

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zinforo 600 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene ceftarolina fosamil acido acetico monoidrato solvatato equivalente a 600 mg di ceftarolina fosamil.

Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 30 mg di ceftarolina fosamil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore da bianco-giallastro pallido a giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zinforo è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni nei neonati, nei lattanti, nei bambini, negli adolescenti e negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI).
- Polmonite acquisita in comunità (CAP).

Si devono tenere in considerazione le indicazioni ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La durata raccomandata del trattamento è di 5-14 giorni per le cSSTI e di 5-7 giorni per la CAP.

**Tabella 1 Dosaggio negli adulti con funzionalità renale normale, clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min**

Indicazioni	Posologia (mg/infusione)	Tempo di infusione (minuti)/Frequenza
<u>Dose standard<sup>a</sup></u> Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI) Polmonite acquisita in comunità (CAP)	600 mg	5-60 <sup>b</sup> /ogni 12 ore
<u>Dose elevata<sup>b</sup></u> cSSTI confermate o che si sospetta siano dovute a <i>S. aureus</i> con MIC di ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/L <sup>c</sup>		120/ogni 8 ore

<sup>a</sup> Per i pazienti con una clearance della creatinina sopra la norma che ricevono la dose standard, può essere preferibile un tempo di infusione di 60 minuti.

<sup>b</sup> Tempi di infusione inferiori a 60 minuti e raccomandazioni sulla dose elevata sono basati esclusivamente su analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche. Vedere i paragrafi 4.4 e 5.1.

<sup>c</sup> Per il trattamento di *S. aureus* per cui la MIC della ceftarolina è  $\leq 1$  mg/L, si raccomanda la dose standard.

**Tabella 2 Dosaggio nei pazienti pediatrici con funzionalità renale normale, clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min\***

Indicazioni	Fascia di età	Posologia (mg/infusione)	Tempo di infusione (minuti)/Frequenza
<u>Dose standard<sup>a</sup></u>  Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI)  Polmonite acquisita in comunità (CAP)	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni con peso corporeo $\geq 33$ kg	600 mg	5-60 <sup>b</sup> /ogni 12 ore
	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni con peso corporeo < 33 kg e bambini di età compresa tra $\geq 2$ e < 12 anni	12 mg/kg fino ad un massimo di 400 mg	5-60 <sup>b</sup> /ogni 8 ore
	Lattanti da $\geq 2$ mesi a < 2 anni	8 mg/kg	5-60 <sup>b</sup> /ogni 8 ore
	Neonati dalla nascita a < 2 mesi <sup>b</sup>	6mg/kg	60/ogni 8 ore
<u>Dose elevata<sup>b</sup></u>  cSSTI confermate o che si sospetta siano dovute a <i>S. aureus</i> con MIC della ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/L <sup>c</sup>	Bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e < 18 anni	12 mg/kg fino ad un massimo di 600 mg	120/ogni 8 ore
	Lattanti da $\geq 2$ mesi a < 2 anni	10mg/kg	120/ogni 8 ore

<sup>a</sup> Per i pazienti con una clearance della creatinina sopra la norma che ricevono la dose standard, può essere preferibile un tempo di infusione di 60 minuti.

<sup>b</sup> Tempi di infusione inferiori a 60 minuti, posologia per neonati dalla nascita a <2 mesi, e raccomandazioni sulla dose elevata sono basati esclusivamente su analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche. Vedere i paragrafi 4.4 e 5.1.

<sup>c</sup> Per il trattamento di *S. aureus* per cui la MIC della ceftarolina è  $\leq 1$  mg/L, si raccomanda la dose standard.

\* Calcolato usando la formula di Schwartz per pazienti pediatrici (in mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

### Popolazioni speciali di pazienti

#### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i soggetti anziani con valori di *clearance* della creatinina > 50 mL/min (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

La dose deve essere aggiustata quando la *clearance* della creatinina (CrCL) è  $\leq 50$  mL/min, come indicato in Tabella 3 e in Tabella 4 (vedere paragrafi 4.9 e 5.2). La durata raccomandata del trattamento è di 5-14 giorni per le cSSTI e di 5-7 giorni per la CAP.

**Tabella 3 Dosaggio negli adulti con funzionalità renale compromessa, clearance della creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min**

Indicazioni	Clearance della creatinina (mL/min) <sup>a</sup>	Posologia (mg/infusione)	Tempo di infusione (minuti)/Frequenza
<u>Dose standard</u> Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI) Polmonite acquisita in comunità (CAP)	Da > 30 a ≤ 50	400 mg	5-60°/ogni 12 ore
	Da ≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
	ESRD, inclusa emodialisi <sup>b</sup>	200 mg	
<u>Dose elevata<sup>c</sup></u> cSSTI confermate o che si sospetta siano dovute a <i>S. aureus</i> con MIC della ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/L <sup>d</sup>	Da > 30 a ≤ 50	400 mg	120/ogni 8 ore
	Da ≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
	ESRD, inclusa emodialisi <sup>b</sup>	200 mg	

<sup>a</sup> Calcolata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault per gli adulti. La dose si basa sulla CrCL. La CrCL deve essere attentamente monitorata e la dose aggiustata in base al cambiamento della funzionalità renale.

<sup>b</sup> La ceftarolina è emodializzabile; pertanto, Zinforo deve essere somministrato dopo l'emodialisi nei giorni di emodialisi.

<sup>c</sup> Tempi di infusione inferiori a 60 minuti e raccomandazioni sulla dose elevata sono basati esclusivamente su analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche. Vedere i paragrafi 4.4 e 5.1.

<sup>d</sup> Per il trattamento di *S. aureus* per cui la MIC della ceftarolina è ≤ 1 mg/L, si raccomanda la dose standard.

Le raccomandazioni sulla dose per neonati, lattanti, bambini e adolescenti si basano su modelli di farmacocinetica (PK).

Ci sono informazioni insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose negli adolescenti di età compresa tra 12 e <18 anni con peso corporeo <33 kg e nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD).

Ci sono informazioni insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici <2 anni con insufficienza renale moderata o severa o ESRD.

**Tabella 4 Dosaggio nei pazienti pediatrici con funzionalità renale compromessa, clearance della creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min**

Indicazioni	Fascia di età	Clearance della creatinina (mL/min) <sup>a</sup>	Posologia (mg/infusione)	Tempo di infusione (minuti)/Frequenza
<u>Dose standard</u> Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI)	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni con peso corporeo ≥ 33 kg	Da > 30 a ≤ 50	400 mg	5-60°/ogni 12 ore
		Da ≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
		ESRD, inclusa emodialisi <sup>b</sup>	200 mg	
Polmonite acquisita in comunità (CAP)	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni con peso corporeo < 33 kg e bambini di età compresa tra ≥ 2 e < 12 anni	Da > 30 a ≤ 50	8 mg/kg fino ad un massimo di 300 mg	5-60°/ogni 8 ore
		Da ≥ 15 a ≤ 30	6 mg/kg fino ad un massimo di 200 mg	

Indicazioni	Fascia di età	Clearance della creatinina (mL/min) <sup>a</sup>	Posologia (mg/infusione)	Tempo di infusione (minuti)/Frequenza
<u>Dose elevata<sup>c</sup></u> cSSTI confermate o che si sospetta siano dovute a <i>S. aureus</i> con MIC della ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/L <sup>d</sup>	Bambini e adolescenti di età compresa tra $\geq 2$ e < 18 anni	Da > 30 a $\leq 50$	10 mg/kg fino ad un massimo di 400 mg	120/ogni 8 ore
		Da $\geq 15$ a $\leq 30$	8 mg/kg fino ad un massimo di 300 mg	

<sup>a</sup> Calcolato utilizzando la formula di Schwartz per pazienti pediatrici (in mL/min/1,73m<sup>2</sup>). La dose si basa sulla CrCL. La CrCL deve essere attentamente monitorata e la dose aggiustata in base al cambiamento della funzionalità renale.

<sup>b</sup> La ceftarolina è emodializzabile; pertanto, Zinforo deve essere somministrato dopo l'emodialisi nei giorni di emodialisi.

<sup>c</sup> Tempi di infusione inferiori a 60 minuti e raccomandazioni sulla dose elevata sono basati esclusivamente su analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche. Vedere i paragrafi 4.4 e 5.1.

<sup>d</sup> Per il trattamento di *S. aureus* per cui la MIC della ceftarolina è  $\leq 1$  mg/L, si raccomanda la dose standard.

#### Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso. Zinforo è somministrato mediante infusione endovenosa per 5-60 minuti per la dose standard o per 120 minuti per la dose elevata (per le cSSTI dovute a *S. aureus* con MIC della ceftarolina di 2 o 4 mg/L) con volumi di infusione di 50 mL, 100 mL o 250 mL (vedere paragrafo 6.6). Le reazioni correlate all'infusione (come la flebite) possono essere gestite prolungando la durata dell'infusione.

I volumi di infusione per i pazienti pediatrici varieranno in base al peso del bambino. La concentrazione della soluzione per infusione durante la ricostituzione e la somministrazione non deve superare 12 mg/mL di ceftarolina fosamil.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla classe antibatterica delle cefalosporine.

Ipersensibilità immediata e severa (es. reazione anafilattica) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (es. penicilline o carbapenemi).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Reazioni di ipersensibilità

Possono insorgere reazioni gravi, occasionalmente ad esito fatale, di ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In associazione al trattamento con antibiotici beta-lattamici (comprese le cefalosporine) sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).

I pazienti con un'anamnesi d'ipersensibilità alle cefalosporine, alle penicilline o ad altri agenti antibatterici beta-lattamici possono essere ipersensibili anche a ceftarolina fosamil. Ceftarolina deve essere usata con cautela nei pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità non gravi a qualsiasi altro antibiotico beta-lattamico (ad esempio penicilline o carbapenemi). In caso di comparsa di una reazione allergica severa o SCAR durante il trattamento con Zinforo, si deve interrompere la somministrazione del medicinale e si devono attuare misure appropriate.

#### Diarrea associata a *Clostridium difficile*

Sono stati segnalati casi di colite e colite pseudomembranosa, associata all'uso di antibatterici, con ceftarolina fosamil, la cui severità può essere da lieve a pericolosa per la vita. Pertanto, è importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano episodi di diarrea durante o dopo la somministrazione di ceftarolina fosamil (vedere paragrafo 4.8). In questi casi, si deve considerare di interrompere la terapia con ceftarolina fosamil e di adottare misure appropriate, unitamente alla somministrazione del trattamento specifico per *Clostridium difficile*.

#### Microrganismi non sensibili

Possono insorgere superinfezioni durante o dopo il trattamento con Zinforo.

#### Pazienti con epilessia preesistente

Nell'ambito di studi di tossicologia su ceftarolina è stata osservata l'insorgenza di crisi epilettiche a livelli di  $C_{max}$  pari a 7-25 volte nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). L'esperienza acquisita negli studi clinici sull'impiego di ceftarolina fosamil in pazienti con epilessia preesistente è molto limitata. Pertanto, Zinforo deve essere impiegato con cautela in questa popolazione di pazienti.

#### Siero conversione al test diretto dell'antiglobulina (test di Coombs) e rischio potenziale di anemia emolitica

Durante il trattamento con cefalosporine si può sviluppare positività al test diretto dell'antiglobulina (DAGT). L'incidenza della sierconversione al DAGT nei pazienti trattati con ceftarolina fosamil è risultata pari al 11,2% nell'ambito di cinque studi clinici principali aggregati con somministrazione ogni 12 ore (600 mg somministrati per 60 minuti ogni 12 ore) e del 32,3% in uno studio in pazienti trattati con ceftarolina fosamil ogni 8 ore (600 mg somministrati per 120 minuti ogni 8 ore), (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici non sono emerse evidenze di emolisi nei pazienti che hanno sviluppato un DAGT positivo durante il trattamento. Tuttavia, non può essere esclusa la possibilità che possa verificarsi un'anemia emolitica associata al trattamento con cefalosporine, incluso Zinforo. I pazienti, che hanno sviluppato anemia durante o dopo il trattamento con Zinforo, devono essere studiati per questa evenienza.

#### Limiti dei dati clinici

Non è stata acquisita alcuna esperienza sull'impiego di ceftarolina per il trattamento della CAP nei seguenti gruppi di pazienti: soggetti immunocompromessi, pazienti con sepsi/shock settico severa/o, malattia polmonare sottostante severa (ad es. fibrosi cistica, vedere paragrafo 5.2), pazienti appartenenti alla Classe di Rischio V secondo i criteri PORT e/o affetti da CAP che richiedono una ventilazione all'ammissione, CAP causata da *S. aureus* resistente a meticillina o pazienti che richiedono una terapia intensiva. Si raccomanda cautela in caso di trattamento di tali pazienti.

Non è stata acquisita alcuna esperienza sull'impiego di ceftarolina per il trattamento delle cSSTI nei seguenti gruppi di pazienti: pazienti immunocompromessi, pazienti con sepsi/shock settico severa/o, fascite necrotizzante, ascesso perianale e pazienti con ustioni di terzo grado ed estese. Vi sono esperienze limitate nel trattamento di pazienti con infezioni da piede diabetico. Si raccomanda cautela in caso di trattamento di tali pazienti.

Sono disponibili limitati dati riguardanti studi clinici sull'uso di ceftarolina per il trattamento cSSTI causate da *S. aureus* con MIC > 1 mg/L. Le dosi raccomandate di Zinforo mostrate nelle Tabelle da 1 a 4 per il trattamento di cSSTI causate da *S. aureus* con MIC della ceftarolina di 2 o 4 mg/L sono basate su simulazioni e modelli farmacocinetici-farmacodinamici (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Zinforo non deve essere usato per trattare cSSTI dovute a *S. aureus* per cui la MIC della ceftarolina è > 4 mg/L.

I dosaggi raccomandati di Zinforo per i pazienti pediatrici < 2 mesi d'età, mostrati nella Tabella 2, si basano su modelli e simulazioni farmacocinetiche-farmacodinamiche.

I tempi di infusione inferiori a 60 minuti si basano esclusivamente su analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione clinica con altri farmaci e ceftarolina fosamil.

Si prevede che il potenziale di interazione di ceftarolina o ceftarolina fosamil con i medicinali metabolizzati dagli enzimi CYP450 sia basso, in quanto questi agenti non sono inibitori né induttori degli enzimi CYP450 *in vitro*. Ceftarolina o ceftarolina fosamil non sono metabolizzati dagli enzimi CYP450 *in vitro*; di conseguenza, è improbabile che la cosomministrazione di induttori o inibitori di CYP450 influisca sulla farmacocinetica di ceftarolina.

Ceftarolina non è un substrato né un inibitore dei trasportatori di captazione renale (OCT2, OAT1 e OAT3) *in vitro*. Pertanto, non sono attese interazioni di ceftarolina con medicinali che sono substrati o inibitori (es. probenecid) di questi trasportatori.

##### Popolazione pediatrica

Come per gli adulti, ci si aspetta che il potenziale di interazione sia basso anche per i pazienti pediatrici.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati riguardanti l'impiego di ceftarolina fosamil in gravidanza non sono disponibili oppure sono scarsi. Studi sul modello animale condotti su ratti e conigli non indicano effetti dannosi in relazione alla tossicità riproduttiva a esposizioni simili alle concentrazioni terapeutiche. Nel ratto, a seguito della somministrazione, durante il periodo di gravidanza e allattamento, non è stato rilevato alcun effetto sul peso alla nascita o sulla crescita della prole, sebbene siano state osservate lievi variazioni del peso fetale e ritardata ossificazione dell'osso interparietale a seguito di somministrazione di ceftarolina fosamil durante l'organogenesi (vedere paragrafo 5.3).

Come misura cautelativa, è preferibile evitare l'impiego di Zinforo durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della paziente richiedano il trattamento con un antibiotico con il profilo antibatterico di Zinforo.

##### Allattamento

Non è stato ancora stabilito se ceftarolina fosamil o ceftarolina venga escreto nel latte umano. Un rischio per i neonati/infanti non può essere escluso. L'interruzione dell'allattamento con latte materno oppure la sospensione/rinuncia alla terapia con Zinforo devono essere decise tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio del trattamento per la donna.

##### Fertilità

Gli effetti di ceftarolina fosamil sulla fertilità non sono stati studiati negli esseri umani. Studi sull'impiego di ceftarolina fosamil, condotti su animali, non indicano effetti dannosi in relazione alla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Possono insorgere effetti indesiderati come per esempio capogiri che possono influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate in  $\geq 3\%$  di circa 3242 pazienti trattati con Zinforo negli studi clinici sono state diarrea, cefalea, nausea, prurito ed erano generalmente di entità lieve o moderata. Possono verificarsi malattie associate al *Clostridium difficile* (CDAD) e gravi reazioni di ipersensibilità.

In uno studio di pazienti adulti con cSSTI condotto con Zinforo 600 mg somministrato mediante infusione di 120 minuti ogni 8 ore, sono state osservate una maggiore incidenza di rash cutaneo nei pazienti Asiatici (vedere di seguito) e una maggiore incidenza di sierconversione al DAGT (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

Sono state identificate le seguenti reazioni avverse durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing con Zinforo. Le reazioni avverse sono classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le categorie della frequenza sono ricavate in base alle seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 5 Frequenza delle reazioni avverse da studi clinici ed esperienza post-marketing in base alla classificazione per sistemi e organi**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni			Colite da <i>Clostridium difficile</i> (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia, leucopenia, neutropenia*, trombocitopenia, allungamento del tempo di protrombina (PT), allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), aumento del International Normalised Ratio (INR)	Agranulocitosi*, eosinofilia*	
Disturbi del sistema immunitario		Rash cutaneo, prurito	Anafilassi, ipersensibilità (es. orticaria, edema del viso e delle labbra) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri	Encefalopatia* <sup>+</sup>		
Patologie vascolari		Flebite			



<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					Polmonite eosinofila*
Patologie gastrointestinali		Diarrea, nausea, vomito, dolori addominali			
Patologie epatobiliari		Aumento delle transaminasi			
Patologie renali e urinarie			Aumento del livello ematico di creatinina		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, reazioni nel sito di infusione (eritema, flebite, dolore)			
Esami diagnostici	Test diretto di Coombs positivo (vedere paragrafo 4.4)				

\* Reazione avversa da farmaci (ADR) identificata post-marketing.

+ Il rischio di encefalopatia è maggiore nei pazienti con compromissione renale in cui la dose di ceftarolina non è stata adeguatamente ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Reazioni avverse cutanee gravi*

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, pustolosi esantematica acuta generalizzata) con il trattamento con antibiotici beta-lattamici, comprese le cefalosporine, (vedere paragrafo 4.4).

##### *Rash cutaneo*

Rash cutaneo è stato osservato con frequenza comune sia negli studi di Fase III aggregati nelle cSSTI con somministrazione di Zinforo ogni 12 ore (600 mg somministrati per 60 minuti ogni 12 ore) che nello studio nelle cSSTI con somministrazione ogni 8 ore (600 mg somministrati per 120 minuti ogni 8 ore). Tuttavia, la frequenza di rash cutaneo in un sottogruppo di pazienti asiatici trattati con Zinforo ogni 8 ore è stata molto comune (18,5%).

#### Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza nei pazienti pediatrici si basa su dati di sicurezza di 2 studi in cui 227 pazienti di età compresa tra 2 mesi e 17 anni con cSSTI o CAP hanno ricevuto Zinforo. Nel complesso, il profilo di sicurezza di questi 227 pazienti era simile a quello osservato nella popolazione adulta.

Inoltre, la valutazione della sicurezza nei neonati si basa su dati di sicurezza di 2 studi nei quali 34 pazienti (di età compresa fra la nascita e meno di 60 giorni) hanno ricevuto Zinforo; 23 di questi pazienti hanno ricevuto solo una dose singola di Zinforo. Nel complesso, gli effetti indesiderati segnalati in questi studi sono stati consistenti con il profilo di sicurezza conosciuto di Zinforo.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

I dati limitati raccolti nei pazienti trattati con dosi di Zinforo superiori rispetto a quelle raccomandate hanno evidenziato reazioni avverse simili a quelle osservate nei soggetti trattati con le dosi raccomandate. Il trattamento in caso di sovradosaggio deve essere effettuato secondo la pratica medica standard.

#### Pazienti con compromissione renale

Un relativo sovradosaggio potrebbe verificarsi nei pazienti con compromissione renale di entità moderata. Sequele neurologiche, inclusa l'encefalopatia, sono state osservate nei casi in cui sono stati somministrati antibiotici beta-lattamici (comprese cefalosporine) a pazienti con funzionalità renale compromessa senza riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Ceftarolina può essere eliminata dall'organismo mediante emodialisi; nel corso di una dialisi di 4 ore, è stato recuperato nel dializzato circa il 74% di una dose somministrata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antibatterici per uso sistemico, altre cefalosporine e penemi  
codice ATC: J01DI02.

Il principio attivo dopo somministrazione di Zinforo è ceftarolina.

#### Meccanismo d'azione

Ceftarolina è una cefalosporina antibatterica con attività *in-vitro* contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi. L'azione battericida della ceftarolina si esplica tramite il legame a proteine essenziali leganti la penicillina (PBPs). Studi biochimici hanno dimostrato che ceftarolina ha un'elevata affinità per la PBP2a dello *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e la PBP2x dello *Streptococcus pneumoniae* non sensibile alla penicillina (PNSP). Di conseguenza, le concentrazioni minime inibenti (MIC) di ceftarolina verso una percentuale di questi microrganismi testati, rientrano nel range di sensibilità (vedere paragrafo Resistenza di seguito).

#### Resistenza

Ceftarolina non è attiva contro i ceppi di *Enterobacteriales* che producono betalattamasi a spettro esteso (ESBL) appartenenti alle famiglie TEM, SHV o CTX-M, serina carbapenemasi (ad esempio KPC), metallo-beta-lattamasi di classe B o cefalosporinasi di classe C (AmpC). Gli organismi che esprimono questi enzimi e che sono quindi resistenti alla ceftarolina, lo sono in grado molto variabile tra le diverse nazioni e tra le strutture sanitarie delle singole nazioni. Informazioni locali sul rischio di infezioni da organismi che esprimono questi enzimi devono essere prese in considerazione, se il trattamento con ceftarolina viene iniziato prima che i risultati dei test di sensibilità siano disponibili.

La resistenza può anche essere mediata da impermeabilità batterica o dai meccanismi di pompa di efflusso del farmaco. Nel singolo ceppo batterico isolato possono coesistere uno o più di questi meccanismi.

### Interazioni con altri agenti antibatterici

Studi *in vitro* non hanno dimostrato alcun antagonismo tra ceftarolina e altri agenti antibatterici impiegati comunemente (es. amikacina, azitromicina, aztreonam, daptomicina, levofloxacina, linezolid, meropenem, tigeciclina e vancomicina).

### Breakpoint nei test di sensibilità

I breakpoint clinici per i test delle MIC, stabiliti dal Comitato europeo responsabile della standardizzazione dei test di sensibilità antimicrobica (EUCAST) sono riportati di seguito.

Microrganismi	MIC Breakpoints (mg/l)	
	Sensibile ( $\leq S$ )	Resistente ( $R >$ )
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> Gruppi A, B, C, G	Nota <sup>3</sup>	Nota <sup>3</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5

1. Si riferisce al dosaggio per adulti o adolescenti (da 12 anni di età e 33 kg) con ceftarolina ogni 12 ore mediante infusioni di 1 ora (vedere paragrafo 4.2). Notare che: non ci sono dati riguardanti studi clinici sull'uso di ceftarolina per il trattamento di CAP dovuta a *S. aureus* con MIC di ceftarolina  $> 1$  mg/L

2. Si riferisce al dosaggio per adulti o adolescenti (dai 12 anni di età e 33 kg) con ceftarolina ogni 8 ore mediante infusioni di 2 ore per il trattamento di cSSTI (vedere paragrafo 4.2). *S. aureus* con MIC della ceftarolina  $\geq 4$  mg/L sono rari. Analisi PK-PD suggeriscono che la somministrazione ad adulti e adolescenti (dai 12 anni di età e 33 kg) con ceftarolina ogni 8 ore mediante infusioni di 2 ore può trattare cSSTI dovute a *S. aureus* con MIC alla ceftarolina pari a 4 mg/L.

3. Sensibilità dedotta dalla sensibilità alla benzilpenicillina

### Correlazione farmacocinetica/farmacodinamica

Analogamente a quanto riscontrato con altri agenti antimicrobici beta-lattamici, è stato dimostrato che la percentuale di tempo al di sopra della concentrazione minima inibente (MIC) del microrganismo infettante, nell'intervallo tra una dose e la successiva (%T  $>$  MIC), è il parametro che meglio si correla all'efficacia di ceftarolina.

### Efficacia clinica contro microrganismi patogeni specifici

Nell'ambito di studi clinici è stata dimostrata l'efficacia contro i microrganismi patogeni elencati per ogni indicazione, risultati sensibili a ceftarolina *in vitro*.

#### *Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli*

##### Microrganismi gram-positivi

- *Staphylococcus aureus* (compresi i ceppi resistenti a meticillina)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- Gruppo di *Streptococcus anginosus* (include *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

##### Microrganismi gram-negativi

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

### *Polmonite acquisita in comunità*

Negli studi clinici non sono stati inclusi casi di CAP dovuti a MRSA. I dati clinici disponibili non possono supportare l'efficacia contro i ceppi non sensibili alla penicillina di *S. pneumoniae*.

#### Microrganismi gram-positivi

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (soltanto i ceppi sensibili a meticillina)

#### Microrganismi gram-negativi

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

#### Attività antibatterica contro altri microrganismi patogeni rilevanti

L'efficacia clinica non è stata stabilita verso i seguenti microrganismi patogeni sebbene gli studi *in vitro* suggeriscono che questi dovrebbero essere sensibili a ceftarolina in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza:

#### Microrganismi anaerobi

##### Microrganismi gram-positivi

- *Peptostreptococcus spp.*

##### Microrganismi gram-negativi

- *Fusobacterium spp.*

Dati *in vitro* indicano che le seguenti specie non sono sensibili a ceftarolina:

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La  $C_{max}$  e l'AUC di ceftarolina aumentano approssimativamente in proporzione alla dose all'interno del range della dose singola da 50 a 1000 mg. Non si rileva alcun accumulo considerevole di ceftarolina in seguito a infusioni endovenose multiple di 600 mg ogni 8 o 12 ore in soggetti adulti sani con CrCL > 50 mL/min.

#### Distribuzione

Il legame di ceftarolina con le proteine plasmatiche è basso (approssimativamente 20%) e ceftarolina non si distribuisce negli eritrociti. Il volume medio di distribuzione allo steady-state di ceftarolina in soggetti adulti sani di sesso maschile, a seguito della somministrazione endovenosa di una dose singola di 600 mg di ceftarolina fosamil radiomarcata, è risultato pari a 20,3 l, simile al volume del liquido extracellulare.

#### Biotrasformazione

Ceftarolina fosamil (profarmaco) è convertito in ceftarolina attiva nel plasma dagli enzimi fosfatasi e le concentrazioni del profarmaco sono misurabili nel plasma principalmente durante l'infusione endovenosa. L'idrolisi dell'anello beta-lattamico di ceftarolina comporta la formazione del metabolita ad anello aperto microbiologicamente inattivo, ceftarolina M-1. Il rapporto tra la concentrazione plasmatica media di ceftarolina M-1 e l'AUC di ceftarolina, rilevato in seguito all'infusione endovenosa di una dose singola di 600 mg di ceftarolina fosamil in soggetti sani, è pari circa al 20%-30%.

In microsomi epatici umani accorpati, il turnover metabolico è risultato basso per ceftarolina, indicando che ceftarolina non è metabolizzata dagli enzimi epatici CYP450.

### Eliminazione

Ceftarolina è eliminata principalmente dai reni. La clearance renale di ceftarolina è approssimativamente uguale o leggermente inferiore al tasso di filtrazione glomerulare nei reni e, in base a studi in vitro su trasportatori, la secrezione attiva non contribuisce all'eliminazione di ceftarolina a livello renale.

L'emivita media di eliminazione terminale di ceftarolina nei soggetti adulti sani è pari circa a 2,5 ore.

A seguito della somministrazione endovenosa di una dose singola di 600 mg di ceftarolina fosamil radiomarcata in soggetti adulti sani di sesso maschile, l'88% circa di radioattività è stata recuperata nelle urine e il 6% nelle feci.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Sono richiesti aggiustamenti della dose in adulti, adolescenti e bambini con  $\text{CrCl} \leq 50 \text{ mL/min}$  (vedere paragrafo 4.2).

Ci sono informazioni insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose negli adolescenti con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) di età compresa tra 12 e <18 anni e con peso corporeo <33 kg e nei bambini con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD) di età compresa tra 2 e <12 anni. Ci sono informazioni insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici di età <2 anni con compromissione renale moderata o severa o malattia renale all'ultimo stadio (ESRD).

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica di ceftarolina nei pazienti con compromissione epatica non è stata stabilita. Considerando che ceftarolina non sembra essere sottoposta a un metabolismo epatico significativo, non si prevede che la clearance sistemica di ceftarolina sia influenzata significativamente dalla compromissione epatica. Pertanto, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica.

#### *Anziani*

A seguito della somministrazione endovenosa di una dose singola di 600 mg di ceftarolina fosamil, la farmacocinetica di ceftarolina è risultata simile tra soggetti anziani sani ( $\geq 65$  anni di età) e soggetti giovani adulti sani (18-45 anni di età). Nei pazienti anziani è stato osservato un aumento dell' $\text{AUC}_{0-\infty}$  pari al 33%, attribuibile principalmente ad alterazioni della funzione renale correlate all'età. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Zinforo nei pazienti anziani con clearance della creatinina superiore a 50 ml/min.

#### *Popolazione pediatrica*

Aggiustamenti della dose sono necessari per neonati, lattanti, bambini e adolescenti con peso corporeo <33 kg (vedere paragrafo 4.2).

#### *Pazienti con fibrosi cistica*

I pazienti con fibrosi cistica sono stati esclusi dagli studi clinici sulla CAP.

Alcuni casi riportati e alcuni studi pubblicati suggeriscono la necessità di una dose più alta di ceftarolina fosamil nei pazienti con fibrosi cistica a causa della possibilità di una farmacocinetica alterata della ceftarolina che portano a livelli sub-terapeutici. I risultati di uno studio di farmacocinetica di popolazione, basato su un insieme di dati provenienti da vari studi, non ha mostrato nel complesso una differenza significativa e clinicamente rilevante nei parametri farmacocinetici della ceftarolina nei pazienti con fibrosi cistica (6 anni di età e oltre). La clearance della ceftarolina era

simile tra i pazienti con fibrosi cistica e i pazienti con CAP o cSSTI mentre il volume centrale di distribuzione di ceftarolina era simile ai pazienti sani.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il rene rappresenta l'organo bersaglio primario della tossicità sia nella scimmia sia nel ratto. I risultati istopatologici indicavano l'accumulo di pigmenti e l'infiammazione dell'epitelio tubulare. Le alterazioni a livello renale non erano reversibili, ma si riducevano in severità dopo un periodo di recupero di 4 settimane.

È stata osservata l'insorgenza di convulsioni a esposizioni relativamente elevate durante studi con dosi singole e multiple sia nel ratto sia nella scimmia ( $\geq 7$  volte rispetto al livello stimato di  $C_{max}$  di ceftarolina alla dose di 600 mg somministrati due volte al giorno).

Altri risultati tossicologici importanti, rilevati nel ratto e nella scimmia, erano alterazioni istopatologiche della vescica e della milza.

#### Tossicologia genetica

Ceftarolina fosamil e ceftarolina hanno prodotto effetti clastogeni in un test di aberrazione cromosomica *in vitro*; tuttavia, non sono emerse evidenze a conferma dell'attività mutagena in un *test* di Ames, in un *test* del linfoma murino e in un *test* non programmato di sintesi del DNA. Inoltre, i *test* del micronucleo *in vivo*, eseguiti in ratti e topi, sono risultati negativi. Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità.

#### Tossicologia riproduttiva

Nel complesso, nessun evento avverso sulla fertilità o sviluppo post-natale è stato osservato nel ratto fino a 5 volte l'esposizione clinica osservata. Quando ceftarolina è stata somministrata durante l'organogenesi, lievi variazioni del peso fetale e ritardata ossificazione delle ossa interparietale sono state osservate nel ratto a esposizioni inferiori a quelle osservate clinicamente. Tuttavia, quando ceftarolina è stata somministrata durante la gravidanza e l'allattamento, non vi era alcun effetto sul peso dei cuccioli o sulla crescita. La somministrazione di ceftarolina a coniglie gravide, ha determinato un aumento dell'incidenza fetale di una malformazione distorsiva a carico dell'ala dell'osso ioide, una variazione scheletrica comune nei feti di coniglio, ad esposizioni simili a quelle osservate clinicamente.

#### Tossicità nei giovani

La somministrazione in bolo endovenoso di ceftarolina fosamil nei ratti lattanti dal giorno 7 al 20 dopo la nascita è stata ben tollerata ad esposizioni plasmatiche circa 2 volte superiori a quelle dei pazienti pediatrici. Cisti cortico-renali sono state osservate in tutti i gruppi, compresi i controlli, sul PND 50. Le cisti hanno coinvolto una piccola porzione del rene e si sono verificate in assenza di cambiamenti significativi della funzionalità renale e dei parametri urinari. Pertanto, questi dati non sono stati considerati negativi.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

Polvere secca: 3 anni

#### Dopo la ricostituzione:

Il flaconcino ricostituito deve essere diluito immediatamente.

#### Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un massimo di 12 ore ad una temperatura di 2-8°C e 6 ore ad una temperatura di 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro da 20 mL (Tipo 1) chiuso con un tappo di gomma (alobutile) e un sigillo in alluminio con cappuccio flip-off.

Il medicinale è fornito in confezioni contenenti 10 flaconcini.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La polvere deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili ed il concentrato risultante deve essere diluito immediatamente prima dell'uso. La soluzione ricostituita è di colore giallo pallido e non contiene particelle.

Per la preparazione e la somministrazione della soluzione devono essere utilizzate tecniche asettiche standard.

Zinforo in polvere deve essere ricostituito con 20 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili. La soluzione risultante deve essere agitata prima di essere introdotta in una sacca o in un flacone per infusione contenente una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per preparazioni iniettabili, una soluzione di destrosio 50 mg/mL (5%) per preparazioni iniettabili, una soluzione di cloruro di sodio 4,5 mg/mL e di destrosio 25 mg/mL per preparazioni iniettabili (0,45% di cloruro di sodio e 2,5% di destrosio) o una soluzione di Ringer lattato. Per la preparazione dell'infusione può essere usata una sacca per infusione da 250 mL, 100 mL o 50 mL sulla base del volume adatto al paziente. L'intervallo di tempo totale tra l'inizio della ricostituzione e il completamento della preparazione dell'infusione endovenosa non deve essere superiore a 30 minuti.

I volumi di infusione per i pazienti pediatrici varieranno in base al peso del bambino. La concentrazione della soluzione per infusione durante la ricostituzione e la somministrazione non deve superare 12 mg/mL di ceftarolina fosamil.

Ogni flaconico è monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irlanda

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/785/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 Agosto 2012  
Data del rinnovo più recente: 24 Aprile 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

ACS Dobfar S.p.A.  
Nucleo Industriale S. Atto  
64100 Teramo  
Italia

ACS Dobfar S.p.A.  
Via A. Fleming 2  
37135 Verona  
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).