



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zinforo 600 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Ceftarolininfosamilacetat (1:1) 1 H₂O, entsprechend 600 mg Ceftarolininfosamil.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 30 mg Ceftarolininfosamil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Blasses gelblich-weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zinforo wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 2 Monaten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte Haut- und Weichgewebeerkrankungen (*complicated skin and soft tissue infections*, cSSTI)
- Ambulant erworbene Pneumonie (*community-acquired pneumonia*, CAP)

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 33 kg) mit einer Kreatinin-Clearance (CrCL) > 50 ml/min: siehe Tabelle 1.

Kinder im Alter von 2 Monaten bis < 12 Jahren mit einer CrCL > 50 ml/min und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von < 33 kg und einer CrCL > 50 ml/min: siehe Tabelle 2.

Die jeweils empfohlene Behandlungsdauer ist 5–14 Tage bei cSSTI und 5–7 Tage bei CAP.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Menschen mit Kreatinin-Clearance-Werten von > 50 ml/min ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei einer Kreatinin-Clearance (CrCL) von ≤ 50 ml/min sollte die Dosis wie in den Tabellen 3 und 4 angegeben angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2). Die empfohlene Behandlungsdauer ist dieselbe wie die bei Patienten mit einer CrCL > 50 ml/min.

Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche basieren auf Pharmakokinetik(PK)-Modellen.

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körper-

Tabelle 1 Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 33 kg) mit einer CrCL > 50 ml/min

Infektion	Dosierung	Häufigkeit	Infusionsdauer (Minuten)	Behandlungsdauer (Tage)
cSSTI ^a	600 mg	Alle 12 Std.	60	5–14
CAP	600 mg	Alle 12 Std.	60	5–7

^a Basierend auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen ist das empfohlene Dosierungsregime für die Behandlung von cSSTI aufgrund von *S. aureus*, für das die Ceftarolin-MHK 2 oder 4 mg/l beträgt, 600 mg alle 8 Stunden mittels Infusion über 2 Stunden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Tabelle 2 Dosierung bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis < 12 Jahren mit einer CrCL > 50 ml/min und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von < 33 kg mit einer CrCL > 50 ml/min^a

Alter und Körpergewicht	Dosierung	Häufigkeit	Infusionsdauer (Minuten)
≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre und Körpergewicht < 33 kg	12 mg/kg ^{b*}	Alle 8 Std.	60
≥ 2 Jahre bis < 12 Jahre	12 mg/kg ^{b*}	Alle 8 Std.	60
≥ 2 Monate bis < 2 Jahre	8 mg/kg	Alle 8 Std.	60

^a Die Dosierungsempfehlungen gelten für die Behandlung von *S. aureus*, für das die Ceftarolin-MHK ≤ 1 mg/l beträgt

^b Die alle 8 Stunden gegebene Dosis sollte 400 mg nicht überschreiten

Tabelle 3 Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 33 kg) mit einer CrCL ≤ 50 ml/min

Infektion	Kreatinin-Clearance ^a (ml/min)	Dosierung	Häufigkeit ^c	Infusionsdauer (Minuten) ^c
cSSTI und CAP	> 30 bis ≤ 50	400 mg	Alle 12 Std.	60
	≥ 15 bis ≤ 30	300 mg	Alle 12 Std.	60
	ESRD, einschließlich Hämodialyse ^b	200 mg	Alle 12 Std.	60

^a Berechnet mittels der Cockcroft-Gault-Formel

^b Zinforo sollte an den Hämodialyse-Tagen nach der Hämodialyse angewendet werden

^c Basierend auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen ist das empfohlene Dosierungsregime für die Behandlung von cSSTI verursacht durch *S. aureus*, für das die Ceftarolin-MHK 2 oder 4 mg/l beträgt, die in der Tabelle unter der jeweiligen Kategorie der Nierenfunktion empfohlene Dosis, angewendet alle 8 Stunden mittels Infusion über 2 Stunden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Tabelle 4 Dosierung bei Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einer CrCL ≤ 50 ml/min und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von < 33 kg und einer CrCL ≤ 50 ml/min

Kreatinin-Clearance ^a (ml/min)	Alter und Körpergewicht	Dosierung ^{b,c}	Häufigkeit ^b	Infusionsdauer (Minuten) ^b
> 30 bis ≤ 50	≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre und Körpergewicht < 33 kg	8 mg/kg ^d	Alle 8 Std.	60
	≥ 2 Jahre bis < 12 Jahre	8 mg/kg ^d	Alle 8 Std.	60
≥ 15 bis ≤ 30	> 12 Jahre bis < 18 Jahre und Körpergewicht < 33 kg	6 mg/kg ^e	Alle 8 Std.	60
	≥ 2 Jahre bis < 12 Jahre	6 mg/kg ^e	Alle 8 Std.	60

^a Berechnet mittels der Schwartz-Formel

^b Die Dosierungsempfehlungen gelten für die Behandlung von *S. aureus*, für das die Ceftarolin-MHK ≤ 1 mg/l beträgt

^c Die Dosis basiert auf der CrCL. Die CrCL sollte engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend der sich verändernden Nierenfunktion angepasst werden

^d Die alle 8 Stunden gegebene Dosis sollte 300 mg nicht überschreiten

^e Die alle 8 Stunden gegebene Dosis sollte 200 mg nicht überschreiten

**Zinforo 600 mg Pulver
zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung**



gewicht von < 33 kg sowie bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD) zu empfehlen.

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis < 2 Jahren mit mäßiger oder schwerwiegender Niereninsuffizienz oder mit ESRD zu empfehlen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz wird eine Dosisanpassung als nicht notwendig angesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zinforo bei Kindern im Alter von unter 2 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung. Zinforo wird als intravenöse Infusion angewendet. Die Dauer beträgt bei allen Infusionsvolumina (50 ml, 100 ml oder 250 ml) 60 Minuten oder 120 Minuten (siehe Abschnitt 6.6).

Die Infusionsvolumina für Kinder und Jugendliche variieren je nach Gewicht des Kindes. Die Konzentration der Infusionslösung sollte während der Zubereitung und Anwendung 12 mg/ml Ceftarolinosamil nicht übersteigen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Cephalosporin-Antibiotika.

Plötzlich einsetzende und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktische Reaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika (z.B. Penicilline oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödlich ausgehende Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine, Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika in der Vorgeschichte sind möglicherweise auch überempfindlich gegen Ceftarolinosamil. Bei Patienten mit nicht-schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen auf jegliche andere Betalactam-Antibiotika (z.B. Penicilline oder Carbapeneme) in der Vorgeschichte, sollte Ceftarolin mit Vorsicht angewendet werden. Sollte während der Behandlung mit Zinforo eine schwere allergische Reaktion auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen, und es sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö

Im Zusammenhang mit Ceftarolinosamil wurde über Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis berichtet, deren

Schweregrad sich von leicht bis lebensbedrohlich bewegen kann. Deshalb ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Anwendung von Ceftarolinosamil auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Unter diesen Umständen sollte der Abbruch der Therapie mit Ceftarolinosamil und die Anwendung unterstützender Maßnahmen zusammen mit der Anwendung einer spezifischen Behandlung von *Clostridium difficile* in Betracht gezogen werden.

Nichtempfindliche Erreger

Superinfektionen können während oder nach der Behandlung mit Zinforo auftreten.

Patienten mit vorbestehendem Anfallsleiden

Im Rahmen toxikologischer Studien sind Krampfanfälle bei Konzentrationen aufgetreten, die 7–25-mal so hoch waren wie die Ceftarolin C_{max}-Spiegel beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3). Erfahrungen aus klinischen Studien mit Ceftarolinosamil bei Patienten mit bestehendem Anfallsleiden sind sehr begrenzt. Deshalb sollte Zinforo bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Direkter Antiglobulintest (Coombs-Test) Serokonversion und potenzielles Risiko für hämolytische Anämie

Während der Behandlung mit Cephalosporinen kann es zur Entwicklung eines positiven direkten Antiglobulintests (DAGT) kommen. Die Inzidenz des Auftretens einer DAGT-Serokonversion betrug in den fünf gepoolten zulassungsrelevanten Studien 11,2% bei Patienten, die Ceftarolinosamil alle 12 Stunden (600 mg angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden) erhielten und in einer Studie 32,3% bei Patienten, die Ceftarolinosamil alle 8 Stunden (600 mg angewendet über 120 Minuten alle 8 Stunden) erhielten (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien gab es keinen Hinweis auf Hämolyse bei Patienten, die unter Behandlung einen positiven DAGT entwickelten. Allerdings kann die Möglichkeit, dass eine hämolytische Anämie in Zusammenhang mit Cephalosporinen einschließlich einer Behandlung mit Zinforo auftritt, nicht ausgeschlossen werden. Patienten, bei denen während oder nach der Behandlung mit Zinforo eine Anämie auftritt, sollten im Hinblick auf diese Möglichkeit untersucht werden.

Limitation der klinischen Daten

Für die folgenden Patientengruppen liegen zur Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie mit Ceftarolin keine Erfahrungen vor: immunsupprimierte Patienten, Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, Patienten mit schwerer zugrunde liegender Lungenerkrankung, Patienten mit PORT-Risikoklasse V und/oder ambulant erworbener Pneumonie, die zum Zeitpunkt der Behandlung eine Beatmung benötigen, ambulant erworbene Pneumonie aufgrund von Methicillin-resistentem *S. aureus* oder Patienten, die intensivmedizinische Betreuung benötigen. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten.

Für die folgenden Patientengruppen liegen zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen mit Ceftarolin keine Erfahrungen vor: immunsupprimierte Patien-

ten, Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, nekrotisierender Faszitis, perirektalem Abzess und Patienten mit Brandverletzungen dritten Grades sowie Patienten mit großflächigen Brandverletzungen. Es liegen begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten mit Infektionen des diabetischen Fußes vor. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten.

Es liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Ceftarolin zur Behandlung von durch *S. aureus* verursachter cSSTI mit einer MHK von > 1 mg/l vor. Die in den Tabellen 1 und 3 dargestellten empfohlenen Dosierungen von Zinforo für die Behandlung von durch *S. aureus* verursachter cSSTI mit einer Ceftarolin-MHK von 2 oder 4 mg/l basieren auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modellen und Simulation (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Zinforo sollte nicht zur Behandlung von durch *S. aureus* verursachter cSSTI angewendet werden, für die die Ceftarolin-MHK > 4 mg/l beträgt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Ceftarolinosamil wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Das Wechselwirkungspotenzial von Ceftarolin oder Ceftarolinosamil bezüglich Arzneimittel, die über CYP450-Enzyme metabolisiert werden, wird als gering angenommen, da sie *in-vitro* weder Inhibitoren noch Induktoren von CYP450-Enzymen sind. Ceftarolin oder Ceftarolinosamil werden *in-vitro* nicht über CYP450-Enzyme metabolisiert. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass gleichzeitig angewendete CYP450-Induktoren oder -Inhibitoren die Pharmakokinetik von Ceftarolin beeinflussen.

Ceftarolin ist *in-vitro* weder ein Substrat noch ein Inhibitor der renalen Aufnahmetransporter (OCT2, OAT1 und OAT3). Deshalb sind Arzneimittelwechselwirkungen von Ceftarolin mit Arzneistoffen, die Substrate oder Inhibitoren (z.B. Probenecid) dieser Transporter sind, nicht zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Wie auch bei Erwachsenen, wird das Wechselwirkungspotenzial bei Kindern und Jugendlichen als gering erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur eine begrenzte Anzahl an Daten zur Anwendung von Ceftarolinosamil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien, die mit Ratte und Kaninchen durchgeführt wurden, geben bei Expositionen im Bereich der therapeutischen Konzentrationen keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität. Nach Anwendung von Ceftarolinosamil während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit bei der Ratte war kein Effekt auf das Geburtsgewicht oder das Wachstum der Rattenjungen festzustellen, obwohl geringfügige Veränderungen des fetalen Gewichtes und eine verzö-



gerte Ossifikation des Interparietalknochens beobachtet wurden, wenn Ceftarolinfosamil während der Organogenese angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, die Anwendung von Zinforo während der Schwangerschaft zu vermeiden, es sei denn der klinische Zustand der Frau verlangt die Behandlung mit einem Antibiotikum mit dem antibakteriellen Profil von Zinforo.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ceftarolinfosamil oder Ceftarolin in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für die Neugeborenen/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestellt oder die Behandlung unterbrochen bzw. von einer Behandlung mit Zinforo abgesehen wird.

Fertilität

Die Auswirkungen von Ceftarolinfosamil auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Ceftarolinfosamil geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es können Nebenwirkungen wie z.B. Schwindel auftreten, die möglicherweise

einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei $\geq 3\%$ der ca. 3.242 mit Zinforo in klinischen Studien behandelten Patienten auftraten, waren Diarrhö, Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Pruritus und waren im Allgemeinen von leichtem bis mäßigem Schweregrad. CDAD und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können ebenfalls auftreten.

Eine erhöhte Inzidenz des Auftretens von Ausschlag bei asiatischen Patienten (siehe unten) und eine erhöhte Inzidenz einer DAGT-Serokonversion (siehe Abschnitt 4.4) wurde in einer Studie mit erwachsenen cSSTI-Patienten beobachtet, die Zinforo 600 mg, angewendet über 120 Minuten alle 8 Stunden, erhielten.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der klinischen Studien und den Erfahrungen nach Markteinführung mit Zinforo ermittelt. Die Nebenwirkungen sind geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit. Die Häufigkeitskategorien basieren auf den folgenden Konventionen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag

Ausschlag wurde häufig beobachtet, sowohl in den gepoolten Phase-3-Studien zu cSSTI mit Anwendung von Zinforo alle 12 Stunden (600 mg angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden), als auch in der Studie zu cSSTI mit einer Anwendung alle 8 Stunden (600 mg angewendet über 120 Minuten alle 8 Stunden). Die Häufigkeit des Ausschlags betrug jedoch in einer Subgruppe von asiatischen Patienten, die Zinforo alle 8 Stunden erhielten, sehr häufig (18,5 %).

Kinder und Jugendliche

Die Bewertung zur Sicherheit bei Kindern basiert auf Sicherheitsdaten aus 2 Studien, in denen 227 pädiatrische Patienten im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren mit cSSTI oder CAP Zinforo erhielten. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei diesen 227 Kindern mit dem bei der erwachsenen Population beobachteten vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Tabelle 5 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse, basierend auf Erfahrungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			<i>Clostridium difficile</i> Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, verlängerte Prothrombinzeit (PT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verlängert, erhöhter INR (<i>International Normalised Ratio</i>)	Agranulozytose	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems		Ausschlag, Pruritus	Anaphylaxie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Überempfindlichkeit (z. B. Urtikaria, Lippen- und Gesichtsschwellung) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel			
Gefäßerkrankungen		Phlebitis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz			
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Transaminase-Werte			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhter Blutkreatinin-Wert		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Reaktionen am Infusionsort (Erythem, Phlebitis, Schmerz)			
Untersuchungen	Positiver direkter Coombs-Test (siehe Abschnitt 4.4)				

**Zinforo 600 mg Pulver
zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung**



Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Begrenzte Daten von Patienten, die höhere als die empfohlenen Zinforo-Dosierungen erhielten, zeigen ähnliche Nebenwirkungen auf, wie sie bei Patienten beobachtet wurden, die die empfohlenen Dosierungen erhielten. Eine relative Überdosierung könnte bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz auftreten. Die Behandlung einer Überdosierung sollte sich nach der üblichen medizinischen Praxis richten;

Ceftarolin kann durch Hämodialyse eliminiert werden; über einen Dialysezeitraum von 4 Stunden wurden ca. 74% der angewendeten Dosis im Dialysat wiedergefunden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Cephalosporine und Peneme, ATC-Code: J01DI02

Die aktive Wirkform nach Anwendung von Zinforo ist Ceftarolin.

Wirkmechanismus

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ceftarolin bakterizid wirkt und die Bakterienzellwand-Synthese beim Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und beim Penicillin-unempfindlichen *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) hemmen kann, was auf seine Affinität zu den modifizierten Penicillin-bindenden Proteinen (PBPs), die in diesen Erregern zu finden sind, zurückzuführen ist. Demzufolge fallen die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Ceftarolin gegen einen Teil dieser Erreger, die getestet wurden, in den empfindlichen Bereich (siehe Abschnitt zur Resistenz unten).

Resistenz

Ceftarolin ist nicht wirksam gegen Bakterienstämme der *Enterobacteriaceae*, die Extended-Spectrum-Betalactamasen (ESBLs) aus den TEM-, SHV- oder CTX-M-Familien bilden, gegen Serin-Carbapenemasen (wie KPC), Klasse-B-Metallo-Betalactamasen oder Klasse C (AmpC)-Cephalosporinasen. Erreger, die diese Enzyme exprimieren und die folglich resistent gegen Ceftarolin sind, treten je nach Land und je nach Gesundheitseinrichtungen innerhalb eines Landes mit sehr variablen Häufigkeiten auf. Wenn eine Behandlung mit Ceftarolin eingeleitet wird, bevor Ergebnisse aus Empfindlichkeitstests vorliegen, sollten lokale Informa-

tionen zum Risiko, Erreger anzutreffen, die diese Enzyme exprimieren, beachtet werden. Eine Resistenz kann auch durch bakterielle Impermeabilität oder Arzneistoff-Effluxpumpen vermittelt werden. Einer oder mehrere dieser Mechanismen können in einem einzigen Bakterien-Isolat gleichzeitig ablaufen.

Wechselwirkung mit anderen Antibiotika

In-vitro-Studien ergaben keine Hinweise auf einen Antagonismus zwischen Ceftarolin in Kombination mit anderen gebräuchlichen Antibiotika (z.B. Amikacin, Azithromycin, Aztreonam, Daptomycin, Levofloxacin, Linezolid, Meropenem, Tigecyclin und Vancomycin).

Grenzwerte zur Empfindlichkeitsprüfung

Die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) vorgeschlagenen Grenzwerte für die Empfindlichkeitsprüfung sind im Folgenden aufgelistet.

Erreger	Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (mg/l)	
	empfindlich (≤ S)	resistent (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 ¹	> 2 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> -Gruppen A, B, C, G	Anmerkung ³	Anmerkung ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5	0,5

1. Bezieht sich auf die Dosierung bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und 33 kg) mit Ceftarolin alle 12 Stunden mittels Infusion über 1 Stunde (siehe Abschnitt 4.2). Anmerkung: Es liegen keine Daten aus klinischen Studien vor bezüglich der Anwendung von Ceftarolin für die Behandlung von durch *S. aureus* verursachter CAP mit Ceftarolin-MHK > 1 mg/l.
2. Bezieht sich auf die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und 33 kg) mit Ceftarolin alle 8 Stunden mittels Infusion über 2 Stunden zur Behandlung von cSSTI (siehe Abschnitt 4.2). *S. aureus* mit Ceftarolin-MHK ≥ 4 mg/l sind selten. PK-PD-Analysen lassen vermuten, dass Ceftarolin, Erwachsenen und Jugendlichen (ab einem Alter von 12 Jahren und 33 kg) alle 8 Stunden mittels Infusion über 2 Stunden gegeben, eine durch *S. aureus* verursachte cSSTI, für die die Ceftarolin-MHK 4 mg/l beträgt, behandelbar macht.
3. Empfindlichkeit abzuleiten aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin.

Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Verhältnis

Wie bei anderen Betalactam-Antibiotika wurde gezeigt, dass der prozentuale Zeitraum des Dosierungsintervalls, in dem die minimale Hemmkonzentration (MHK) des

Erregers überschritten wird (%T > MHK), der Parameter ist, der am besten mit der Wirksamkeit von Ceftarolin korreliert.

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene

Die Wirksamkeit gegen Pathogene, die unter der jeweiligen Indikation aufgelistet sind und die *in-vitro* empfindlich gegenüber Ceftarolin waren, wurde in klinischen Studien nachgewiesen.

Komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen

Grampositive Mikroorganismen

- *Staphylococcus aureus* (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus*-Gruppe (einschließlich *S. anginosus*, *S. intermedius*, und *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gramnegative Mikroorganismen

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

Ambulant erworbene Pneumonie

Es wurden keine Fälle von ambulant erworbener Pneumonie verursacht durch MRSA in die Studien eingeschlossen. Die Wirksamkeit gegenüber den Penicillin-unempfindlichen Stämmen von *S. pneumoniae* kann durch die vorhandenen klinischen Daten nicht begründet werden.

Grampositive Mikroorganismen

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (nur Methicillinempfindliche Stämme)

Gramnegative Mikroorganismen

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

Antibakterielle Aktivität gegen andere relevante Pathogene

Die klinische Wirksamkeit gegen die folgenden Pathogene wurde bisher nicht nachgewiesen, obwohl *in-vitro*-Studien vermuten lassen, dass sie bei fehlenden erworbenen Resistenzmechanismen empfindlich gegenüber Ceftarolin sein könnten:

Anaerobe Mikroorganismen

Grampositive Mikroorganismen

- *Peptostreptococcus* spp.

Gramnegative Mikroorganismen

- *Fusobacterium* spp.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass die folgenden Spezies nicht empfindlich gegenüber Ceftarolin sind:

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zinforo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von der Geburt bis zum Alter von < 2 Monaten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl.

Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die C_{max}-Werte sowie die AUC von Ceftarolin erhöhen sich ungefähr dosisproportional bei einer Einzeldosis im Bereich von 50 bis 1000 mg. Nach mehrfachen intravenösen Infusionen von 600 mg alle 8 oder 12 Stunden bei gesunden Erwachsenen mit einer CrCL > 50 ml/min wurde keine nennenswerte Akkumulation von Ceftarolin beobachtet.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ceftarolin ist gering (ungefähr 20%), und Ceftarolin wird von den Erythrocyten nicht aufgenommen. Das mittlere Verteilungsvolumen von Ceftarolin im *steady state* betrug bei gesunden männlichen Erwachsenen nach einer intravenösen Einzeldosis von 600 mg radioaktiv markiertem Ceftarolinfosamil 20,3 l, welches vergleichbar ist mit dem Volumen der Extrazellulärflüssigkeit.

Biotransformation

Ceftarolinfosamil (Prodrug) wird im Plasma durch die Phosphatase enzymatisch in das aktive Ceftarolin umgewandelt; Konzentrationen des Prodrugs sind anfangs während der intravenösen Infusion messbar. Durch Hydrolyse des Betalactam-Ringes von Ceftarolin wird der mikrobiologisch inaktive ringoffene Metabolit, Ceftarolin M-1, gebildet. Bei gesunden Probanden beträgt (im Plasma gemessen) das Verhältnis der mittleren AUC von Ceftarolin M-1 zur mittleren AUC von Ceftarolin nach einer intravenös applizierten Einzeldosis von 600 mg Ceftarolinfosamil ungefähr 20–30%.

In gepoolten menschlichen Lebermikrosomen war der metabolische Umsatz von Ceftarolin gering; dies weist darauf hin, dass Ceftarolin nicht über CYP450-Enzyme der Leber verstoffwechselt wird.

Elimination

Ceftarolin wird hauptsächlich über die Nieren eliminiert. Die renale Ceftarolin-Clearance ist in etwa gleich oder etwas geringer als die glomeruläre Filtrationsrate in den Nieren. *In-vitro*-Transporterstudien weisen darauf hin, dass die aktive Sekretion nicht zur renalen Elimination von Ceftarolin beiträgt.

Die mittlere terminale Eliminations-Halbwertszeit von Ceftarolin beträgt bei gesunden Erwachsenen ungefähr 2,5 Stunden.

Nach der intravenösen Gabe einer Einzeldosis von 600 mg radioaktiv markiertem Ceftarolinfosamil an gesunde männliche Erwachsene wurden etwa 88% der Radioaktivität im Urin und 6% in den Faeces wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Dosisanpassungen sind erforderlich bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einer CrCL ≤ 50 ml/min (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen bei Jugendlichen mit ESRD im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von < 33 kg sowie bei Kindern mit ESRD im Alter von 2 bis < 12 Jahren zu empfehlen. Es liegen keine

hinreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen bei Kindern im Alter von < 2 Jahren mit mäßiger bis schwerwiegender Niereninsuffizienz oder ESRD zu empfehlen.

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Ceftarolin bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde nicht ermittelt. Da Ceftarolin anscheinend keinen signifikanten hepatischen Metabolismus durchläuft, ist nicht zu erwarten, dass die systemische Clearance von Ceftarolin durch Leberfunktionsstörungen signifikant beeinflusst wird. Daher wird für Patienten mit Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung empfohlen.

Ältere Patienten

Nach der intravenösen Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Ceftarolinfosamil war die Pharmakokinetik von Ceftarolin bei gesunden älteren Probanden (≥ 65 Jahre alt) und gesunden jungen erwachsenen Probanden (18–45 Jahre alt) vergleichbar. Die Erhöhung der AUC_{0-∞} um 33% bei den älteren Probanden war hauptsächlich auf altersbedingte Veränderungen der renalen Funktion zurückzuführen. Eine Dosisanpassung von Zinforo ist bei älteren Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von über 50 ml/min nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche

Dosisanpassungen sind bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis < 12 Jahren und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von < 33 kg erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zinforo bei Kindern von Geburt bis zum Alter von < 2 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Niere war das primäre Toxizitätszielorgan sowohl bei dem Affen als auch bei der Ratte. Histopathologische Befunde umfassten Pigmentablagerung sowie Entzündung des Tubulusepithels. Veränderungen der Niere waren nicht reversibel, nahmen jedoch nach einer 4-wöchigen Erholungsphase in ihrem Schweregrad ab.

In Studien mit Einzel- und Mehrfachdosen wurden bei relativ hohen Expositionen (≥ 7-faches des geschätzten C_{max}-Spiegels von 2-mal täglich 600 mg) Konvulsionen sowohl bei der Ratte als auch bei dem Affen beobachtet.

Weitere wichtige toxikologische Befunde, die bei der Ratte und dem Affen festgestellt wurden, umfassten histopathologische Veränderungen in der Blase und der Milz.

Genetische Toxizität

In einer Untersuchung zur chromosomalen Aberration zeigten Ceftarolinfosamil und Ceftarolin *in-vitro* eine klastogene Wirkung, allerdings gab es im Ames-Test, Maus-Lymphoma-Test und im Test zur unplanmäßigen DNA-Synthese keinen Hinweis auf eine mutagene Aktivität. Darüber hinaus waren *in-vivo*-Mikronucleus-Assays von Ratten und Mäusen negativ. Karzinogenitätsstudien wurden bisher nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten wurden bei Expositionen, die bis zu 5-mal so hoch waren wie die klinisch be-

obachtete, insgesamt keine unerwünschten Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die postnatale Entwicklung beobachtet. Wenn Ceftarolin während der Organogenese angewendet wurde, bei Expositionen, die unter der klinisch beobachteten lagen, traten bei der Ratte geringfügige Veränderungen des fetalen Gewichtes und eine verzögerte Ossifikation des Interparietalknochens auf. Jedoch war kein Effekt auf das Geburtsgewicht oder das Wachstum der Rattenjungens festzustellen, wenn Ceftarolinfosamil während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit angewendet wurde. Die Anwendung von Ceftarolin bei trächtigen Kaninchen führte bei Expositionen, die mit den klinisch beobachteten vergleichbar waren, zu einer erhöhten Inzidenz eines gewinkelten Zungenbeinflügels beim Fötus, eine bei Kaninchenföten häufig auftretende Skelettveränderung.

Juvenile Toxizität

Intravenöse Bolusgaben von Ceftarolinfosamil an säugende Ratten von Tag 7 bis 20 postnatal wurden gut vertragen, wobei die Expositionen im Plasma etwa 2-fach höher waren als die pädiatrischer Patienten. Zysten am Nierenkortex wurden in allen Gruppen beobachtet, einschließlich der Kontrollen an Tag 50 postnatal. Die Zysten betrafen einen kleinen Teil der Niere und traten ohne signifikante Veränderungen der Nierenfunktion oder der Urin-Parameter auf. Deshalb wurden diese Ergebnisse nicht als unerwünschtes Ereignis angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Trockenpulver: 3 Jahre

Nach Rekonstitution:

Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte unverzüglich verdünnt werden.

Nach Verdünnung:

Sobald die Infusionslösung mit einem der im Abschnitt 6.6 aufgelisteten Verdünnungsmittel zubereitet ist, sollte diese innerhalb von 6 Stunden nach Zubereitung verwendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen. Sobald die verdünnte Lösung aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss diese bei Raumtemperatur innerhalb von 6 Stunden verwendet werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung unverzüglich verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders; sie betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden

**Zinforo 600 mg Pulver
zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung**



bei 2–8 °C, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Gummistopfen (Halobutylkautschuk) und Aluminiumverschluss mit einer Flip-off-Kappe.

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und das entstandene Konzentrat daraufhin vor Anwendung unverzüglich verdünnt werden. Die rekonstituierte Lösung ist eine blassgelbe partikelfreie Lösung.

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die gebräuchlichen aseptischen Techniken zu berücksichtigen.

Das Zinforo-Pulver sollte mit 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die entstandene Lösung sollte geschüttelt werden, bevor sie in einen Infusionsbeutel oder eine Infusionsflasche überführt wird, welche entweder 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zur Injektion, 50 mg/ml (5%ige) Dextroselösung zur Injektion, 4,5 mg/ml Natriumchlorid- und 25 mg/ml Dextroselösung zur Injektion (0,45 % Natriumchlorid und 2,5 % Dextrose) oder Ringer-Laktat-Lösung enthalten. Je nach Volumenbedarf des Patienten kann für die Zubereitung der Infusion ein 250 ml-, 100 ml- oder 50 ml-Infusionsbeutel verwendet werden. Die Gesamtzeit zwischen dem Beginn der Zubereitung und der Fertigstellung der intravenösen Infusion sollte 30 Minuten nicht überschreiten.

Infusionsvolumina für Kinder und Jugendliche variieren je nach Gewicht des Kindes. Die Konzentration der Infusionslösung sollte während der Zubereitung und Anwendung 12 mg/ml Ceftriaxonsulfon nicht übersteigen.

Jede Durchstechflasche ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/785/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. August 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

10 Durchstechflaschen

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

10 Durchstechflaschen

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt