

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Ceftarolin-foamylacetat (1:1) 1 H₂O, entsprechend 600 mg Ceftarolin-foamyl.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 30 mg Ceftarolin-foamyl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung.

Blasses gelblich-weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zinforo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen (*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

Zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen und ambulant erworbener Pneumonie bei Patienten ab 18 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung 600 mg, angewendet alle 12 Stunden durch intravenöse Infusion über 60 Minuten. Die empfohlene Behandlungsdauer von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen beträgt 5 bis 14 Tage, und die empfohlene Behandlungsdauer einer ambulant erworbenen Pneumonie beträgt 5 bis 7 Tage.

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 unten angegeben angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kreatinin-Clearance ^a (ml/min)	Dosierungsschema	Häufigkeit
> 30 bis ≤ 50	400 mg intravenös (über 60 Minuten)	alle 12 Stunden
≥ 15 bis ≤ 30	300 mg intravenös (über 60 Minuten)	alle 12 Stunden
terminale Niereninsuffizienz (<i>end-stage renal disease</i> , ESRD), einschließlich Hämodialyse ^b	200 mg intravenös (über 60 Minuten)	alle 12 Stunden

^a berechnet mittels der Cockcroft-Gault-Formel

^b Ceftarolin ist hämodialysierbar. Daher sollte Zinforo am Hämodialyse-Tag nach der Hämodialyse angewendet werden

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 von Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Die Dauer der intravenösen Infusion von Zinforo beträgt bei allen Infusionsvolumina (50 ml, 100 ml oder 250 ml) 60 Minuten (siehe Abschnitt 6.6).

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 Ceftarolin-foamyl. Zinforo ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine in der Vorgeschichte. Außerdem ist es kontraindiziert bei Patienten mit plötzlicher und schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische

Reaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion jeglicher anderen Art auf Penicilline oder Carbapeneme in der Vorgeschichte, sollte Zinforo 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 Ceftarolin-foamyl 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 Ceftarolin-foamyl auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Unter diesen Umständen sollte der Abbruch der Therapie mit Ceftarolin-foamyl 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 Ceftarolin-foamyl 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 vier gepoolten zulassungsrelevanten Studien 10,7 % bei Patienten, die Ceftarolin-foamyl alle 12 Stunden (600 mg angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden) erhielten und in einer Studie 32,3 % bei Patienten, die Ceftarolin-foamyl 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 Weichgewebeerkrankungen mit Ceftarolin keine Erfahrungen vor: immunsupprimierte Patienten, Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, nekrotisierender Faszitis, perirektalem Abszess 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Das Wechselwirkungspotenzial von Ceftarolin oder Ceftarolinfosamil 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 Ceftarolinfosamil 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 Aufnahmehemmer (OCT2, OAT1 und OAT3). Deshalb sind Arzneimittelwechselwirkungen von Ceftarolin mit Arzneistoffen, die Substrate oder Inhibitoren (z.B. Probenecid) dieser Transporter sind, nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Ceftarolinfosamil bei Schwangeren liegen nicht oder

begrenzt 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 Ceftarolinfosamil 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 fötalen Gewichtes und eine verzögerte 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. Unter Berücksichtigung des Nutzens der Therapie für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt 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

Die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht. Es kann Schwindel auftreten, der möglicherweise einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gepoolte Phase-3-Studien

In vier zulassungsrelevanten klinischen Studien wurden 1305 erwachsene Patienten

mit Zinforo behandelt (600 mg angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei $\geq 3\%$ der mit Zinforo behandelten Patienten auftraten, waren Diarrhö, Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Pruritus und waren im Allgemeinen von leichtem bis mäßigem Schweregrad.

Weitere Phase-3-Studien

Eine Studie in Asien mit 381 erwachsenen CAP-Patienten, die mit Zinforo (600 mg angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden) behandelt wurden, hat gezeigt, dass das Sicherheitsprofil von Zinforo bei diesen Patienten dem ähnlich ist, welches in den gepoolten Phase-3-Studien zu cSSTI und CAP beobachtet wurde.

Es wurde eine Studie mit 506 erwachsenen cSSTI-Patienten durchgeführt (600 mg angewendet über 120 Minuten alle 8 Stunden). Die häufigsten Nebenwirkungen, die in $\geq 3\%$ der mit Zinforo behandelten Patienten auftraten, waren Übelkeit, Kopfschmerzen und Ausschlag. Das Sicherheitsprofil von Zinforo war ähnlich dem, welches zuvor in den gepoolten Phase-3-Studien beobachtet wurde mit Ausnahme der erhöhten Inzidenz des Auftretens von sowohl Ausschlag bei asiatischen Patienten (siehe unten) als auch einer DAGT-Serokonversion (siehe Abschnitt 4.4).

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

Tabelle 1 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse basierend auf klinischen Studien und Erfahrungen 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

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
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)				

asiatischen Patienten, die Zinforo alle 8 Stunden erhielten, sehr häufig (18,5 %).

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 nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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, 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 Informationen 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, Line-

zolid, 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
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> -Gruppen A, B, C, G	Anmerkung ¹	Anmerkung ¹
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5	0,5
Grenzwerte ohne Bezug zu einer Spezies ²	0,5	0,5

Anmerkungen:

- Empfindlichkeit abzuleiten aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillinen.
- Basierend auf dem PK/PD-Zielwert für gramnegative Erreger.

PK/PD-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 Weichgewebeerkrankungen

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 Methicillin-empfindliche 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:

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

Informationen aus klinischen Studien

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 Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren 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 bei gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion, angewendet über 60 Minuten alle 12 Stunden über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen, 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 Extrazellulärräumlichkeit.

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

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz ($CrCL \geq 15$ bis ≤ 50 ml/min) und ESRD (*end-stage renal disease – terminale Niereninsuffizienz*) einschließlich Patienten unter Hämodialyse sind Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Ceftarolin bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde nicht er-

mittelt. 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 $AUC_{0-\infty}$ 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zinforo bei Kindern und Jugendlichen von Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Ceftarolin war bei Männern und Frauen vergleichbar. Es ist keine Anpassung aufgrund des Geschlechts notwendig.

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 beobachtete, 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 Rattenjungen festzustellen, wenn Ceftarolininfosamil 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.

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 verwendet 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 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 und Verdünnung 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.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

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

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen mit 10 Durchstechflaschen.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH

22876 Wedel

Telefon: 0 41 03/70 80

Produktanfragen: 0800 22 88 660

Telefax: 0 41 03/708 32 93

E-Mail: azinfo@astrazeneca.com

www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt