d]	Enfants et adolescents âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans	> 30 à ≤ 50	10 mg/kg jusqu'à un maximum de 400 mg	120 minutes/toutes les 8 heures
		≥ 15 à ≤ 30	8 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg	

[a] Calculée à l'aide de la formule de Schwartz pour les patients pédiatriques (en mL/min/1,73 m^2). La dose est basée sur la ClCr. La ClCr doit être étroitement surveillée et la dose doit être ajustée en fonction des changements de la fonction rénale.
[b] La ceftaroline est hémodialysable ; Zinforo doit donc être administré après l'hémodialyse, les jours d'hémodialyse.
[c] Les durées de perfusion inférieures à 60 minutes et les doses élevées recommandées reposent uniquement sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Voir rubriques 4.4 et 5.1.
[d] Pour le traitement de *S. aureus* dont la CMI de la ceftaroline est ≤ 1 mg/L, la dose standard est recommandée.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

<u>Mode d'administration</u>
Voie intraveineuse. Zinforo est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 5 à 60 minutes pour la dose standard ou de 120 minutes pour la dose élevée (pour les ICPTM dues à *S. aureus* avec une CMI de la ceftaroline de 2 ou 4 mg/L) pour des volumes de perfusion de 50 mL, 100 mL ou 250 mL (voir rubrique 6.6). Les réactions liées à la perfusion (telles que la phlébite) peuvent être prises en charge en prolongeant la durée de la perfusion.

Les volumes de perfusion pour les patients pédiatriques varieront selon le poids de l'enfant. La concentration des solutions pour perfusion pendant la préparation et l'administration ne doit pas excéder 12 mg/mL de ceftaroline fosamil.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Hypersensibilité aux antibiotiques de la famille des céphalosporines.
Hypersensibilité immédiate et sévère (par exemple : réaction anaphylactique) à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou carbapénèmes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois fatales sont possibles (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell, la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (dont les céphalosporines).

Les patients présentant un antécédent d'hypersensibilité aux céphalosporines, pénicillines ou autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, peuvent aussi être hypersensibles à la ceftaroline fosamil. La ceftaroline doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un antécédent de réactions d'hypersensibilité non graves à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple pénicillines ou carbapénèmes). En cas de réaction allergique sévère ou de SCAR au cours d'un traitement par Zinforo, le traitement doit être interrompu et des mesures adaptées mises en place.

Avec d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, des cas de réactions d'hypersensibilité ayant évolué vers un syndrome de Kounis ont été rapportés (artériospasme coronarien allergique aigu pouvant entraîner un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8).

Diarrhées associées à *Clostridium difficile*
Des colites associées aux antibactériens et des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec la ceftaroline fosamil, et leur sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, il est important de considérer ce diagnostic chez des patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de ceftaroline fosamil (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, l'arrêt du traitement par la ceftaroline fosamil et l'utilisation de traitements symptomatiques en même temps que l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile*, devront être envisagés.

Bactéries non sensibles
Des surinfections peuvent survenir pendant ou après un traitement par Zinforo.

Patients avec des antécédents de crises convulsives
Des crises convulsives ont été observées au cours d'études toxicologiques, à des taux équivalents à 7-25 fois les valeurs de C_{max} de ceftaroline chez l'homme (voir rubrique 5.3). L'expérience issue des études cliniques avec la ceftaroline fosamil chez les patients avec des antécédents de crises convulsives est très limitée. Par conséquent, Zinforo doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique
Un test direct à l'antiglobuline (TDA) peut devenir positif lors d'un traitement par céphalosporines. L'incidence des séroconversions de TDA chez les patients recevant de la ceftaroline fosamil était de 11,2 % dans les cinq études pivots poolées avec administration toutes les 12 heures (600 mg administrés sur une période de 60 minutes toutes les 12 heures) et de 32,3 % dans une étude chez des patients recevant la ceftaroline fosamil toutes les 8 heures (600 mg administrés sur une période de 120 minutes toutes les 8 heures), (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques, aucune hémolyse n'a été observée chez les patients ayant développé un TDA positif sous traitement. Cependant, la possibilité qu'une anémie hémolytique survienne lors d'un traitement par céphalosporines incluant Zinforo ne peut être exclue. Cette éventualité devra être explorée chez les patients développant une anémie pendant ou après un traitement par Zinforo.

Limites des données cliniques
Il n'y a pas de données sur la ceftaroline dans le traitement de la PC dans les groupes de patients suivants : les immunodéprimés, les patients présentant un choc septique/un sepsis sévère, les patients avec une maladie pulmonaire grave sous-jacente, ceux avec un index de sévérité des pneumonies (par exemple. mucoviscidose, voir rubrique 5.2), PORT de classe V, et/ou une PC nécessitant une ventilation à l'admission, les PC dues au *S. aureus* résistant à la méticilline ou les patients nécessitant des soins intensifs. La prudence est recommandée lors du traitement de tels patients.

Il n'y a pas de données sur la ceftaroline dans le traitement des ICPTM chez les groupes de patients suivants : les immunodéprimés, les patients présentant un choc septique/un sepsis sévère, des fasciites nécrosantes, des abcès périrectaux et chez les patients avec des brûlures étendues et du 3ème degré. Il existe une expérience limitée dans le traitement des infections du pied chez le diabétique. La prudence est recommandée lors du traitement de tels patients.

Il existe des données limitées issues d'essais cliniques utilisant la ceftaroline pour traiter des ICPTM dues à *S.aureus* avec une CMI > 1 mg/L. Les posologies recommandées de Zinforo mentionnées dans les tableaux 1 à 4 pour le traitement des ICPTM dues à *S. aureus* pour lequel la CMI de la ceftaroline est 2 ou 4 mg/L sont basées sur un modèle de pharmacocinétique-pharmacodynamie et une simulation (voir rubriques 4.2 et 5.1). Zinforo ne devrait pas ête utilisé pour traiter une ICPTM due à *S.aureus* dont la CMI à la ceftaroline est > 4 mg/mL.

Les posologies recommandées de Zinforo mentionnées dans le tableau 2 pour les patients pédiatriques < 2 mois sont basées sur un modèle de pharmacocinétique-pharmacodynamie et une simulation.

Les durées de perfusion inférieures à 60 minutes reposent uniquement sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec la ceftaroline fosamil.

Le potentiel d'interaction de la ceftaroline ou de la ceftaroline fosamil avec les médicaments métabolisés par les enzymes CYP450 devrait être limité puisqu'elles ne sont ni inhibitrices ni inductrices des enzymes CYP450 *in vitro*. La ceftaroline ou la ceftaroline fosamil ne sont pas métabolisées par les enzymes CYP450 *in vitro,* de ce fait les inducteurs ou inhibiteurs des enzymes CYP450 co-administrés n'ont probablement pas d'influence sur la pharmacocinétique de la ceftaroline.

In vitro la ceftaroline n'est ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs rénaux d'influx (OCT2, OAT1 et OAT3). De ce fait, des interactions de la ceftaroline avec des substances qui sont des inhibiteurs ou des substrats de ces transporteurs (telles que le probénécide) ne sont pas attendues.

Population pédiatrique
Comme chez les adultes, le potentiel d'interaction est considéré faible dans la population pédiatrique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'y a pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la ceftaroline fosamil chez la femme enceinte. Des études chez l'animal menées chez la rate et la lapine ne montrent pas d'effet délétère en ce qui concerne la toxicité de reproduction pour des expositions similaires aux concentrations thérapeutiques. Suite à une administration au cours de la gestation et de la lactation chez la rate, il n'y a eu aucun effet sur le poids ou la croissance des nouveau-nés bien que des modifications mineures du poids fœtal et des retards au niveau de l'ossification de l'os interpariétal aient été observés quand la ceftaroline fosamil a été administrée au cours de l'organogénèse (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Zinforo pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement antibiotique présentant le profil d'activité antibactérienne de Zinforo.

Allaitement
L'excrétion de la ceftaroline fosamil ou de la ceftaroline dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés / nourissons ne peut être exlus. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/s'abtenir du traitement avec Zinforo pendant l'allaitement, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité
Les effets de la ceftaroline fosamil sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études menées chez l'animal avec la ceftaroline fosamil n'ont pas montré d'effets nocifs sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses peuvent survenir et cela peut avoir un effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez au moins 3 % des 3242 patients environ traités par Zinforo dans les études cliniques ont été les diarrhées, les céphalées, les nausées et les prurits et ont été généralement d'une intensité légère ou modérée. Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD*)* et des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent également survenir.

Une plus grande incidence d'éruptions cutanées chez les patients asiatiques (voir ci-dessous) et une plus grande incidence des séroconversions de TDA (voir rubrique 4.4) ont été observées dans une étude conduite chez des patients adultes présentant une ICPTM menée avec Zinforo 600 mg administré sur une période de 120 minutes toutes les 8 heures.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des essais cliniques menés avec Zinforo et en post-commercialisation. Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies conformément aux conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 Fréquence des réactions indésirables par classe de systèmes d'organes à partir des essais cliniques et de l'expérience en post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Colite à *Clostridium difficile* (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, leucopénie, neutropénie*, thrombocytopénie, allongement du taux de prothrombine (TP), allongement du temps de céphaline activée (TCA), augmentation de l'INR (International Normalized Ratio)	Agranulocytose*, éosinophilie*	
Affections du système immunitaire		Éruption cutanée, prurit	Anaphylaxie, hypersensibilité (par exemple : urticaire, gonflement des lèvres et du visage) (voir rubriques 4.3 et 4.4)		
Affections du système nerveux		Céphalées, Sensations vertigineuses	Encéphalopathie*,+		
Affections vasculaires		Phlébite			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Pneumopathie à éosinophiles*
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale			
Affections hépatobiliaires		Augmentation des transaminases			
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, réactions au niveau du site de perfusion (érythème, phlébite, douleur)			
Investigations	Positivité du test de Coombs direct (voir rubrique 4.4)				

[*] Effet indésirable (EI) identifié après la commercialisation.
[+] Le risque d'encéphalopathie est plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez qui la dose de ceftaroline n'a pas été réduite de manière appropriée (voir rubriques 4.2 et 4.9).

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions indésirables cutanées sévères
Des SCAR (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été rapportées avec des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, dont les céphalosporines (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Kounis
Un syndrome coronarien aigu associé à une réaction allergique (syndrome de Kounis) a été rapporté avec d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

Eruptions cutanées
Des éruptions cutanées ont été observées avec une fréquence « fréquente » dans les 2 études poolées de phase III sur la ICPTM avec une administration de Zinforo toutes les 12 heures (600 mg administrés sur une période de 60 minutes toutes les 12 heures) et dans une étude sur la ICPTM avec une administration toutes les 8 heures (600 mg administrés sur une période de 120 minutes toutes les 8 heures). Cependant, la fréquence des éruptions cutanées dans le sous-groupe de patients asiatiques recevant Zinforo toutes les 8 heures était « très fréquente » (18,5 %).

Population pédiatrique
L'évaluation de la sécurité chez les patients pédiatriques est basée sur les données de sécurité provenant de 2 études dans lesquelles 227 patients âgés de 2 mois à 17 ans présentant une ICPTM ou une PC ont reçu Zinforo. Globalement, le profil de sécurité chez ces 227 patients était similaire à celui observé dans la population adulte.

En outre, l'évaluation de la sécurité chez les nouveau-nés est basée sur les données de sécurité de 2 essais dans lesquels 34 patients (dont les âges allaient depuis la naissance jusqu'à moins de 60 jours) ont reçu Zinforo; 23 de ces patients n'ont reçu qu'une seule dose de Zinforo. Le profil d'effets indésirables rapportés dans ces études était globalement comparable à celui connu de Zinforo.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou via l'unité de pharmacovigilance de Pfizer Pharmaceuticals Tunisie.

4.9 Surdosage

Des données limitées chez des patients recevant des doses plus élevées que la posologie recommandée de Zinforo montrent des effets indésirables similaires à ceux observés chez les patients recevant les doses recommandées. Le traitement d'un surdosage devra suivre les pratiques médicales standard.

Patients présentant une insuffisance rénale
Un surdosage relatif pourrait se produire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Des séquelles neurologiques, notamment une encéphalopathie, ont été observées dans des cas où des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (dont les céphalosporines) ont été administrés à des patients présentant une altération de la fonction rénale sans réduction de la dose (voir rubrique 4.2).

La ceftaroline peut être éliminée par hémodialyse ; lors d'une dialyse de 4 heures, approximativement 74% de la dose administrée a été retrouvée dans le dialysat.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres céphalosporines et pénèmes, code ATC : J01DI02

Le composé actif suite à l'administration de Zinforo est la ceftaroline.

Mécanisme d'action
Ceftaroline est un antibactérien de la classe des céphalosporines ayant une activité *in vitro* contre les bactéries à Gram positif et négatif. La ceftaroline exerce une activité bactéricide en se liant aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Les études biochimiques ont montré que la ceftaroline a une grande affinité pour la PLP2a du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et la PLP2x du *Streptococcus pneumoniae* non sensible à la pénicilline (SPNSP). Par conséquent, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la ceftaroline pour une partie de ces bactéries testées se situent dans la fourchette de sensibilité (voir rubrique Résistance ci-dessous).

Résistance
La ceftaroline n'est pas active sur les souches d'*Enterobacterales* produisant des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) de types TEM, SHV ou CTX-M, des carbapénémases à sérine (telles que les KPC), des métallo-bêta-lactamases de classe B ou des céphalosporinases de classe C (AmpC). Les bactéries qui expriment ces enzymes et qui sont par conséquent résistants à la ceftaroline, apparaissent à des taux très variables selon les pays et selon les établissements de santé des pays. Si la ceftaroline est débutée avant que soient disponibles les résultats des tests de sensibilité, l'information locale sur la prévalence des bactéries productrices de ces enzymes doit alors être prise en compte. La résistance peut aussi être liée à l'imperméabilité bactérienne ou à des mécanismes de pompe à efflux des médicaments. Un ou plusieurs de ces mécanismes peuvent co-exister sur un isolat bactérien unique.

Interactions avec d'autres antibiotiques
Les études *in vitro* n'ont démontré aucun antagonisme lors de l'association de la ceftaroline avec d'autres antibiotiques généralement utilisés (par exemple : amikacine, azithromycine, aztréonam, daptomycine, lévofloxacine, linézolide, méropénème, tigécycline et vancomycine).

Concentrations critiques
Les critères d'interprétation des CMI (concentrations minimales inhibitrices) pour les tests de sensibilité à la ceftaroline fosamil ont été établis par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) et sont consultables sur le site internet suivant :
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique
Comme pour les autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, le pourcentage de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de la bactérie entre deux administrations (%T > CMI), est le paramètre le plus prédictif de l'efficacité de la ceftaroline.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques
L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes listées sous chaque indication, celles-ci étant *in vitro* sensibles à la ceftaroline.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous
Bactéries à Gram positif
- *Staphylococcus aureus* (incluant les souches résistantes à la méticilline)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Groupe des *Streptococcus anginosus* (incluant *S. anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Bactéries à Gram négatif
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*

Pneumonies communautaires
Aucun cas de PC due à un SARM n'a été inclus dans les études. Les données cliniques disponibles ne peuvent pas étayer l'efficacité de la ceftaroline vis-à-vis de souches de *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline.

Bactéries à Gram positif
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (uniquement des souches sensibles à la méticilline)

Bactéries à Gram négatif
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

Activité antibactérienne sur d'autres bactéries pathogènes considérées pertinentes
L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes bien que des études *in vitro* suggèrent qu'elles devraient être sensibles à la ceftaroline en l'absence de mécanisme de résistance acquis :

Bactéries anaérobies
Bactéries à Gram positif
- *Peptostreptococcus* spp.

Bactéries à Gram négatif
- *Fusobacterium* spp.

Des données *in vitro* montrent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à la ceftaroline :
- *Chlamydophila spp.*
- *Legionella* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *Proteus* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC de la ceftaroline augmentent quasi-proportionnellement à la dose administrée, pour des doses uniques allant de 50 à 1 000 mg. Aucune accumulation notable de ceftaroline n'a été observée après plusieurs perfusions intraveineuses de 600 mg administrées toutes les 8 ou 12 heures chez des adultes sains présentant une ClCr > 50 mL/min.

Distribution
La ceftaroline a un taux de fixation aux protéines plasmatiques faible (20 % environ) et ne pénètre pas dans les érythrocytes. Le volume moyen de distribution de la ceftaroline à l'état d'équilibre chez des sujets adultes sains de sexe masculin suite à l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 600 mg de ceftaroline fosamil radiomarquée était de 20,3 l, similaire au volume de liquide extracellulaire.

Biotransformation
La ceftaroline fosamil (prodrogue) est transformée en ceftaroline active dans le plasma par des phosphatases et les concentrations de la prodrogue sont mesurables dans le plasma principalement pendant la perfusion intraveineuse. L'hydrolyse de l'anneau bêta-lactame de la ceftaroline va former la ceftaroline M-1, métabolite microbiologiquement inactif à anneau ouvert. Le rapport moyen de ceftaroline M-1 plasmatique/ASC de ceftaroline suite à une perfusion unique par voie intraveineuse d'une dose de 600 mg de ceftaroline fosamil chez des sujets sains est d'environ 20 à 30 %.

Sur des échantillons de microsomes hépatiques humains, une faible métabolisation de la ceftaroline a été observée, indiquant ainsi que la ceftaroline n'est pas métabolisée par les enzymes CYP450 hépatiques.

Élimination
La ceftaroline est principalement éliminée par les reins. La clairance rénale de la ceftaroline est quasiment égale ou légèrement inférieure au taux de filtration glomérulaire des reins ; des études menées *in vitro* sur les transporteurs indiquent que la sécrétion active ne contribue pas à l'élimination rénale de la ceftaroline.

La demi-vie d'élimination moyenne terminale de la ceftaroline chez des adultes sains est de 2,5 heures environ.

Suite à l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 600 mg de ceftaroline fosamil radiomarquée chez des sujets sains de sexe masculin, près de 88 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 6 % dans les selles.

Populations particulières
Insuffisance rénale
Des adaptations posologiques sont nécessaires chez les adultes, les adolescents et les enfants présentant une ClCr ≤ 50 mL/min (voir rubrique 4.2).

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des adaptations posologiques chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg avec une insuffisance rénale terminale et chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans avec une insuffisance rénale terminale.
Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des adaptations posologiques chez les patients pédiatriques âgés de < 2 ans présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale.

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de la ceftaroline n'a pas été établie pour les patients présentant une insuffisance hépatique. La ceftaroline ne semble pas faire l'objet d'un métabolisme hépatique significatif ; aussi, la clairance systémique de la ceftaroline ne devrait pas être significativement affectée par une insuffisance hépatique. Aucun ajustement de la posologie n'est donc recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique.

Personnes âgées
La pharmacocinétique de la ceftaroline suite à l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 600 mg de ceftaroline fosamil était similaire chez les sujets âgés (≥ 65 ans) et chez les sujets jeunes (âgés de 18 à 45 ans), sujets sains dans les deux cas. Une augmentation de 33 % de l'$ASC_{0-\infty}$ a été observée dans la population âgée. Cette augmentation était principalement imputable aux modifications de la fonction rénale liées à l'âge. Aucun ajustement posologique de Zinforo n'est nécessaire chez les patients âgés présentant une clairance de la créatinine supérieure à 50 mL/min.

Population pédiatrique
Des adaptations posologiques sont nécessaires pour les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents avec un poids corporel < 33 kg (voir rubrique 4.2).

Patients atteints de mucoviscidose
Les patients atteints de mucoviscidose ont été exclus des essais cliniques menés dans les PC.

Certains rapports de cas et études publiées suggèrent la nécessité d'une dose plus élevée de ceftaroline fosamil chez les patients atteints de mucoviscidose en raison de modifications potentielles de la pharmacocinétique de la ceftaroline conduisant à des taux infra-thérapeutiques. Les résultats d'une étude pharmacocinétique de population, basés sur les données regroupées de plusieurs études, ont montré globalement l'absence de différence significative et cliniquement pertinente des paramètres pharmacocinétiques de la ceftaroline chez les patients atteints de mucoviscidose (âgés de 6 ans et plus). La clairance de la ceftaroline était similaire entre les patients atteints de mucoviscidose et les patients présentant des PC ou des ICPTM, tandis que le volume de distribution de la ceftaroline était similaire à celui des sujets sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le rein était le principal organe cible pour la toxicité chez le singe et le rat. Les résultats histopathologiques ont révélé un dépôt de pigments et une inflammation de l'épithélium tubulaire. Les modifications observées au niveau des reins n'étaient pas réversibles, mais leur sévérité a été réduite au bout d'une période de récupération de 4 semaines.

Des convulsions ont été observées à des expositions relativement élevées dans des études en doses uniques et répétées chez le rat et chez le singe (≥ 7 fois le niveau de C_{max} estimé de ceftaroline pour une dose de 600 mg administrée deux fois par jour).

Parmi les autres observations toxicologiques importantes chez le rat et le singe, des modifications histopathologiques ont été rapportées au niveau de la vessie et de la rate.

Toxicologie génétique
Un essai d'aberration chromosomique *in vitro* a identifié des propriétés clastogènes de la ceftaroline fosamil et de la ceftaroline, cependant un test d'Ames, un test de mutation sur cellules de lymphome de souris et une mesure de la synthèse non programmée d'ADN n'ont fourni aucune preuve d'activité mutagène. Par ailleurs, des tests de micronoyaux *in vivo* réalisés chez le rat et la souris ont été négatifs. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

Toxicité de reproduction
Au total, aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou le développement postnatal chez le rat à des expositions allant approximativement jusqu'à 5 fois l'exposition clinique attendue. Chez le rat, il y a eu des modifications mineures du poids fœtal et des retards au niveau de l'ossification de l'os interpariétal quand la ceftaroline était administrée au cours de l'organogénèse à des expositions inférieures à celles utilisées en clinique. Cependant, quand la ceftaroline a été administrée au cours de la gestation et de la lactation, il n'y a eu aucun effet sur la croissance ou le poids des nouveau-nés. L'administration de ceftaroline à des lapines en gestation a entraîné une augmentation de l'incidence des cas d'angulation de l'os hyoïde chez les fœtus, un changement fréquent du squelette chez les fœtus de lapin, à des expositions similaires à celles observées en clinique.

Toxicité juvénile
Une administration en bolus intraveineux de ceftaroline fosamil chez des rats âgés de 7 à 20 jours était bien tolérée à des expositions plasmatiques approximativement 2 fois plus importantes que celles des patients pédiatriques. Des kystes corticaux rénaux ont été observés dans tous les groupes, y compris le groupe contrôle, au jour post-natal 50. Les kystes ont touché une petite portion du rein et sont survenus en l'absence de changements significatifs de la fonction rénale ou des paramètres urinaires. C'est pourquoi ces événements n'ont pas été considérés comme des effets indésirables.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arginine

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poudre sèche : 3 ans

Après reconstitution :
Le flacon reconstitué doit être dilué immédiatement.

Après dilution :
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant une période maximale de 12 heures à une température comprise entre 2 et 8°C et 6 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbienne, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées de conservation avant l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 mL en verre (Type 1) fermé par un bouchon en caoutchouc (halobutylique) et serti avec une capsule en aluminium.

Le médicament se présente en boîte de 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables et la solution concentrée obtenue doit alors être immédiatement diluée avant utilisation. La solution reconstituée est une solution jaune pâle exempte de particule.

Des techniques aseptiques standard doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution.

La poudre de Zinforo doit être reconstituée avec 20 mL d'eau stérile pour préparations injectables. La solution obtenue doit être agitée avant d'être transférée dans une poche ou un flacon de perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de dextrose 50 mg/mL (5 %), une solution injectable de chlorure de sodium 4,5 mg/mL et de dextrose 25 mg/mL (0,45 % chlorure de sodium et 2,5 % dextrose) ou du soluté de Ringer lactate. Une poche pour perfusion de 250 mL, 100 mL ou 50 mL peut être utilisée pour préparer la perfusion, basée sur les volumes nécessaires pour le patient. Le temps total entre le début de la reconstitution et la fin de la préparation de la perfusion intraveineuse ne doit pas excéder 30 minutes.

Les volumes de perfusion pour les patients pédiatriques varieront selon le poids de l'enfant. La concentration de la solution pour perfusion pendant la préparation et l'administration ne doit pas excéder 12 mg/mL de ceftaroline fosamil.

Chaque flacon est exclusivement à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Zinforo 600 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion : **14433011H**

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 Mars 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

19 Février 2024.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A.