



ซินโฟโร™

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

ซินโฟโร 600 มก. ชนิดผงสำหรับเตรียมเป็นสารละลายเข้มข้นเพื่อเตรียมเป็นน้ำยาหยดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 600 มก.

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

แต่ละขวดไวแอลบรจู ceftaroline fosamil 600 มก. เทียบเท่ากับ ceftaroline 530 มก.
สำหรับตัวยาสำคัญ ดูข้อ 6.1 รายการตัวยาสำคัญ

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ผงสำหรับเตรียมเป็นสารละลายเข้มข้นเพื่อเตรียมเป็นน้ำยาหยดเข้าหลอดเลือด ผงยามีสีขาวออกเหลือง จนถึงเหลืองอ่อน

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

ซินโฟโรใช้ในการรักษาผู้ป่วยทารกแรกเกิด ทารก เด็ก วัยรุ่น และผู้ใหญ่ จากการติดเชื้อต่อไปนี้ (ดูข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยาและข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

- การติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดซับซ้อน (complicated skin and soft tissue infections [cSSTI])
- โรคปอดอักเสบชุมชน (community-acquired pneumonia [CAP])

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

1. ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้ยานี้
2. ผู้ที่แพ้ยากุ่มเพนิซิลิน เมื่อใช้ยานี้ อาจทำให้เกิดการแพ้รุนแรงจนถึงเสียชีวิต
3. เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้ เช่น ไข้ ผื่น ตุ่มน้ำพอง มีการหลุดลอกของผิวหนัง และเยื่อต่างๆ เช่น ช่องปาก ลำคอ จมูก อวัยวะสืบพันธุ์ และเยื่อบุตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์ หรือเภสัชกร

ขนาดยาที่ใช้รักษาในผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็ก

ขนาดยาที่แนะนำสำหรับซิงโฟโรคือ 600 มก. ให้ทุก 12 ชม. โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5 ถึง 60 นาที (ขนาดยามาตรฐาน) โดยมีการปรับลดขนาดยาอย่างเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเด็ก (ดูตารางที่ 1) ระยะเวลาของการรักษาควรพิจารณาจากชนิดของการติดเชื้อที่จะรักษา ความรุนแรงของโรค และการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย

สำหรับการรักษา cSSTI ที่ได้รับการยืนยันหรือสงสัยว่าเกิดมาจาก *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ที่มี Minimum Inhibitory Concentration (MIC) ต่อ ceftaroline น้อยกว่า 2 มก./ล. ขนาดยาของซิงโฟโรคือ 600 มก. โดยให้ยาทุก 12 ชั่วโมงโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5 ถึง 60 นาที (ขนาดยามาตรฐาน) โดยมีการปรับลดขนาดยาอย่างเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเด็ก (ดูตารางที่ 1)

สำหรับการรักษา cSSTI ในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันหรือสงสัยว่าเกิดมาจาก *S. aureus* ที่มี MIC = 2 มก./ล. หรือ 4 มก./ล. ต่อ ceftaroline ขนาดยาของซิงโฟโรคือ 600 มก. โดยให้ยาทุก 8 ชั่วโมงโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 120 นาที (ขนาดยาระดับสูง) โดยมีการปรับลดขนาดยาอย่างเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเด็ก (ดูตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า Creatinine Clearance (CrCL) > 50 มล./นาที*

ข้อบ่งใช้ / ระยะเวลาการรักษาที่แนะนำ (วัน)	กลุ่มอายุ	ขนาดยา	เวลาการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ(นาที) ^a / ความถี่
ขนาดยามาตรฐาน cSSTI ^b / 5 – 14	ผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ถึง < 18 ปี ที่มีน้ำหนักตัว ≥ 33 กก.	600 มก.	5 – 60 / ทุก 12 ชั่วโมง
	วัยรุ่นที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปี ถึง < 18 ปี ที่มีน้ำหนักตัว < 33 กก.	12 มก./กก. ถึงขนาดสูงสุด 400 มก.	5 – 60 / ทุก 8 ชั่วโมง
CAP ^c / 5 – 7			

	และ เด็ก ≥ 2 ปี ถึง < 12 ปี		
	≥ 2 เดือน ถึง < 2 ปี	8 มก./กก.	5 – 60 / ทุก 8 ชั่วโมง
	แรกเกิดถึง < 2 เดือน ^d	6 มก./กก.	60 / ทุก 8 ชั่วโมง
<u>ขนาดยาระดับสูง</u>	ผู้ใหญ่	600 มก.	120 / ทุก 8 ชั่วโมง
cSSTI ^b ที่ได้รับการยืนยันหรือสงสัยว่าเกิดจากเชื้อ <i>S. aureus</i> ที่มีค่า MIC = 2 มก./ล. หรือ 4 มก./ล. ต่อ ceftaroline ^d / 5 – 14	วัยรุ่นและเด็กอายุตั้งแต่ ≥ 2 ปี ถึง < 18 ปี	12 มก./กก. ถึงขนาดสูงสุด 600 มก.	120 / ทุก 8 ชั่วโมง
	≥ 2 เดือน ถึง < 2 ปี	10 มก./กก.	120 / ทุก 8 ชั่วโมง

^a เวลาการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ 5 นาที่นั้นพิจารณาจากผลวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

^b ข้อบ่งใช้สำหรับการติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดซับซ้อน (cSSTI)

^c ข้อบ่งใช้สำหรับโรคปอดอักเสบชุมชน (CAP)

^d ขนาดยาที่แนะนำสำหรับทารกแรกเกิดและขนาดยาระดับสูงพิจารณาจากผลวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

* กำหนดโดยใช้สูตร Cockcroft-Gault สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ และใช้สูตร Schwartz (ในหน่วย มล./นาที่/1.73 ม.²) สำหรับผู้ป่วยเด็ก

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยที่มีไตบกพร่อง

ควรปรับขนาดยาเมื่อ creatinine clearance (CrCL) มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 มล./นาที่ ดังที่แสดงในตารางที่ 2 ขนาดยาแนะนำสำหรับเด็กและวัยรุ่นนั้นขึ้นอยู่กับการจัดทำแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตระยะสุดท้าย (End Stage Renal Disease [ESRD]) สามารถได้รับยาตามขนาดยาที่ระบุไว้ในตารางที่ 2 เท่านั้น

สำหรับผู้ป่วยโรค ESRD มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะแนะนำให้ปรับขนาดยาในวัยรุ่นที่มีอายุ 12 ปีถึงต่ำกว่า 18 ปีที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 33 กิโลกรัมและในเด็กที่มีอายุ 2 ปีถึง 12 ปี มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะ

แนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 2 ปีที่มีภาวะไตบกพร่องปานกลางหรือรุนแรงหรือ ESRD

ตารางที่ 2 ขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง (CrCL ≤ 50 มล./นาที)

ข้อบ่งใช้ / ระยะเวลาการรักษาที่แนะนำ (วัน)	กลุ่มอายุ	Creatinine clearance (มล./นาที) ^a	ขนาดยา	เวลาการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ(นาที) ^b / ความถี่
<u>ขนาดยามาตรฐาน</u>	ผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ถึง < 18 ปี ที่มีน้ำหนักตัว ≥ 33 กก.	> 30 ถึง ≤ 50	400 มก.	5 – 60 / ทุก 12 ชั่วโมง
		≥ 15 ถึง ≤ 30	300 มก.	
		ESRD รวมถึงการล้างไตผ่านไตเทียม ^f	200 มก.	
cSSTI ^c / 5 – 14	วัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ปี ถึง < 18 ปี ที่มีน้ำหนักตัว < 33 กก. และ เด็กอายุ ≥ 2 ปี ถึง < 12 ปี	> 30 ถึง ≤ 50	8 มก./กก. ถึงขนาดสูงสุด 300 มก.	5 – 60 / ทุก 8 ชั่วโมง
CAP ^d / 5 – 7		≥ 15 ถึง ≤ 30	6 มก./กก. ถึงขนาดสูงสุด 200 มก.	
<u>ขนาดยาระดับสูง</u>	ผู้ใหญ่	> 30 ถึง ≤ 50	400 มก.	

ข้อบ่งใช้ / ระยะเวลาการรักษาที่แนะนำ (วัน)	กลุ่มอายุ	Creatinine clearance (มล./นาที่) ^a	ขนาดยา	เวลาการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ (นาที่) ^b / ความถี่
cSSTI ^c ที่ได้รับการยืนยันหรือสงสัยว่าเกิดจากเชื้อ <i>S. aureus</i> ที่มี MIC = 2 มก./ล. หรือ 4 มก./ล. ต่อ ceftaroline ^e / 5 – 14		≥ 15 ถึง ≤ 30	300 มก.	120 / ทุก 8 ชั่วโมง
		ESRD รวมถึงการล้างไตผ่านไตเทียม ^f	200 มก.	
	วัยรุ่นและเด็กที่มีอายุตั้งแต่ ≥ 2 ปี ถึง < 18 ปี	> 30 ถึง ≤ 50	ถึงขนาดสูงสุด 400 มก.	120 / ทุก 8 ชั่วโมง
≥ 15 ถึง ≤ 30		ถึงขนาดสูงสุด 300 มก.		

^a กำหนดโดยใช้สูตร Cockcroft-Gault สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ และใช้สูตร Schwartz สำหรับผู้ป่วยเด็ก (ในหน่วย มล./นาที่/1.73 ม.²) ขนาดยาอิงจากค่า CrCL ควรตรวจติดตาม CrCL อย่างใกล้ชิด และปรับขนาดยาตามการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไป

^b เวลาการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ 5 นาทีนั้นพิจารณาจากผลวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

^c ข้อบ่งใช้สำหรับการติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดซับซ้อน (cSSTI)

^d ข้อบ่งใช้สำหรับโรคปอดอักเสบชุมชน (CAP)

^e พิจารณาจากผลวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

^f Ceftaroline เป็นยาที่สามารถกำจัดโดยการล้างไตผ่านไตเทียมได้ ดังนั้นจึงควรให้ซิโนโฟโรหลังจากการล้างไตผ่านไตเทียมในวันที่ทำการล้างไต

ผู้ป่วยที่มีตับบกพร่อง

การปรับขนาดยาไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่มีตับบกพร่อง (ดู ข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

ผู้ป่วยสูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุที่มีค่ากำจัดครีเอตินีน (CrCL) มากกว่า 50 มล./นาที (ดู ข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

การเจือจางยาและความเข้ากันของยา

ดูข้อ 6.6 ข้อแนะนำสำหรับการใช้/การจับต้องและการทิ้ง

4.3 ข้อห้ามใช้

มีความไวเกินต่อตัวยาสำคัญหรือสารประกอบอื่นใดในยานี้

มีความไวเกินต่อยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟาโรสปอริน

มีความไวเกินที่เกิดขึ้นทันทีและรุนแรง (เช่น ภูมิแพ้ anaphylactic) ต่อยาต้านแบคทีเรียกลุ่มเบต้า-แลคแตมตัวอื่นๆ (เช่น เพนนิซิลลิน หรือ คาร์บาพีแนม)

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

ปฏิกิริยาไวเกิน

เช่นเดียวกับยาต้านแบคทีเรียกลุ่มเบต้า-แลคแตมตัวอื่นๆ อาจเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาอย่างรุนแรงและบางครั้งอาจถึงแก่ชีวิตได้ (ดู ข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้และ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

มีรายงานพบอาการข้างเคียงรุนแรงทางผิวหนัง (severe cutaneous adverse reactions [SCARs]) เช่น Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้า-แลคแตม

ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเซฟาโรสปอริน เพนนิซิลลิน หรือยาต้านแบคทีเรียกลุ่มเบต้า-แลคแตม ตัวอื่นๆ อาจเกิดการแพ้ต่อ ceftaroline fosamil ได้ ก่อนเริ่มการรักษาด้วยซิโนโฟโร ควรสอบถามอย่างระมัดระวังเกี่ยวกับการแพ้ยาที่เคยมีมาก่อนต่อยาต้านแบคทีเรียกลุ่มเบต้า-แลคแตมตัวอื่นๆ ถ้าผู้ป่วยเคยเกิดการ

แพ้ยาสี้นทันทีและรุนแรง (เช่น ปฏิกิริยา anaphylactic) ต่อยาต้านแบคทีเรียกลุ่มเบต้า-แลคแตมตัวอื่นๆ ไม่ควรให้ ceftaroline fosamil (ดู ข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

ถ้าเกิดปฏิกิริยาการแพ้อย่างรุนแรงหรือ SCAR ควรหยุดให้ยาและใช้มาตรการที่เหมาะสมต่อไป

ท้องเสียที่เกิดจากเชื้อ *Clostridium difficile*

มีรายงานการเกิดอาการลำไส้อักเสบที่เกิดจากยาต้านแบคทีเรียและลำไส้อักเสบชนิด pseudomembranous กับยาต้านแบคทีเรียเกือบทุกตัว รวมทั้งซิมโฟโร และอาจมีช่วงของความรุนแรง ตั้งแต่เป็นเล็กน้อยจนถึงการคุกคามต่อชีวิต เพราะฉะนั้น จึงเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงในการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียในระหว่างให้ยาหรือหลังให้ยา ceftaroline fosamil (ดู ข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์) ในกรณีเช่นนี้ ควรพิจารณาหยุดยาซิมโฟโรและใช้มาตรการสนับสนุนใดๆ ร่วมกับการรักษา โดยเฉพาะของเชื้อ *Clostridium difficile*

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการชั่งก่อนแล้ว

เช่นเดียวกับยากกลุ่มเซฟาโรสปอรินตัวอื่นๆ การชั่งได้เกิดขึ้นในการศึกษาพิษวิทยาของ ceftaroline ที่ระดับยา 7- 25 เท่า ของ Cmax ของคน (ดู ข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยทางพรีคลินิก) ประสิทธิภาพทางการศึกษาทางคลินิกด้วย ceftaroline ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการชั่งก่อนแล้วยังมีจำกัด ดังนั้น ควรใช้ซิมโฟโรด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Direct antiglobulin test (Coombs test) seroconversion

การได้ผลบวกของการทดสอบแอนติโกลบูลินอาจเกิดขึ้นได้ในระหว่างการรักษาด้วย เซฟาโรสปอริน อุบัติการณ์ของ DAGT seroconversion ในผู้ป่วยที่ได้รับ ceftaroline fosamil เท่ากับ 11.2% ในการศึกษาระยะที่ 3 ที่นำข้อมูลมารวมกันห้าการศึกษา ซึ่งมีการให้ยาทุก 12 ชั่วโมง (ให้ยา 600 มก. เป็นเวลา 60 นาที ทุก 12 ชั่วโมง) และ 32.3% ในการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ ceftaroline fosamil ทุก 8 ชั่วโมง (ให้ยา 600 มก. เป็นเวลา 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง) ไม่มีหลักฐานการเกิดเม็ดเลือดแดงแตกและปล่อยฮีโมโกลบินออกมา (haemolysis) ในผู้ป่วยใดๆ ที่ได้รับ ceftaroline fosamil ซึ่งได้ผล positive DAGT

เชื้อที่ไม่ไวต่อยา

อาจเกิด superinfections ได้เช่นเดียวกับยาต้านแบคทีเรียอื่นๆ

cSSTI ที่เกิดจาก *S. aureus* ที่มี MIC มากกว่า 1 มก./ล. โดยใช้ ceftaroline

มีข้อมูลทางคลินิกที่จำกัดสำหรับการใช้ ceftaroline ในการรักษา cSSTI ในผู้ใหญ่ที่เกิดจาก *S. aureus* ที่มี MIC มากกว่า 1 มก./ล. โดยใช้ ceftaroline และไม่มีข้อมูลทางคลินิกในการรักษา *S. aureus* ที่มี MIC เท่ากับ 2 มก./ล. หรือ 4 มก./ล. โดยใช้ ceftaroline ดังนั้น ขนาดยาแนะนำของซินโฟโรที่ใช้ในการรักษา cSSTI ที่เกิดจาก *S. aureus* ที่มี MIC มากกว่า 1 มก./ล. โดยใช้ ceftaroline นั้นจึงขึ้นอยู่กับ การจัดทำแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์และการจำลองสถานการณ์ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

ผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 2 เดือน

ข้อมูลทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 2 เดือนมีอยู่จำกัด ดังนั้น ขนาดยาซินโฟโรที่แนะนำซึ่งแสดงในตารางที่ 1 สำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 2 เดือน อิงจากการจัดทำแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์และการจำลองสถานการณ์ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ไม่มีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยา ceftaroline กับยาอื่น ๆ

โอกาสในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ceftaroline กับยาอื่นที่ถูกเมตะบอลิซึมโดยเอนไซม์ P450 คาดว่าจะเกิดขึ้นได้น้อย เนื่องจาก ceftaroline ไม่ใช่ตัวยับยั้ง (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) หรือตัวเหนี่ยวนำ (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, หรือ CYP3A4/5) ของเอนไซม์ P450 ในหลอดทดลอง

Ceftaroline ไม่ถูกเมตะบอลิซึมโดยเอนไซม์ P450 ในหลอดทดลอง ดังนั้น การให้ตัวเหนี่ยวนำหรือตัวยับยั้ง P450 นั้น เป็นไปไม่ได้ที่จะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ ceftaroline

ในหลอดทดลอง ceftaroline ไม่ถูกเคลื่อนย้ายโดย efflux transporters P-gp หรือ BCRP ceftaroline ไม่ยับยั้ง P-gp เพราะฉะนั้นไม่คาดว่าจะมีอันตรกิริยากับ substrates เช่น ดิจ็อกซิน ceftaroline เป็นตัวยับยั้งที่อ่อนสำหรับ BCRP แต่ผลกระทบนั้นน้อยเกินไปที่จะมีผลทางคลินิก การศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า ceftaroline ไม่ใช่ทั้ง substrate หรือไม่ยับยั้ง renal uptake transporters OCT2, OAT1 และ OAT3; อันตรกิริยาระหว่างยาซึ่งยับยั้งการขับที่ไตวิธี active เช่น โพรเบเนซิด หรือกับยาซึ่งเป็น substrates ของตัว transporters เหล่านี้ไม่คาดว่าจะเกิดขึ้น

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ไม่มีข้อมูลทางคลินิกของสตรีมีครรภ์สำหรับ ceftaroline การศึกษาในสัตว์ด้วย ceftaroline ไม่ได้แสดงอันตรายใดๆ ที่จะเกิดขึ้นอันเกี่ยวข้องกับการสืบพันธุ์ การตั้งครรภ์ การคลอดหรือหลังคลอด (ดู ข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยทางพรีคลินิก) ซินโฟโรไม่ควรใช้ในระหว่างตั้งครรภ์นอกจากจำเป็นจริงๆ และต่อเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับเหนือกว่าโอกาสของความเสียหาย

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่เป็นที่ทราบว่าจะถูกขับออกมาในน้ำนมคนได้หรือไม่ แต่เพราะว่ายากกลุ่มเบต้า-แลคตามหลายๆตัวถูกขับออกมาในน้ำนมได้ ดังนั้น สตรีระหว่างให้นมบุตร ควรได้รับซินโฟโรต่อเมื่อมีข้อบ่งชี้แน่ชัด การหยุดให้นมบุตรเป็นสิ่งที่แนะนำ

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ไม่มีการศึกษาถึงผลต่อความสามารถในการขับขี่และการทำงานกับเครื่องจักร

อาจมีผลไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นซึ่งอาจมีผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร (ดูหัวข้อ 4.8)

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

การศึกษาเฟส 3 ที่นำข้อมูลมารวมกัน

การศึกษาเฟส 3 ใน 4 การศึกษา (2 การศึกษาทำใน cSSTI และอีก 2 การศึกษาทำใน CAP) รวมผู้ป่วยผู้ใหญ่ 1305 คนได้รับการรักษาด้วย ceftaroline fosamil (600 มก. ให้นยาเป็นเวลา 60 นาทีทุก 12 ชม.)

อุบัติการณ์ของการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างฉุกเฉินในการศึกษารวมเฟส 3 ใน cSSTI และใน CAP คล้ายคลึงกันในกลุ่มที่ได้รับ ceftaroline และกลุ่มเปรียบเทียบ (45.7% เทียบกับ 46.7% ตามลำดับ) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดเกิดขึ้นในผู้ป่วย $\geq 3\%$ ที่ได้รับการรักษาด้วย ceftaroline ได้แก่ ท้องเสีย ปวดศีรษะ อาเจียน และผื่นคัน โดยทั่วไปมีความรุนแรงน้อยหรือปานกลาง

การศึกษาเฟส 3 เพิ่มเติม

การศึกษา (Asia CAP) ในเอเชียในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 381 รายที่เป็น CAP ซึ่งได้รับการรักษาด้วย ceftaroline fosamil (ให้นยา 600 มก. เป็นเวลา 60 นาที ทุก 12 ชั่วโมง) ได้แสดงให้เห็นว่าข้อมูลความปลอดภัยของ ceftaroline ในผู้ป่วยเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยที่ได้สังเกตพบในการศึกษา cSSTI และ CAP เฟส 3 ที่นำข้อมูลมารวมกัน

การศึกษา (COVERS) ได้ดำเนินการในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 506 รายที่เป็น cSSTI ซึ่งได้รับการรักษาด้วย ceftaroline fosamil (ให้ยา 600 มก. เป็นเวลา 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง) ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับ 3% ที่ได้รับการรักษาด้วย ceftaroline fosamil คือ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ และผื่น ข้อมูลความปลอดภัยของ ceftaroline มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยที่ได้สังเกตพบในการศึกษาเฟส 3 ที่นำข้อมูลมารวมกันซึ่งได้ดำเนินการศึกษามาก่อนหน้านี้ โดยมีข้อยกเว้นที่พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นสูงกว่าในผู้ป่วยชาวเอเชีย (ดูข้อมูลด้านล่าง) และมีอุบัติการณ์ของการเกิด DAGT seroconversion สูงกว่าเช่นกัน (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

การประเมินความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กนั้นพิจารณาจากข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษา 2 โครงการ ซึ่งมีผู้ป่วย 227 รายที่มีอายุ 2 เดือนถึง 17 ปีที่เป็น cSSTI หรือ CAP เข้าร่วมการศึกษาโดยได้รับการรักษาด้วย ceftaroline fosamil โดยรวมแล้ว ข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วย 227 รายเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยที่ได้สังเกตพบในประชากรที่เป็นผู้ใหญ่

นอกจากนี้ การประเมินความปลอดภัยในทารกแรกเกิดและทารก (อายุตั้งแต่แรกเกิดถึงน้อยกว่า 2 เดือน) นั้น พิจารณาจากข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษา 2 โครงการ ซึ่งผู้ป่วย 11 รายที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดระยะหลังที่ได้รับ ceftaroline fosamil ที่ขนาด 4 หรือ 6 มก./กก. ด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 60 นาที ทุก 8 ชั่วโมง (q8h) และผู้ป่วย 23 รายที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียที่สงสัยหรือที่ได้รับการยืนยันซึ่งได้รับ ceftaroline fosamil ครั้งเดียวที่ขนาด 8 มก./กก. ด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 60 นาที โดยรวมแล้ว เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานในการศึกษาเหล่านี้สอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยของ ceftaroline fosamil ที่ทราบอยู่แล้ว

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ตรวจพบในระหว่างทำการศึกษา ceftaroline fosamil ทางคลินิก และหลังจากที่วางจำหน่ายในท้องตลาด

ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์จากยาที่จำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายและหมวดความถี่ CIOMS โดยเรียงจากมากไปหาน้อยตามความร้ายแรงทางการแพทย์หรือความสำคัญทางคลินิกในแต่ละหมวดความถี่และระบบอวัยวะของร่างกาย

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อย มาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบน้อย มาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่สามารถ ประเมินได้ จากข้อมูลที่ มีอยู่)
การติดเชื้อและ การติดเชื้อปรสิิต			ลำไส้ใหญ่อักเสบที่ เกิดจากเชื้อ <i>Clostridium difficile</i>			
ความผิดปกติ ของระบบเลือด และน้ำเหลือง			โลหิตจาง ภาวะ เกล็ดเลือดต่ำกว่า ปกติ ภาวะเม็ดเลือด ขาวต่ำ	ภาวะที่มี เม็ดเลือด ขาวชนิด อีโอซิโนฟิล เพิ่มขึ้น จำนวนมาก ในกระแส เลือด (Eosino philia)		ภาวะแกรนูโล ไซต์น้อย ภาวะเม็ด เลือดขาวนิว โทรฟิลต่ำ
ความผิดปกติ ของระบบ ภูมิคุ้มกัน			ภาวะภูมิไวเกิน/ การแพ้แบบ anaphylaxis			
ความผิดปกติใน ระบบประสาท		ปวดศีรษะ มีนงง	อาการทางสมอง* (encephalopathy)			
ความผิดปกติใน หลอดเลือด		หลอดเลือด ดำอักเสบ				

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อย มาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบน้อย มาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่สามารถ ประเมินได้ จากข้อมูลที่ มีอยู่)
ความผิดปกติใน ระบบทางเดิน หายใจ ทรวงอก และเมดิแอส ติไน้ม						โรคปอดอีโอ ซิโนฟิล* (Eosinophilic pneumonia)
ความผิดปกติใน ระบบทางเดิน อาหาร		ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง				
ความผิดปกติ ของตับและ ทางเดินน้ำดี		Transami nases เพิ่มขึ้น				
ความผิดปกติ ของผิวหนังและ หนังกำพืด		ผื่น อาการคัน	ลมพิษ			
ความผิดปกติ ของไตและ ทางเดินปัสสาวะ			ค่า creatinine ใน เลือดเพิ่มขึ้น			

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อย มาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบน้อย มาก $< 1/10,000$	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่สามารถ ประเมินได้ จากข้อมูลที่ มีอยู่)
ความผิดปกติ ทั่วไปและสภาพ ของบริเวณที่ฉีด ยา		ปฏิกิริยา บริเวณที่ หยดยาเข้า หลอดเลือด ดำ (erythema หลอดเลือด ดำอักเสบ อาการปวด) ไข้				
การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	ผลการ ตรวจ Coombs Direct เป็นบวก		ค่า international normalized ratio เพิ่มขึ้น ระยะเวลา prothrombin ยาวนานขึ้น			

* ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา (ADR) ที่พบหลังวางจำหน่าย

คำอธิบายของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

ผื่น

ได้สังเกตพบผื่นในกรณีที่พบบ่อยในการศึกษาเฟส 3 ที่ทำการศึกษาใน cSSTI ที่นำข้อมูลมารวมกัน โดยได้มีการให้ ceftaroline fosamil ทุก 12 ชั่วโมง (ให้ยา 600 มก. เป็นเวลา 60 นาที ทุก 12 ชั่วโมง) และการศึกษา COVERS ที่ทำการศึกษาใน cSSTI โดยมีการให้ยาทุก 8 ชั่วโมง (ให้ยา 600 มก. เป็นเวลา 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง) อย่างไรก็ตาม ความถี่ของการเกิดผื่นในกลุ่มการศึกษาย่อยในผู้ป่วยชาวเอเชียที่ได้รับ ceftaroline fosamil ทุก 8 ชั่วโมง (การศึกษา COVERS) นั้นพบได้บ่อยมาก (18.5%)

กลุ่มอาการ Kounis syndrome

มีรายงานกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับอาการแพ้ (กลุ่มอาการ Kounis) ในยาปฏิชีวนะเบต้าแลคแตมอื่น ๆ

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

การได้รับยา ceftaroline fosamil เกินขนาดนั้นเป็นไปได้ยาก ข้อมูลอันจำกัดในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา ceftaroline fosamil เกินกว่าขนาดแนะนำ แสดงให้เห็นถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่คล้ายกับที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดแนะนำ การรักษาในสภาวะการณ์เช่นนี้ควรปฏิบัติตามหลักทางการแพทย์ของแต่ละท้องถิ่น

ผู้ป่วยที่มีไตบกพร่อง

การได้รับยาเกินขนาดสัมพัทธ์อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง พบผลสืบเนื่องทางระบบประสาท รวมถึงอาการทางสมอง ในกรณีนี้ผู้ป่วยที่มีการให้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มเบต้าแลคแตม (รวมถึงยาปฏิชีวนะในกลุ่มเซฟาโลสปอริน) ที่มีการทำงานของไตบกพร่องโดยไม่มีการลดขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

Ceftaroline สามารถกำจัดได้โดยการล้างไต ในระหว่างช่วงที่ทำการล้างไตเป็นระยะเวลา 4 ชั่วโมง พบว่ามียาประมาณ 74% ของขนาดยาที่ให้ในน้ำยาล้างไต

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

Ceftaroline เป็นเซฟาโรสปอรินที่ออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียได้ทั้งชนิดกรัมบวกและกรัมลบ การศึกษาในหลอดทดลองได้แสดงให้เห็นว่า ceftaroline เป็นยาฆ่าแบคทีเรีย (bactericidal) เนื่องจากไปยับยั้งการสร้างผนังเซลล์โดยการจับกับ penicillin binding proteins (PBPs) ceftaroline ยังออกฤทธิ์ต่อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อเมธิซิลลิน (MRSA) และ *Streptococcus pneumoniae* ที่ไม่ไวต่อเพนนิซิลลิน (PNSP) เนื่องจากมีความชอบจับ (affinity) สูงต่อ altered PBPs ที่สังเกพบในเชื้อเหล่านี้ ความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

เช่นเดียวกับยาต้านแบคทีเรียกลุ่มเบต้า-แลคแตมอื่น ๆ percent time ที่อยู่เหนือค่าของความเข้มข้นที่น้อยที่สุดที่จะยับยั้งเชื้อได้ (MIC) ของอวัยวะที่ติดเชื้ในช่วงเวลาห่างของการให้ยา (dosing interval) ($\%T > MIC$) แสดงให้เห็นว่ามีความสัมพันธ์ที่ดีที่สุดกับฤทธิ์การฆ่าเชื้อสำหรับ ceftaroline

กลไกการดื้อยา

Ceftaroline ไม่ออกฤทธิ์ต่อสายพันธุ์ของ *Enterobacterales* ที่ผลิต extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) จาก TEM, SHV หรือ CTX-M families, serine carbapenemases (เช่น KPC), class B metallo-beta-lactamases หรือ class C (AmpC cephalosporinases) การดื้อยาอาจเกิดจาก bacteria impermeability หรือกลไก drug efflux pump หนึ่งในกลไกเหล่านี้หรือมากกว่าหนึ่งกลไกอาจเกิดร่วมกันในแบคทีเรียตัวเดียวกัน

การดื้อยาข้ามสายพันธุ์

ไม่เหมือนเซฟาโรสปอรินตัวอื่นๆ ceftaroline ออกฤทธิ์ต่อ MRSA และ PNSP เป็นส่วนใหญ่ เนื่องจากความสามารถในการจับกับ altered PBPs ในเชื้อเหล่านี้ซึ่งมักทำให้ไม่ไวต่อบีตา-แลคแตมตัวอื่นๆ

อันตรกิริยากับยาต้านแบคทีเรียตัวอื่น ๆ

การศึกษาในหลอดทดลอง ไม่ได้แสดงให้เห็นการต้านฤทธิ์ระหว่าง ceftaroline ที่ให้ร่วมกับยาต้านแบคทีเรียอื่นๆ ที่ใช้ทั่วไป (เช่น amikacin, azithromycin, aztreonam, daptomycin, levofloxacin, linezolid, meropenem, tigecycline และ vancomycin)

การทดสอบความไวต่อยา

สาเหตุที่ก่อให้เกิดการดื้อยาอาจแตกต่างกันตามสภาพทางภูมิศาสตร์และเวลาสำหรับสายพันธุ์ที่ถูกคัดเลือก ข้อมูลของแต่ละท้องถิ่นเกี่ยวกับการดื้อยาเป็นสิ่งจำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อจะต้องรักษาการติดเชื้อชนิดรุนแรง ถ้าจำเป็นควรขอคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญเมื่อสาเหตุที่ก่อให้เกิดการดื้อยาของท้องถิ่นทำให้การใช้นั้นเกิดปัญหา

ความไวต่อ ceftaroline ของเชื้อที่แยกได้ทางคลินิกควรทำการหาโดยวิธีมาตรฐาน การแปลผลการทดสอบที่ได้รับควรกระทำตามแนวทางของโรคติดเชื้อท้องถิ่นและจุลชีววิทยาทางคลินิก

ประสิทธิผลทางคลินิกต่อเชื้อเฉพาะ

การศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลต่อเชื้อดังรายการข้างล่างภายใต้ข้อบ่งชี้ว่ามีความไวต่อ ceftaroline ในหลอดทดลอง

การติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดซับซ้อน (complicated)

เชื้อแกรมบวก

- *Staphylococcus aureus* (รวมทั้งสายพันธุ์ที่ดื้อต่อเมธิซิลลิน (MRSA))
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* (รวมทั้ง *S. anginosus*, *S. intermedius*, และ *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

เชื้อแกรมลบ

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

โรคปอดอักเสบชุมชน (Community-acquired pneumonia)

เชื้อแกรมบวก

- *Streptococcus pneumoniae* (รวมทั้งกรณีที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดร่วมด้วย)
- *Staphylococcus aureus* (เฉพาะสายพันธุ์ที่ไวต่อเมธิซิลลินเท่านั้น)

เชื้อแกรมลบ

- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*

- *Klebsiella pneumoniae*

ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียต่อเชื้อก่อโรคอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

ประสิทธิผลทางคลินิกยังไม่ได้กระทำขึ้นต่อเชื้อก่อโรคต่อไปนี้ แม้ว่าการศึกษาในหลอดทดลองจะแสดงให้เห็นว่าเชื้อเหล่านี้มีความไวต่อ ceftaroline โดยไม่มีการเกิดกลไกของการดื้อยา

เชื้อชนิด Anaerobic Gram-positive

Peptostreptococcus species

เชื้อชนิด Anaerobic Gram-negative

Fusobacterium species

ประสิทธิผลและความปลอดภัยทางคลินิก

การติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดซับซ้อน (complicated)

ผู้ป่วยผู้ใหญ่จำนวน 1396 รายซึ่งมีหลักฐานว่ามีการติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดซับซ้อน ได้เข้าร่วมใน 2 การศึกษาที่เหมือนกันคือทำแบบสุ่ม หลายศูนย์ หลายประเทศ แบบ double-blind (CANVAS 1 และ CANVAS 2) เปรียบเทียบ ceftaroline fosamil (600 มก. ให้ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 60 นาที ทุก 12 ชม.) กับ vancomycin + aztreonam (1 กรัมแวนโคไมซินให้ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 60 นาที ตามด้วยแอสทรีโอแนม ให้ทางหลอดเลือดดำนาน 60 นาที ทุก 12 ชม.) ผู้ป่วยที่มี cellulitis ชนิดรุนแรงและเป็นบริเวณกว้าง เป็นฝีขนาดใหญ่ มีแผลติดเชื้อ (จากการผ่าตัดหรืออุบัติเหตุ) แผลลงสัตว์ กัดต่อย แผลไฟไหม้ หรือแผลกัดเซาะ หรือมีการติดเชื้อใดๆ บริเวณส่วนล่างของขาในผู้ป่วยไม่ว่าเคยเป็นเบาหวานมาก่อนหรือมีโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดส่วนปลาย มีสิทธิ์เข้าร่วมในโครงการการศึกษานี้ ระยะเวลาการรักษาคือ 5 ถึง 21 วัน ประชากรกลุ่ม modified intent-to-treat (MITT) ได้รวมผู้ป่วยทั้งหมดผู้ได้รับขนาดใดๆ ของยาที่ศึกษาตามกลุ่มการรักษาที่สุ่มแล้ว

ประชากรที่สามารถนำมาประเมินผลทางคลินิก (CE) ได้รวมผู้ป่วยใน MITT โดยที่มีคุณสมบัติเพียงพอตรงตามโปรโตคอล

จุดยุติปฐมภูมิทางประสิทธิผลคือการตอบสนองทางคลินิกที่การตรวจจุดทดสอบการรักษา (Test of cure-TOC) ในกลุ่มประชากรของผู้ป่วย CE และ MITT ตามตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 4 Clinical cure rates ที่จุด TOC จาก 2 การศึกษาเฟส 3 ใน cSSTI หลังได้รับการรักษา 5 ถึง 21 วัน

Ceftaroline	Vancomycin/Aztreonam	ความแตกต่างของการ
-------------	----------------------	-------------------

	n/N(%)	n/N(%)	รักษา (2-sided 95% CI)
CANVAS 1 (N=702)			
CE	288/316 (91.1)	280/300(93.3)	-2.2 (-6.6, 2.1)
MITT	304/351 (86.6)	297/347(85.6)	1.0 (-4.2, 6.2)
CANVAS 2 (N=694)			
CE	271/294 (92.2)	269/292 (92.1)	0.1 (-4.4, 4.5)
MITT	291/342 (85.1)	289/338 (85.5)	-0.4 (-5.8, 5.0)

อัตราการรักษาทางคลินิกที่ TOC โดยเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยที่สามารถประเมินผลทางจุลชีววิทยาได้แสดงดังตารางข้างล่างนี้

ตารางที่ 5 Clinical cure rates จากเชื้อที่ทำให้เกิดโรคในผู้ป่วย cSSTI ที่ประเมินผลทางจุลชีววิทยา (ข้อมูลจาก 2 การศึกษาเฟส 3 มารวมกัน)

ชนิดของเชื้อ	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)
<u>เชื้อกรัมบวก</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93.1)	336/356 (94.4)
MSSA (สายพันธุ์ที่ไวต่อเมธิซิลลิน)	212/228 (93.0)	225/238 (94.5)
MRSA (สายพันธุ์ที่ดื้อต่อเมธิซิลลิน)	142/152 (93.4)	115/122 (94.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	56/56 (100.0)	56/58 (96.6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21/22 (95.5)	18/18 (100.0)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	13/13 (100.0)	15/16 (93.8)
<i>Streptococcus anginosus group</i> ^a	12/13 (92.3)	15/16 (93.8)
<u>เชื้อกรัมลบ</u>		
<i>Escherichia coli</i>	20/21 (95.2)	19/21 (90.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17/18 (94.4)	13/14 (92.9)
<i>Morganella morganii</i>	11/12 (91.7)	5/6 (83.3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10/12 (83.3)	6/6 (100.0)

^a รวมเชื้อ *S. anginosus*, *S. intermedius* และ *S. constellatus*

การติดเชื้อทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดซับซ้อนที่มีการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกายหรือโรค
 พื้นเดิมที่เกิดร่วมกัน (การศึกษา COVERS)

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น cSSTI รวมทั้งหมด 772 รายซึ่งมีหลักฐานของการอักเสบทั่วร่างกาย และ/หรือมีโรค
 พื้นเดิมที่เกิดร่วมกันได้ลงทะเบียนเข้าร่วมในการศึกษาแบบสุ่ม หลายศูนย์ที่ปกปิดข้อมูลสองทาง
 (การศึกษา COVERS) ที่เปรียบเทียบ ceftaroline fosamil (ให้ยา 600 มก. ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา
 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง) กับ vancomycin ที่ให้ร่วมกับ aztreonam กลุ่มประชากร MITT นั้นนับรวม
 ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาวิชัยที่ปริมาณยาใดๆ ตามกลุ่มการรักษาที่ถูกสุ่ม ผู้ป่วยมีขนาดของร่องรอยของ
 โรคโดยเฉลี่ย 400 ซม.² โดยผู้ป่วย 40% เป็น SIRS และผู้ป่วย 61% มี CRP ที่เพิ่มสูงขึ้น (>50 มก./ล.)
 ระยะเวลาการรักษาอยู่ที่ 5 ถึง 14 วัน กลุ่มประชากร CE นั้นนับรวมผู้ป่วยในประชากร MITT ที่ได้รับ
 การรักษาที่เพียงพอตามโครงสร้างของการศึกษานี้ จุดยุติปฐมภูมิคือ อัตราการรักษาหายทางคลินิกที่จุด
 TOC ในทั้งกลุ่มประชากร MITT และกลุ่มประชากร CE

ตารางที่ 6 Clinical cure rates ที่ TOC ในการศึกษา COVERS หลังได้รับการรักษา 5 ถึง 14 วัน

	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)	ความแตกต่าง ของการรักษา (2-sided 95% CI)
CE	<u>342/395 (86.6)</u>	<u>180/211 (85.3)</u>	<u>1.3 (-4.3, 7.5)</u>
MITT	<u>396/506 (78.3)</u>	<u>202/255 (79.2)</u>	<u>-1.0 (-6.9, 5.4)</u>

Clinical cure rates ที่ TOC ที่จำแนกตามเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินผลทางจุลชีววิทยาได้ แสดงไว้ดังตารางด้านล่างนี้

ตารางที่ 7 Clinical cure rates ที่จำแนกตามเชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินผลทางจุลชีววิทยาได้ที่เป็น cSSTI (ข้อมูลจากการศึกษา COVERS)

ชนิดของเชื้อ	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)
<u>เชื้อกรัมบวก</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	109/119 (91.6)	61/71 (85.9)
MSSA (สายพันธุ์ที่ไวต่อเมธิซิลลิน)	88/94 (93.6)	49/57 (86.0)
MRSA (สายพันธุ์ที่ดื้อต่อเมธิซิลลิน)	21/25 (84.0)	12/15 (80.0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14/15 (93.3)	7/7 (100)
<i>Streptococcus anginosus</i> group ^a	16/18 (88.9)	4/4 (100)
<u>เชื้อกรัมลบ</u>		
<i>Escherichia coli</i>	11/12 (91.7)	9/10 (90.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5/7 (71.4)	3/4 (75.0)

^a รวมเชื้อ *S. anginosus*, *S. intermedius*, และ *S. constellatus*

การศึกษาในเด็ก

การศึกษา cSSTI ในเด็กเป็นการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มคู่ขนาน โดยมีกลุ่มควบคุมเป็นยาออกฤทธิ์ที่ดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 2 เดือนถึงต่ำกว่า 18 ปี

เด็กทั้งหมด 163 คนที่มีอายุตั้งแต่ 2 เดือนถึงต่ำกว่า 18 ปีที่เป็น cSSTI ได้ลงทะเบียนเข้าร่วมในการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มคู่ขนาน โดยมีกลุ่มควบคุมเป็นยาออกฤทธิ์ที่มีหลายศูนย์และดำเนินการในหลายประเทศเพื่อเปรียบเทียบ ceftaroline fosamil กับ vancomycin หรือ cefazolin (โดยมีทางเลือกที่จะใช้ร่วมกับหรือไม่ใช้ร่วมกับ aztreonam สำหรับยาแต่ละชนิด) ระยะเวลาการรักษาอยู่ระหว่าง 5 ถึง

14 วัน ทั้งนี้ได้อนุญาตให้เปลี่ยนไปใช้การรักษาโดยยาชนิดรับประทานนั้นคือ cephalexin, clindamycin หรือ linezolid หลังจากวันที่ 3 ของการศึกษา ประชากร MITT รวมผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาวิจัยในปริมาณใด ๆ ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น cSSTI ซึ่งได้รับการยืนยัน

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือ เพื่อประเมินความปลอดภัยและความสามารถในการทนต่อยา ceftaroline fosamil การศึกษานี้ไม่ได้ดำเนินการเพื่อทำการวิเคราะห์ประสิทธิผลโดยอนุมานเชิงเปรียบเทียบ (comparative inferential efficacy analysis) และไม่มีภาวะบ่งชี้เชิงประสิทธิผลเป็นจุดยุติหลัก

อัตราการรักษาหายทางคลินิกที่จุดการทดสอบการรักษาหาย (8 ถึง 15 วันหลังจากสิ้นสุดการรักษา) ในประชากร MITT อยู่ที่ร้อยละ 94.4 (101/107) สำหรับ ceftaroline fosamil และร้อยละ 86.5 (45/52) สำหรับยาที่ใช้เป็นตัวเปรียบเทียบ โดยมีความแตกต่างของการรักษาที่ 7.9 (95% CI -1.2, 20.2)

โรคปอดอักเสบชุมชน (Community-acquired pneumonia)

ผู้ใหญ่จำนวน 1240 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CAP ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมใน 2 การศึกษาแบบสุ่ม ทำในหลายศูนย์ หลายประเทศ แบบ double-blind (FOCUS 1 และ FOCUS 2) เปรียบเทียบ ceftaroline fosamil (600 มก. ให้ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 60 นาทีทุก 12 ชม.) กับ Ceftriaxone (1 กรัมให้ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาทีทุก 24 ชม.) 2 การศึกษานี้เหมือนกันทุกประการยกเว้นเพียงข้อเดียว คือ ในการศึกษา FOCUS 1 ทั้ง 2 กลุ่มการรักษาได้รับยาจำนวน 2 ขนาดของ clarithromycin (500 มก. ทุก 12 ชม.) เพื่อเป็นการรักษาเสริมเริ่มต้นในวันแรก ไม่มีการให้ยาเสริมกลุ่ม macrolide ในการศึกษา FOCUS 2 ผู้ป่วยที่มีรอยหรือปื้นฝ้าเกิดขึ้นใหม่หรือกำเริบขึ้นในภาพรังสีปอด (pulmonary infiltrate(s)) จากการถ่ายภาพรังสีทรวงอกโดยมีสัญญาณและอาการทางคลินิกสอดคล้องกับ CAP โดยมีความจำเป็นต้องอยู่โรงพยาบาลและให้การรักษาทางหลอดเลือดดำได้รับการคัดเลือกเข้าในการศึกษา ระยะเวลาการรักษาคือ 5 ถึง 7 วัน ประสิทธิภาพของประชากรกลุ่ม modified intent-to-treat (MITTE) ได้รวมผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับขนาดใด ๆ ของยาที่ศึกษาตามกลุ่มการรักษาที่สุ่มแล้ว และอยู่ใน PORT ความเสี่ยง Class III หรือ IV ประชากรที่สามารถนำมาประเมินผลทางคลินิก (CE) ได้รวมผู้ป่วยใน MITTE โดยที่มีคุณสมบัติเพียงพอดตรงตามโปรโตคอล

จุดยุติปฐมภูมิคืออัตราตอบสนอง ณ จุดที่ทดสอบการรักษา (TOC) ในประชากรรวมกันของกลุ่ม CE และ MITTE ตามตารางข้างล่างนี้

ตารางที่ 8 Clinical cure rates ที่ TOC จาก 2 การศึกษาเฟส 3 หลังจากได้รับการรักษา 5 ถึง 7 วัน

	Ceftaroline n/N (%)	Ceftriaxone n/N (%)	ความแตกต่างของการรักษา (2-sided 95% CI)
FOCUS 1 (N=613)			
CE	194/224 (86.6)	183/234 (78.2)	8.4 (1.4, 15.4)
MITTE	244/291 (83.8)	233/300 (77.7)	6.2 (-0.2, 12.6)
FOCUS 2 (N=627)			
CE	193/235 (82.1)	166/215 (77.2)	4.9 (-2.5, 12.5)
MITTE	235/289 (81.3)	206/273 (75.5)	5.9 (-1.0, 12.7)

อัตราการรักษาหายที่ TOC โดยเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินผลทางจุลชีววิทยาได้แสดงดังตารางข้างล่างนี้

ตารางที่ 9 Clinical cure rates เชื้อที่ทำให้เกิดโรคในผู้ป่วยด้วยโรค CAP ที่ได้รับการประเมินผลทางจุลชีววิทยา (ข้อมูลจาก 2 การศึกษาเฟส 3 ที่นำมารวมกัน)

ชนิดของเชื้อ	Ceftaroline n/N (%)	Ceftriaxone n/N (%)
<u>เชื้อกรัมบวก</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	54/63 (85.7)	41/59 (69.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> (สายพันธุ์ที่ไวต่อเมธิซิลลินเท่านั้น)	18/25 (72.0)	14/25 (56.0)
<u>เชื้อกรัมลบ</u>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	15/18 (83.3)	17/20 (85.0)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	16/16 (100.0)	15/17 (88.2)
<i>Escherichia coli</i>	10/12 (83.3)	9/12 (75.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13/13 (100.0)	10/12 (83.3)

การศึกษา Asia CAP

ผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CAP รวมทั้งหมด 771 รายได้ลงทะเบียนเข้าร่วมในการศึกษาแบบสุ่มหลายศูนย์ ปกปิดสองทางในเอเชียเพื่อเปรียบเทียบการรักษาด้วย ceftaroline fosamil (ให้ยา 600 มก. ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 60 นาที ทุก 12 ชั่วโมง) กับ ceftriaxone (ให้ยา 2 ก. ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 30 นาที ทุก 24 ชั่วโมง) ระยะเวลาการรักษาอยู่ที่ 5 ถึง 7 วัน วัตถุประสงค์หลักคือ เพื่อกำหนดความไม่ด้อยกว่าในอัตราการรักษาหายทางคลินิกของการรักษาด้วย ceftaroline เมื่อเทียบกับ

อัตราการรักษาหายทางคลินิกของ ceftriaxone ที่การเข้าเยี่ยม TOC ในกลุ่มประชากร CE ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรค CAP ซึ่งเข้าพักรักษาในโรงพยาบาล (ขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่น 95% สำหรับความแตกต่างในอัตราการตอบสนอง [ceftaroline – ceftriaxone] สูงกว่า -10%)

พบความไม่ด้อยกว่าของ ceftaroline ขนาด 600 มก. เมื่อเทียบกับ ceftriaxone ขนาด 2 ก. ทั้งในกลุ่มประชากร CE และกลุ่มประชากร MITT (ตารางที่ 10 และ 11) นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาจากหลักเกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้า (ขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่น 95% สำหรับความแตกต่างในอัตราการตอบสนองสูงกว่า 0%) พบความเหนือกว่าของ ceftaroline ขนาด 600 มก. เมื่อเทียบกับ ceftriaxone ขนาด 2 ก. ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มี PORT Risk Class III/IV CAP ในเอเชีย

ตารางที่ 10 การตอบสนองทางคลินิกที่ TOC – ความไม่ด้อยกว่า (กลุ่มประชากร CE)

การตอบสนองทางคลินิก	จำนวน (%) ผู้ป่วย			
	Ceftaroline (N=247)	Ceftriaxone (N=231)	ความแตกต่าง	95% CI สำหรับความแตกต่าง
การรักษาหายทางคลินิก	208 (84.2)	170 (73.6)	10.6	(3.3, 18.0)
การรักษาไม่ได้ผลทางคลินิก	39 (15.8)	61 (26.4)		

ตารางที่ 11 การตอบสนองทางคลินิกที่ TOC (กลุ่มประชากร MITT)

ประชากร	การตอบสนองทางคลินิก	Ceftaroline n (%)	Ceftriaxone n (%)	ความแตกต่าง	95% CI สำหรับความแตกต่าง
MITT	จำนวน	366	366		
	การรักษาหายทางคลินิก	293 (80.1)	244 (66.7)	13.4	(7.0, 19.7)

ตารางที่ 11 การตอบสนองทางคลินิกที่ TOC (กลุ่มประชากร MITT)

ประชากร	การตอบสนองทางคลินิก	Ceftaroline n (%)	Ceftriaxone n (%)	ความแตกต่าง	95% CI สำหรับความแตกต่าง
	การรักษาไม่ ได้ผลทางคลินิก	50 (13.7)	89 (24.3)		
	ไม่สามารถ กำหนดได้	23 (6.3)	33 (9.0)		

ตารางที่ 12 Clinical cure rates จำแนกตามเชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินทางจุลชีววิทยาได้ที่เป็น CAP (ข้อมูลจากการศึกษา Asia CAP)

ชนิดของเชื้อ	Ceftaroline n/N (%)	Ceftriaxone n/N (%)
<u>เชื้อกรัมบวก</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/22 (86.4)	13/15 (86.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (สายพันธุ์ที่ไวต่อ เมธิซิลลินเท่านั้น)	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)
<u>เชื้อกรัมลบ</u>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	9/10 (90.0)	6/7 (85.7)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0/0	4/6 (66.7)
<i>Escherichia coli</i>	3/3 (100.0)	5/6 (83.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11/14 (78.6)	12/16 (75.0)

การศึกษาในเด็ก

การศึกษาในเด็กที่เป็น CAP นั้นเป็นการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มคู่ขนานที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาออกฤทธิ์ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 2 เดือนถึงต่ำกว่า 18 ปี

เด็กทั้งหมด 161 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CAP ได้ลงทะเบียนเข้าร่วมในการศึกษาแบบสุ่ม ที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาออกฤทธิ์ หลายศูนย์ที่ดำเนินการในหลายประเทศเพื่อเปรียบเทียบ ceftaroline fosamil กับ ceftriaxone ผู้ป่วยที่เพิ่งพบว่าเป็น pulmonary infiltrate(s) ใหม่หรือผู้ป่วยที่เป็น pulmonary infiltrate(s) ระยะลุกลามซึ่งเห็นได้ในภาพถ่ายรังสีทรวงอกและจากอาการแสดงและอาการที่สอดคล้องกับอาการของ CAP รวมไปถึงอาการไอ อัตราหายใจเร็ว การมีเสมหะ การร้องคราง เจ็บหน้าอก ตัวเขียว หรือการหายใจลำบากเพิ่มขึ้นที่เกิดขึ้นเฉียบพลันหรือแยลง โดยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลและรับการรักษาโดยการหยดยาทางหลอดเลือดดำได้ลงทะเบียนเข้าร่วมในการศึกษานี้ ระยะเวลาการรักษาอยู่ที่ระหว่าง 5 ถึง 14 วัน ทั้งนี้ได้อนุญาตให้เปลี่ยนไปเป็นการรักษาด้วยยาชนิดรับประทานนั้นคือ amoxicillin clavulanate หลังจากวันที่ 3 ของการศึกษา ประชากร MITT ได้รวมผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้เข้ารับการรักษาทันทีซึ่งได้รับยาวิจัยในปริมาณใด ๆ ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CAP ที่ได้รับการยืนยันแล้ว

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้คือ เพื่อประเมินความปลอดภัยและความสามารถในการทนต่อยา ceftaroline fosamil การศึกษานี้ไม่ได้ดำเนินการเพื่อทำการวิเคราะห์ประสิทธิผลโดยอนุมานเชิงเปรียบเทียบ (comparative inferential efficacy analysis) และไม่มีภาระบัพจุดยุติเชิงประสิทธิผลเป็นจุดยุติหลัก

อัตราการรักษาหายทางคลินิกที่จุดการทดสอบการรักษาหาย (8 ถึง 15 วันหลังจากที่ได้รับยาวิจัยครั้งสุดท้าย) ในประชากร MITT อยู่ที่ร้อยละ 87.9 (94/107) สำหรับ ceftaroline fosamil และร้อยละ 88.9 (32/36) สำหรับยาที่ใช้เป็นตัวเปรียบเทียบโดยมีความแตกต่างของการรักษาอยู่ที่ -1.0 (95% CI – 11.5, 14.1)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

C_{max} และ AUC ของ ceftaroline เพิ่มขึ้นโดยประมาณเป็นสัดส่วนกับขนาดยาโดยอยู่ในช่วงขนาดยา 50 ถึง 1000 มก. ให้ครั้งเดียว ไม่มีการสะสมของยาสังเกตพบตามหลังการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำหลายครั้งในขนาด 600 มก. ทุก 8 หรือ 12 ชม. ในผู้ใหญ่สุขภาพดีที่มีการทำงานของไตปกติ

ปริมาณยาทั้งหมดที่ร่างกายได้รับ (AUC) ค่าครึ่งชีวิต ($T_{1/2}$) และการกำจัดยา ceftaroline หลังจากให้ยา ceftaroline fosamil 600 มก. ในปริมาตร 50 มล. แก่อาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีทุก 8 ชั่วโมง เป็น

เวลา 5 วันโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ มีความใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาเป็นเวลา 5 นาที และ 60 นาที และค่า T_{max} ของ ceftaroline อยู่ที่ประมาณ 5 นาทีหลังสิ้นสุดการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำไม่ว่าจะได้รับยาเป็นเวลา 5 นาทีหรือ 60 นาทีก็ตาม ค่า C_{max} เฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของ ceftaroline คือ 32.5 (4.82) มก./ล. เมื่อหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ 5 นาที (n=11) และ 17.4 (3.87) มก./ล. เมื่อหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ 60 นาที (n=12)

การกระจาย

Ceftaroline จับกับพลาสมาโปรตีนได้ต่ำ (ประมาณ 20%) และ ceftaroline ไม่กระจายตัวเข้าในเม็ดเลือดแดง ค่ามัธยฐานของปริมาตรการกระจายที่ steady state ของ ceftaroline ในผู้ใหญ่เพศชายสุขภาพดี หลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว 600 มก. โดยให้ ceftaroline fosamil ที่ติดฉลากรังสี มีค่าเท่ากับ 20.3 ลิตร คล้ายคลึงกับปริมาตรของของเหลวนอกเซลล์ (extracellular fluid)

เมตะบอลิซึม

Ceftaroline fosamil (prodrug) ถูกเปลี่ยนเป็น ceftaroline ซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์ในพลาสมาโดยเอนไซม์ฟอสฟาเทส และความเข้มข้นของ prodrug สามารถวัดได้ในพลาสมาเริ่มแรกในระหว่างการหยดยา การเกิด hydrolysis ของ beta-lactam ring ของ ceftaroline ทำให้เกิด ceftaroline M-1 ซึ่งเป็น open-ring metabolite ที่ไม่ออกฤทธิ์ อัตราส่วนค่าเฉลี่ยของพลาสมา ceftaroline M-1 ต่อ ceftaroline AUC หลังจากให้ ceftaroline 600 มก. หยดยาในอาสาสมัครสุขภาพดีมีค่าประมาณ 20 -30%

ในไมโครโซมของตับของคนที่น่ามารวมกัน พบ metabolic turnover ต่ำสำหรับ ceftaroline แสดงว่า ceftaroline ไม่ถูกเมตะบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP450 ของตับ

การขับถ่าย

Ceftaroline ถูกกำจัดโดยไตเป็นหลัก การกำจัด ceftaroline ของไตประมาณได้เท่าๆ กับหรือต่ำกว่าอัตราการกรองของ glomerulus เล็กน้อย และในการศึกษาการขนส่งในหลอดทดลอง พบว่าการขับออกวิธี active ไม่ได้มีส่วนต่อการกำจัด ceftaroline ของไต

ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาขั้นสุดท้ายของ ceftaroline ในผู้ใหญ่สุขภาพดีมีค่าประมาณ 2.5 ชม.

ภายหลังการให้ยา ceftaroline fosamil ที่ติดฉลากรังสีทางหลอดเลือดดำ 600 มก. ครั้งเดียว ในผู้ใหญ่เพศชายสุขภาพดี ตรวจพบสารกัมมันตรังสีในปัสสาวะประมาณ 88% และ 6% พบในอุจจาระ

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยที่มีไตบกพร่อง

จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ใหญ่ วัยรุ่น และเด็กที่มีค่า CrCL น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 มล./นาที (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

ไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะแนะนำการปรับขนาดยาสำหรับวัยรุ่น (ESRD) ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีถึงต่ำกว่า 18 ปีที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 33 กิโลกรัมและในเด็ก (ESRD) ที่มีอายุตั้งแต่ 2 ปีถึงน้อยกว่า 12 ปี รวมทั้งในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปีที่มีไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรงหรือ ESRD

ผู้ป่วยที่มีตับบกพร่อง

เภสัชจลนศาสตร์ของ ceftaroline ในผู้ป่วยที่มีตับบกพร่องยังไม่ได้ทำการศึกษา เนื่องจาก ceftaroline ไม่พบว่ามีฤทธิ์เมแทบอลิซึมอย่างมีนัยสำคัญที่ตับ การกำจัดยาทางกระแสเลือดของ ceftaroline ไม่คาดว่าจะมีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญจากตับบกพร่อง เพราะฉะนั้น ไม่มีการแนะนำการปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีตับบกพร่อง

ผู้ป่วยสูงอายุ

ภายหลังการให้ยา ceftaroline fosamil ทางหลอดเลือดดำ 600 มก. ครั้งเดียว เภสัชจลนศาสตร์ของ ceftaroline คล้ายคลึงกันระหว่างอาสาสมัครสูงอายุสุขภาพดี (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) และอาสาสมัครหนุ่มสาวสุขภาพดี (อายุ 18-45 ปี) ค่า AUC_{0-∞} เพิ่มขึ้น 33% ในผู้สูงอายุเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตอันเนื่องมาจากอายุเป็นหลัก การปรับขนาดของ ceftaroline ไม่จำเป็นในผู้ป่วยสูงอายุที่มีค่าการกำจัดครีเอตินีน มากกว่า 50 มล./นาที

ผู้ป่วยเด็ก

จำเป็นต้องปรับขนาดยาในทารกแรกเกิด ทารก เด็ก และวัยรุ่น ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 33 กิโลกรัม (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

เพศ

เภสัชจลนศาสตร์ของ ceftaroline คล้ายคลึงกันในระหว่างเพศหญิงและเพศชาย ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามเพศ

เชื้อชาติ

เชื้อชาติถูกประเมินในฐานะของตัวแปรร่วมในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากรจากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทางคลินิก ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในเภสัชจลนศาสตร์ของ ceftaroline ในคนผิวขาว ฮิสแปนิก คนดำ ชาวเอเชีย หรืออาสาสมัครอื่นๆ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามเชื้อชาติ

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ไตเป็นอวัยวะเป้าหมายหลักของความเป็นพิษทั้งในลิงและหนูแรท พบพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อไตได้แก่ pigment deposition และการอักเสบของ tubular epithelium ความเปลี่ยนแปลงของไตไม่อาจกลับคืนเป็นปกติได้แต่จะลดความรุนแรงลงหลังจากระยะฟื้นฟู 4 สัปดาห์

สังเกตพบการชักที่ขนาดยาค่อนข้างสูงในระหว่างการศึกษารักษาให้ยาครั้งเดียวและให้ยาหลายครั้งในหนูแรท และลิง (≥ 7 เท่าของระดับ C_{max} ที่คาดคะเนจากขนาดยา 600 มก. วันละ 2 ครั้ง)

พบความเป็นพิษที่สำคัญอื่นๆในหนูแรท และลิง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อในกระเพาะปัสสาวะและม้าม

ความเป็นพิษต่อยีน

Ceftaroline fosamil และ ceftaroline เป็น clastogenic ใน chromosomal aberration assay ในหลอดทดลอง อย่างไรก็ตามไม่มีหลักฐานว่ามีฤทธิ์ mutagenic ในการวิเคราะห์ Ames, mouse lymphoma และ unscheduled DNA synthesis ยิ่งกว่านั้น ในการวิเคราะห์ ไมโครนิวเคลียสในสิ่งมีชีวิตในหนูแรท และหนู mouse ได้ผลเป็นลบ ไม่ได้ทำการศึกษาก่อนมะเร็ง

ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์

การศึกษาเรื่องการสืบพันธุ์ในกระต่ายที่ตั้งท้องได้ผลว่ามีการเพิ่มของอุบัติการณ์ของตัวอ่อนของการเกิด angulated hyoid alae ซึ่งเป็นความผิดปกติทางกระดูกที่พบบ่อยในตัวอ่อนของกระต่าย โดยได้รับยาคล้ายกับ 600 มก. วันละ 2 ครั้งในคน ในหนูแรท ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ต่อพัฒนาการของตัวอ่อน การเป็นหมัน หรือพัฒนาการหลังคลอด

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

L- Arginine

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ยาตัวนี้ห้ามผสมกับยาตัวอื่น ๆ นอกจากที่ระบุไว้ใน ข้อ 6.6 คำแนะนำสำหรับการใช้ การจับต้อง และการทิ้ง

6.3 อายุของยา

ผงยา: 3 ปี

หลังจากผสมแล้ว:

ยาในขวดไวแอลที่ผสมแล้วควรใช้ในทันที

หลังจากเจือจางแล้ว:

เมื่อเตรียมน้ำยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำด้วยตัวทำให้เจือจางแล้วตาม ข้อ 6.6 คำแนะนำในการใช้/ การจับต้องและการทิ้ง ยานี้ควรใช้ภายใน 6 ชม. หลังการเตรียม ความคงตัวของเคมีและกายภาพในระหว่างใช้ ได้แสดงให้เห็นว่าน้ำยาสามารถคงตัวได้ถึง 12 ชม. ที่อุณหภูมิ 2-8°C เมื่อนำยาออกจากตู้เย็นมายังอุณหภูมิห้อง น้ำยาที่ได้เจือจางแล้วต้องใช้ภายใน 6 ชม.

ในแง่จุลชีววิทยา น้ำยาควรใช้ทันทียกเว้นการผสมและการทำให้เจือจางนั้นได้เกิดขึ้นในสภาวะปลอดเชื้อและควบคุมได้ ถ้าไม่ใช้ทันที ระยะเวลาการเก็บรักษาและสภาวะการเก็บก่อนนำมาใช้เป็นความรับผิดชอบของผู้ใช้

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C

เก็บในหีบห่อดั้งเดิมเพื่อป้องกันแสง

สำหรับสภาวะการเก็บรักษาน้ำยาที่ผสมและเจือจางแล้ว ดูข้อ 6.3 อายุของยา

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ขวดแก้วไวแอล (Type 1) ขนาด 20 มล. ปิดด้วยจุกยาง (halobutyl) และมีอะลูมิเนียมซีลและฝาตั้งออกได้

ผลิตภัณฑ์ยาจำหน่ายในขนาดบรรจุ 10 ไวแอล

6.6 คำแนะนำในการใช้/การจับต้องและการทิ้ง

ผงยาต้องผสมกับน้ำสำหรับยาฉีดและน้ำยาผสมที่ได้ต้องเจือจางทันทีก่อนใช้ น้ำยาที่ผสมได้เป็นน้ำยาสีเหลืองขี้ดและปราศจากอนุภาคใดๆ

ควรนำเทคนิคปราศจากเชื้อมาตรฐานมาใช้สำหรับการเตรียมน้ำยาและการให้ยา

ผงยาชนิดโพรควรผสมด้วยน้ำปราศจากเชื้อสำหรับยาฉีดปริมาณ 20 มล. น้ำยาที่จัดเตรียมแล้วควรเขย่าก่อนที่จะถ่ายเทไปยังถุงหรือขวดสำหรับหยดยา ซึ่งมีตัวทำลายอย่างหนึ่งอย่างใดในรายการต่อไปนี้

- น้ำเกลือ 9 มก./มล. (0.9%) สำหรับฉีด
- น้ำยาเด็กซ์โทรส 50 มก./มล. (5%) สำหรับฉีด
- น้ำเกลือ 4.5 มก./มล. และน้ำยาเด็กซ์โทรส 25 มก./มล. สำหรับฉีด (น้ำเกลือ 0.45% และน้ำยาเด็กซ์โทรส 2.5%)
- Lactated Ringer's solution

ตามปกติ ถุงสำหรับหยดยาเข้าหลอดเลือดขนาด 250, 100 หรือ 50 มล. สามารถถูกใช้เพื่อเตรียมการหยดยา เวลาทั้งหมดที่ใช้ในช่วงผสมยาและเสร็จสิ้นการเตรียมน้ำยาสำหรับหยดไม่ควรเกิน 30 นาที

1 มล. ของน้ำยาที่ผสมได้ประกอบด้วย ceftaroline fosamil 30 มก.

ปริมาณยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วยเด็กจะแตกต่างกันไปตามน้ำหนักของเด็ก ความเข้มข้นของน้ำยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำในระหว่างการเตรียมยาและการให้ยาไม่ควรเกิน 12 มก./มล. สำหรับ ceftaroline fosamil

สำหรับสภาวะการเก็บรักษาของน้ำยาที่ผสมและน้ำยาที่เจือจางแล้ว ดูข้อ 6.3 อายุของยา

แต่ละขวดไวแอลสำหรับใช้เพียงครั้งเดียว

ยาที่เหลือใช้หรือวัสดุที่เหลือใช้ใดๆ ควรนำไปทิ้งตามข้อกำหนดของแต่ละท้องถิ่น

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 49/60 (NC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

22 มิถุนายน 2560

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

23 พฤศจิกายน 2566



ZINFORO™

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

'ZINFORO' 600 mg powder for concentrate for solution for infusion, IV, 600 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains ceftaroline fosamil 600 mg equivalent to ceftaroline 530 mg.

For excipients, see section 6.1 List of excipients

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion. A pale yellowish-white to light yellow powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Zinforo is indicated in neonates, infants, children, adolescents and adults patients with the following infections (see sections 4.4 Special warnings and precautions for use and 5.1 Pharmacodynamic properties):

- Complicated skin and soft tissue infections (cSSTI)
- Community-acquired pneumonia (CAP)

Warnings (based on the Ministry of Public Health Announcement)

1. Do not use in patients who have had an allergic reaction to this drug.
2. When this drug is used by patients allergic to penicillins, it may cause a severe life-threatening allergic reaction.
3. When this drug is used, if the following symptoms occur, such as fever, rash, blisters, skin peeling and inflammation of the various membranes, such as the mouth, throat, nose, reproductive organs and conjunctiva, discontinue the drug and consult your doctor or pharmacist.

4.2 Posology and method of administration

Dosage in adults and paediatric patients

The recommended dosage of Zinforo is 600 mg administered every 12 hours by intravenous infusion over 5 to 60 minutes (standard dose), with appropriate reductions for paediatric patients (see Table 1). The duration of treatment should be guided by the type of infection to be treated, its severity, and the patient's clinical response.

For the treatment of cSSTI confirmed or suspected to be caused by *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) with a Minimum Inhibitory Concentration (MIC) < 2 mg/L to ceftaroline, the dose of Zinforo is 600 mg administered every 12 hours by intravenous infusion over 5 to 60 minutes (standard dose), with appropriate reductions for paediatric patients (see Table 1).

For the treatment of patients with cSSTI confirmed or suspected to be caused by *S. aureus* with an MIC = 2 mg/L or 4 mg/L to ceftaroline, the dose of Zinforo is 600 mg administered every 8 hours by intravenous infusion over 120 minutes (high dose), with appropriate reductions for paediatric patients (see Table 1).

Table 1 Dosage in patients with Creatinine Clearance (CrCL) > 50 mL/min*

Indications / Recommended duration of treatment (days)	Age group	Posology	Infusion time (minutes) ^a / Frequency
Standard dose cSSTI ^b / 5 – 14	Adults and adolescents aged from 12 to < 18 years with bodyweight \geq 33 kg	600 mg	5 – 60 / every 12 hours
	Adolescents aged from 12 years to < 18 years bodyweight < 33 kg and children	12 mg/kg to a maximum of 400 mg	5 – 60 / every 8 hours

	\geq 2 years to < 12 years		
	\geq 2 months to < 2 years	8 mg/kg	5 – 60 / every 8 hours
	Birth to < 2 months ^d	6 mg/kg	60 / every 8 hours
<u>High dose</u> cSSTI ^b confirmed or suspected to be caused by <i>S. aureus</i> with an MIC = 2 mg/L or 4 mg/L to ceftaroline ^d / 5 – 14	Adults	600 mg	120 / every 8 hours
	Adolescents and children aged from \geq 2 years to < 18 years	12 mg/kg to a maximum of 600 mg	120 / every 8 hours
	\geq 2 months to < 2 years	10 mg/kg	120 / every 8 hours

^a The 5 minute infusion time is based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses.

^b Complicated skin and soft tissue infections (cSSTI) indication.

^c Community-acquired pneumonia (CAP) indication.

^d Neonatal and high dose recommendations are based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses.
See sections 4.4 Special warnings and precautions for use and 5.1 Pharmacodynamic properties.

^{*} Calculated using the Cockcroft-Gault formula for adults and Schwartz formula (in mL/min/1.73 m²) for paediatric patients.

Special populations

Patients with renal impairment

The dose should be adjusted when creatinine clearance (CrCL) is \leq 50 mL/min as shown in Table 2. Dose recommendations for children and adolescents are based on PK modelling. End Stage Renal Disease (ESRD) patients can only be dosed as in Table 2.

For ESRD there is insufficient information to recommend dosage adjustments in adolescents aged from 12 to < 18 years with bodyweight < 33 kg and in children aged from 2 to 12 years. There is insufficient information to recommend dosage adjustments in paediatric patients < 2 years with moderate or severe renal impairment or ESRD.

Table 2 Dosage in patients with renal impairment (CrCL \leq 50 mL/min)

Indications / Recommended duration of treatment (days)	Age group	Creatinine clearance (mL/min) ^a	Posology	Infusion time (minutes) ^b / Frequency
<u>Standard dose</u> cSSTI ^c / 5 – 14	Adults and adolescents aged from 12 to < 18 years with bodyweight \geq 33 kg	> 30 to \leq 50	400 mg	5 – 60 / every 12 hours
		\geq 15 to \leq 30	300 mg	
		ESRD, including haemodialysis ^f	200 mg	
	CAP ^d / 5 – 7	Adolescents aged from 12 years to < 18 years bodyweight < 33 kg and children \geq 2 years to < 12 years	> 30 to \leq 50	8 mg/kg to a maximum of 300 mg
\geq 15 to \leq 30			6 mg/kg to a maximum of 200 mg	
<u>High dose</u> cSSTI ^c confirmed or suspected to be caused by <i>S. aureus</i> with an MIC = 2 mg/L or 4 mg/L to ceftaroline ^e / 5 – 14	Adults	> 30 to \leq 50	400 mg	120 / every 8 hours
		\geq 15 to \leq 30	300 mg	
		ESRD, including haemodialysis ^f	200 mg	
	Adolescents and children aged from	> 30 to \leq 50	10 mg/kg to a maximum of 400 mg	120 / every 8 hours

Indications / Recommended duration of treatment (days)	Age group	Creatinine clearance (mL/min) ^a	Posology	Infusion time (minutes) ^b / Frequency
	≥ 2 years to < 18 years	≥ 15 to ≤ 30	8 mg/kg to a maximum of 300 mg	

^a Calculated using the Cockcroft-Gault formula for adults and Schwartz formula for paediatric patients (in mL/min/1.73 m²). Dose is based on CrCL. CrCL should be closely monitored and the dose adjusted according to changing renal function.

^b The 5 minute infusion time is based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses.

^c Complicated skin and soft tissue infections (cSSTI) indication.

^d Community-acquired pneumonia (CAP) indication.

^e Based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses. See sections 4.4 Special warnings and precautions for use and 5.1 Pharmacodynamic properties.

^f Ceftaroline is haemodialyzable; thus Zinforo should be administered after haemodialysis on haemodialysis days.

Patients with hepatic impairment

No dosage adjustment is considered necessary in patients with hepatic impairment (see section 5.2 Pharmacokinetic properties).

Elderly patients

No dosage adjustment is required for the elderly with creatinine clearance (CrCL) values >50 mL/min (see section 5.2 Pharmacokinetic properties).

Reconstitution and compatibility

See section 6.6 Instructions for use, handling and disposal

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of its excipients.

Hypersensitivity to the cephalosporin class of antibacterials.

Immediate and severe hypersensitivity (e.g., anaphylactic reaction) to any other type of beta-lactam antibacterial agent (e.g., penicillins or carbapenems).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity reactions

As with all beta-lactam antibacterials, serious and occasionally fatal hypersensitivity reactions are possible (see sections 4.3 Contraindications and 4.8 Undesirable effects).

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), such as Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) have been reported in patients taking beta-lactam antibiotics.

Patients who have a history of hypersensitivity to cephalosporins, penicillins or other beta-lactam antibacterials may also be hypersensitive to ceftaroline fosamil. Before initiating therapy with Zinforo, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to beta-lactam antibacterials. If a patient developed an immediate and severe hypersensitivity (e.g., anaphylactic reaction) previously to any type of beta-lactam antibacterial, ceftaroline fosamil should not be administered (see section 4.3 Contraindications).

If a severe allergic reaction or SCAR occurs, the medicinal product should be discontinued and appropriate measures taken.

***Clostridium difficile*-associated diarrhoea**

Antibacterial-associated colitis and pseudomembranous colitis have been reported with nearly all anti-bacterial agents, including Zinforo, and may range in severity from mild to life threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of ceftaroline fosamil (see section 4.8 Undesirable effects). In such circumstance, the discontinuation of therapy with Zinforo and the use of supportive measures together with the administration of specific treatment for *Clostridium difficile* should be considered.

Patients with pre-existing seizure disorder

As with other cephalosporins, seizures have occurred in ceftaroline toxicology studies at 7-25 times human C_{max} levels (see section 5.3 Preclinical safety data). Clinical study experience with ceftaroline in patients with pre-existing seizure disorders is limited. Therefore, Zinforo should be used with caution in this patient population.

Direct antiglobulin test (Coombs test) seroconversion

The development of a positive direct antiglobulin test (DAGT) may occur during treatment with cephalosporins. The incidence of DAGT seroconversion in patients receiving ceftaroline fosamil was 11.2% in the five pooled Phase 3 studies with administration every 12 hours (600 mg administered over 60 minutes every 12 hours) and 32.3% in a study in patients receiving ceftaroline fosamil every 8 hours (600 mg administered over 120 minutes every 8 hours). There was no evidence of haemolysis in any patient receiving ceftaroline fosamil who developed a positive DAGT.

Non-susceptible organisms

Superinfections may occur as with other antibacterial agents.

cSSTI caused by *S. aureus* with an MIC > 1 mg/L to ceftaroline

There are limited clinical data for ceftaroline in treating cSSTI in adults caused by *S. aureus* with an MIC > 1 mg/L to ceftaroline and there are no clinical data for treating *S. aureus* with an MIC = 2 mg/L or 4 mg/L to ceftaroline. Therefore, the recommended dosages of Zinforo to treat cSSTI caused by *S. aureus* with an MIC > 1 mg/L to ceftaroline are based on pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and simulation (see section 4.2 Posology and method of administration).

Paediatric patients < 2 months of age

There are limited clinical data in patients less than 2 months of age. Therefore the recommended dosage of Zinforo shown in Table 1 for paediatric patients < 2 months of age is based on pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and simulation (see section 4.2 Posology and method of administration).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinical drug-drug interaction studies have been conducted with ceftaroline.

The interaction potential of ceftaroline on drugs metabolised by P450 enzymes is expected to be low, since ceftaroline is not an inhibitor (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4) nor an inducer (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A4/5) of P450 enzymes *in vitro*.

Ceftaroline is not metabolised by P450 enzymes *in vitro*, so co-administered P450 inducers or inhibitors are unlikely to influence the pharmacokinetics of ceftaroline.

In vitro, ceftaroline is not transported by efflux transporters P-gp or BCRP. Ceftaroline does not inhibit P-gp, therefore an interaction with substrates, such as digoxin, is not expected. Ceftaroline is a weak inhibitor of BCRP, but the effect is too small to be clinically relevant. *In vitro* studies demonstrated that ceftaroline is not a substrate of, nor did it inhibit the renal uptake transporters OCT2, OAT1, and OAT3; drug-drug interactions with drugs that inhibit active renal secretion (e.g., probenecid) or with drugs that are substrates of these transporters would therefore not be expected.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

No clinical data on pregnancies are available for ceftaroline. Animal studies with ceftaroline fosamil do not indicate harmful effects with respect to fertility, pregnancy, parturition or postnatal development (see section 5.3 Preclinical Safety data). Zinfofo should not be used during pregnancy unless clearly necessary and only if the potential benefit outweighs the possible risk.

Lactation

It is not known whether ceftaroline is excreted in human milk, but because many beta-lactams are excreted in breast milk, women who are breast-feeding should be treated with Zinfofo only if clearly indicated. Interruption of breast-feeding is recommended.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

Undesirable effects may occur which may have an effect on ability to drive and use machines (see section 4.8 Undesirable Effects).

4.8 Undesirable effects

Pooled Phase III studies

Four phase 3 clinical trials (two in cSSTI and two in CAP) included 1305 adult patients treated with ceftaroline fosamil (600 mg administered over 60 minutes every 12 hours).

The incidences of treatment emergent adverse events in the pooled Phase 3 cSSTI and CAP studies were similar in ceftaroline and comparator groups (45.7% versus 46.7%, respectively). The most common adverse reactions occurring in $\geq 3\%$ of patients treated with ceftaroline were diarrhoea, headache, nausea, and pruritus, and were generally mild or moderate in severity.

Additional Phase III studies

A study (Asia CAP) in Asia of 381 adult patients with CAP treated with ceftaroline fosamil (600 mg administered over 60 minutes every 12 hours) demonstrated that the safety profile of ceftaroline in these patients was similar to that observed in the pooled Phase 3 cSSTI and CAP studies.

A study (COVERS) was conducted of 506 adult patients with cSSTI treated with ceftaroline fosamil (600 mg administered over 120 minutes every 8 hours). The most common adverse reactions occurring in $\geq 3\%$ of patients treated with ceftaroline fosamil were nausea, headache, and rash. The safety profile of ceftaroline was similar to that observed in previous pooled Phase III studies with the exception of both a greater incidence of rash in Asian patients (see below) and a greater incidence of DAGT seroconversion (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

The safety assessment in paediatric patients is based on the safety data from 2 trials in which 227 patients aged from 2 months to 17 years with cSSTI or CAP received ceftaroline fosamil. Overall, the safety profile in these 227 patients was similar to that observed in the adult population.

In addition, the safety assessment in neonates and infants (age range from birth to less than 2 months) is based on the safety data from 2 trials in which 11 patients with late-onset sepsis received ceftaroline fosamil at 4 or 6 mg/kg as a 60 minute infusion every 8 hours (q8h) and 23 patients with a suspected or confirmed bacterial infection received only a single dose of ceftaroline fosamil at 8 mg/kg as a 60 minute infusion. Overall, the adverse events reported in these studies were consistent with the known safety profile for ceftaroline fosamil.

The following adverse reactions have been identified during clinical trials and post marketing experience with ceftaroline fosamil.

ADRs by SOC and CIOMS frequency category listed in order of decreasing medical seriousness or clinical importance within each frequency category and SOC

System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1,000	Very Rare <1/10,000	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
Infections and infestations			<i>Clostridium difficile</i> colitis			
Blood and lymphatic system disorders			Anaemia, Thrombocytopenia, Leucopenia	Eosinophilia		Agranulocytosis, Neutropenia
Immune system disorders			Hypersensitivity/ anaphylaxis			
Nervous system disorders		Headache, Dizziness	Encephalopathy*			
Vascular disorders		Phlebitis				
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						Eosinophilic pneumonia*
Gastrointestinal disorders		Diarrhoea, Nausea, Vomiting, Abdominal pain				

System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1,000	Very Rare <1/10,000	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
Hepatobiliary disorders		Increased transaminases				
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, Pruritus	Urticaria			
Renal and urinary disorders			Blood creatinine increased			
General disorders and administration site conditions		Infusion site reactions (erythema, phlebitis, pain), Pyrexia				
Investigations	Coombs Direct Test Positive		International normalized ratio increased, Prothrombin time prolonged			

* Adverse Drug Reaction (ADR) identified post marketing.

Description of selected adverse reactions

Rash

Rash was observed at a common frequency in the pooled Phase III studies in cSSTI with administration of ceftaroline fosamil every 12 hours (600 mg administered over 60 minutes every 12 hours) and the COVERS study in cSSTI with administration every 8 hours (600 mg administered over 120 minutes every 8 hours). However, the frequency of rash in the subgroup of Asian patients receiving ceftaroline fosamil every 8 hours (COVERS) was very common (18.5%).

Kounis syndrome

Acute coronary syndrome associated with an allergic reaction (Kounis syndrome) has been reported with other beta-lactam antibiotics.

4.9 Overdose

Intentional overdosing of ceftaroline fosamil is unlikely. Limited data in patients receiving higher than recommended ceftaroline fosamil dosages show similar adverse reactions as observed in the patients receiving recommended dosages. Treatment under such circumstances should follow local standard medical practice.

Patients with renal impairment

Relative overdosing could occur in patients with moderate to severe renal impairment. Neurological sequelae, including encephalopathy, have been noted in cases where beta-lactam antibiotics (including cephalosporins) have been given to patients with impaired renal function without reducing the dose (see section 4.2 Posology and method of administration).

Ceftaroline can be removed by haemodialysis; over a 4-hour dialysis session, approximately 74% of a given dose was recovered in the dialysate.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Mechanism of action

Ceftaroline is a cephalosporin with activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *In-vitro* studies have shown that ceftaroline is bactericidal, due to inhibition of bacterial cell wall synthesis by binding to penicillin binding proteins (PBPs). Ceftaroline is also active against

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) due to its high affinity for the altered PBPs found in these organisms.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

As with other beta-lactam antimicrobial agents, the percent time above the minimum inhibitory concentration (MIC) of the infecting organism over the dosing interval (%T > MIC) has been shown to best correlate with the antimicrobial activities for ceftaroline.

Mechanisms of resistance

Ceftaroline is not active against strains of *Enterobacterales* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) from the TEM, SHV or CTX-M families, serine carbapenemases (such as KPC), class B metallo-beta-lactamases or class C (AmpC cephalosporinases). Resistance may also be mediated by bacterial impermeability or drug efflux pump mechanisms. One or more of these mechanisms may co-exist in the same bacterium.

Cross-resistance

Unlike other cephalosporins, ceftaroline is active against most MRSA and PNSP due to its ability to bind to the altered PBPs in these organisms that commonly confer insusceptibility to other beta-lactam agents.

Interaction with other antibacterial agents

In vitro studies have not demonstrated any antagonism between ceftaroline in combination with other commonly used antibacterial agents (e.g., amikacin, azithromycin, aztreonam, daptomycin, levofloxacin, linezolid, meropenem, tigecycline, and vancomycin).

Susceptibility testing

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species. Local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent is questionable.

The susceptibility to ceftaroline of a given clinical isolate should be determined by standard methods. Interpretations of test results should be made in accordance with local infectious diseases and clinical microbiology guidelines.

Clinical efficacy against specific pathogens

Efficacy has been demonstrated in clinical studies against pathogens listed under each indication that were susceptible to ceftaroline *in vitro*.

Complicated skin and soft tissue infections

Gram-positive organisms

- *Staphylococcus aureus* (including methicillin-resistant strains)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* (includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Gram-negative organisms

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

Community-acquired pneumonia

Gram-positive organisms

- *Streptococcus pneumoniae* (including cases with concurrent bacteraemia)
- *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible strains only)

Gram-negative organisms

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

Antibacterial activity against other relevant pathogens

Clinical efficacy has not been established against the following pathogens although *in vitro* studies suggest that they would be susceptible to ceftaroline in the absence of acquired mechanisms of resistance.

Anaerobic Gram-positive organisms

Peptostreptococcus species

Anaerobic Gram-negative organisms

Fusobacterium species

Clinical efficacy and safety

Complicated skin and soft tissue infections

A total of 1396 adults with documented complicated skin and soft tissue infections were enrolled in two identical randomised, multi-centre, multinational, double-blind studies (CANVAS 1 and CANVAS 2) comparing ceftaroline fosamil (600 mg administered intravenously over 60 minutes every 12 hours) to vancomycin plus aztreonam (1 g vancomycin administered intravenously over 60 minutes followed by 1 g aztreonam administered intravenously over 60 minutes every 12 hours). Patients with deep/extensive cellulitis, a major abscess, a wound infection (surgical or traumatic), infected bites, burns or ulcers, or any lower extremity infection in patients with either pre-existing diabetes mellitus or peripheral vascular disease, were eligible for the studies. Treatment duration was 5 to 21 days. The modified intent-to-treat (MITT) population included all patients who received any amount of study drug according to their randomised treatment group. The clinically evaluable (CE) population included patients in the MITT population with sufficient adherence to the protocol.

The primary efficacy endpoint was the clinical response at the Test of Cure (TOC) visit in the co-primary populations of the CE and MITT patients in the table below.

Table 4 Clinical cure rates at TOC from two Phase 3 studies in cSSTI after 5 to 21 days of therapy

	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)	Treatment difference (2-sided 95% CI)
CANVAS 1 (N=702)			
CE	288/316 (91.1)	280/300 (93.3)	-2.2 (-6.6, 2.1)
MITT	304/351 (86.6)	297/347 (85.6)	1.0 (-4.2, 6.2)

	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)	Treatment difference (2-sided 95% CI)
CANVAS 2 (N=694)			
CE	271/294 (92.2)	269/292 (92.1)	0.1 (-4.4, 4.5)
MITT	291/342 (85.1)	289/338 (85.5)	-0.4 (-5.8, 5.0)

Clinical cure rates at TOC by pathogen in the microbiologically evaluable patients are presented below.

Table 5 Clinical cure rates by infecting pathogen from microbiologically evaluable patients with cSSTI (data from two integrated Phase 3 studies)

Organism	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)
<u>Gram-positive organisms</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93.1)	336/356 (94.4)
MSSA (methicillin-susceptible strains)	212/228 (93.0)	225/238 (94.5)
MRSA (methicillin-resistant strains)	142/152 (93.4)	115/122 (94.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	56/56 (100.0)	56/58 (96.6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21/22 (95.5)	18/18 (100.0)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	13/13 (100.0)	15/16 (93.8)
<i>Streptococcus anginosus</i> group ^a	12/13 (92.3)	15/16 (93.8)
<u>Gram-negative organisms</u>		
<i>Escherichia coli</i>	20/21 (95.2)	19/21 (90.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17/18 (94.4)	13/14 (92.9)
<i>Morganella morganii</i>	11/12 (91.7)	5/6 (83.3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10/12 (83.3)	6/6 (100.0)

^a Includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*

Complicated skin and soft tissue infections with systemic inflammatory response or underlying comorbidities (COVERS)

A total of 772 adults with cSSTI with evidence of systemic inflammation and/or underlying comorbidities were enrolled in a randomised, multi-centre, double-blind study (COVERS) comparing ceftaroline fosamil (600 mg administered intravenously over 120 minutes every 8 hours) to vancomycin plus aztreonam. The MITT population included all patients who received any amount

of study drug according to their randomised treatment group; patients had an average area of lesion size of 400 cm², 40% had SIRS, and 61% had elevated CRP (>50 mg/L). Treatment duration was 5 to 14 days. The CE population included patients in the MITT population with sufficient adherence to the protocol. The primary endpoint was clinical cure rate at the TOC visit in both the MITT and CE populations.

Table 6 Clinical cure rates at TOC in COVERS study after 5 to 14 days of therapy

	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)	Treatment difference (2-sided 95% CI)
CE	342/395 (86.6)	180/211 (85.3)	1.3 (-4.3, 7.5)
MITT	396/506 (78.3)	202/255 (79.2)	-1.0 (-6.9, 5.4)

Clinical cure rates at TOC by pathogen in the microbiologically evaluable patients are presented below.

Table 7 Clinical cure rates by infecting pathogen from microbiologically evaluable patients with cSSTI (data from COVERS)

Organism	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)
<u>Gram-positive organisms</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	109/119 (91.6)	61/71 (85.9)
MSSA (methicillin-susceptible strains)	88/94 (93.6)	49/57 (86.0)
MRSA (methicillin-resistant strains)	21/25 (84.0)	12/15 (80.0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14/15 (93.3)	7/7 (100)
<i>Streptococcus anginosus</i> group ^a	16/18 (88.9)	4/4 (100)
<u>Gram-negative organisms</u>		
<i>Escherichia coli</i>	11/12 (91.7)	9/10 (90.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5/7 (71.4)	3/4 (75.0)

^a Includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*

Paediatric studies

The cSSTI paediatric trial was a randomized, parallel-group, active-controlled trial in paediatric patients 2 months to <18 years of age.

A total of 163 children from 2 months to < 18 years of age with clinically documented cSSTI were enrolled in a randomized, multi-center, multinational, parallel-group, active controlled trial comparing ceftaroline fosamil to vancomycin or cefazolin (each with optional aztreonam). Treatment duration was 5 to 14 days. A switch to oral therapy with either cephalexin, clindamycin, or linezolid after Study Day 3 was allowed. The MITT population included all patients who received any amount of study drug with a confirmed diagnosis of cSSTI.

The primary objective was to evaluate the safety and tolerability of ceftaroline fosamil. The study was not powered for comparative inferential efficacy analysis, and no efficacy endpoint was identified as primary.

Clinical cure rates at test of cure (8 to 15 days after the end of therapy) in the MITT population were 94.4% (101/107) for ceftaroline fosamil and 86.5% (45/52) for the comparator, with a treatment difference of 7.9 (95% CI -1.2, 20.2).

Community-acquired pneumonia

A total of 1240 adults with a diagnosis of CAP were enrolled in two randomized, multi-centre, multinational, double-blind studies (FOCUS 1 and FOCUS 2) comparing ceftaroline fosamil (600 mg administered intravenously over 60 minutes every 12 hours) to ceftriaxone (1 g ceftriaxone administered intravenously over 30 minutes every 24 hours). The studies were identical except in one respect, in FOCUS 1 both treatment groups received 2 doses of oral clarithromycin (500 mg every 12 hours) as adjunctive therapy starting on Day 1. No adjunctive macrolide therapy was used in FOCUS 2. Patients with new or progressive pulmonary infiltrate(s) on chest radiography with clinical signs and symptoms consistent with CAP with the need for hospitalisation and intravenous therapy were enrolled in the studies. Treatment duration was 5 to 7 days. The modified intent-to-treat efficacy (MITTE) population included all patients who received any amount of study drug according to their randomized treatment group and were in PORT Risk Class III or IV. The clinically evaluable (CE) population included patients in the MITTE population with sufficient adherence to the protocol.

The primary efficacy endpoint was the clinical response at the Test of Cure (TOC) visit in the co-primary populations of the CE and MITTE populations in the table below.

Table 8 Clinical cure rates at TOC from the two Phase 3 studies in CAP after 5 to 7 days of therapy

	Ceftaroline n/N (%)	Ceftriaxone n/N (%)	Treatment difference (2-sided 95% CI)
FOCUS 1 (N=613)			
CE	194/224 (86.6)	183/234 (78.2)	8.4 (1.4, 15.4)
MITTE	244/291 (83.8)	233/300 (77.7)	6.2 (-0.2, 12.6)
FOCUS 2 (N=627)			
CE	193/235 (82.1)	166/215 (77.2)	4.9 (-2.5, 12.5)
MITTE	235/289 (81.3)	206/273 (75.5)	5.9 (-1.0, 12.7)

Clinical cure rates at TOC by pathogen in the microbiologically evaluable patients are presented in the table below.

Table 9 Clinical cure rates by infecting pathogen from microbiologically evaluable patients with CAP (data from two integrated Phase 3 studies)

Organism	Ceftaroline n/N (%)	Ceftriaxone n/N (%)
<u>Gram-positive organism</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	54/63 (85.7)	41/59 (69.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible strains only)	18/25 (72.0)	14/25 (56.0)
<u>Gram-negative organism</u>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	15/18 (83.3)	17/20 (85.0)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	16/16 (100.0)	15/17 (88.2)
<i>Escherichia coli</i>	10/12 (83.3)	9/12 (75.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13/13 (100.0)	10/12 (83.3)

Asia CAP study

A total of 771 adults with a diagnosis of CAP were enrolled in a randomized, multi-centre, double-blind study in Asia comparing ceftaroline fosamil (600 mg administered intravenously over 60 minutes every 12 hours) to ceftriaxone (2 g administered intravenously over 30 minutes every

24 hours). Treatment duration was 5 to 7 days. The primary objective was to determine the non-inferiority in the clinical cure rate of ceftaroline treatment compared with that of ceftriaxone treatment at the TOC visit in the CE population of adult hospitalised patients with CAP (lower boundary of the 95% confidence interval for the difference in response rate [ceftaroline – ceftriaxone] greater than -10%).

The non-inferiority of ceftaroline 600 mg versus ceftriaxone 2 g was demonstrated in both the CE and MITT populations (Tables 10 and 11). Furthermore, based on the pre-defined criteria (lower boundary of the 95% confidence interval for the difference in response rate greater than 0%), the superiority of ceftaroline 600 mg versus ceftriaxone 2 g was demonstrated in adult patients with PORT Risk Class III/IV CAP in Asia.

Table 10 Clinical response at TOC - Non-inferiority (CE population)

Clinical response	Number (%) of patients		Difference	95% CI for difference
	Ceftaroline (N=247)	Ceftriaxone (N=231)		
Clinical cure	208 (84.2)	170 (73.6)	10.6	(3.3, 18.0)
Clinical failure	39 (15.8)	61 (26.4)		

Table 11 Clinical response at TOC (MITT population)

Population	Clinical response	Ceftaroline n (%)	Ceftriaxone n (%)	Difference	95% CI for difference
MITT	N	366	366		
	Clinical cure	293 (80.1)	244 (66.7)	13.4	(7.0, 19.7)
	Clinical failure	50 (13.7)	89 (24.3)		
	Indeterminate	23 (6.3)	33 (9.0)		

Table 12 Clinical cure rates by infecting pathogen from microbiologically evaluable patients with CAP (data from Asia CAP study)

Organism	Ceftaroline n/N (%)	Ceftriaxone n/N (%)
<u>Gram-positive organism</u>		

Organism	Ceftaroline	Ceftriaxone
	n/N (%)	n/N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/22 (86.4)	13/15 (86.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible strains only)	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)
<u>Gram-negative organism</u>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	9/10 (90.0)	6/7 (85.7)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0/0	4/6 (66.7)
<i>Escherichia coli</i>	3/3 (100.0)	5/6 (83.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11/14 (78.6)	12/16 (75.0)

Paediatric studies

The CAP paediatric trial was a randomized, parallel-group, active controlled trial in paediatric patients 2 months to < 18 years of age.

A total of 161 children with a diagnosis of CAP were enrolled in a randomized, multi-center, multinational, active controlled trial comparing ceftaroline fosamil with ceftriaxone. Patients with new or progressive pulmonary infiltrate(s) on chest radiography and signs and symptoms consistent with CAP including acute onset or worsening symptoms of cough, tachypnoea, sputum production, grunting, chest pain, cyanosis, or increased work of breathing with the need for hospitalization and IV therapy were enrolled in the trial. Treatment duration was 5 to 14 days. A switch to oral therapy with amoxicillin clavulanate was allowed after Study Day 3. The MITT population included all randomized patients who received any amount of study drug with a confirmed diagnosis of CAP.

The primary objective was to evaluate the safety and tolerability of ceftaroline fosamil. The study was not powered for comparative inferential efficacy analysis, and no efficacy endpoint was identified as primary.

Clinical cure rates at test of cure (8 to 15 days after final dose of study drug) in the MITT population were 87.9% (94/107) for ceftaroline fosamil and 88.9% (32/36) for the comparator, with a treatment difference of -1.0 (95% CI – 11.5, 14.1).

5.2 Pharmacokinetic properties

The C_{max} and AUC of ceftaroline increase approximately in proportion to dose within the single dose range of 50 to 1000 mg. No appreciable accumulation of ceftaroline is observed following multiple intravenous infusions of 600 mg every 8 or 12 hours in healthy adults with normal renal function.

The systemic exposure (AUC), $T_{1/2}$, and clearance of ceftaroline were similar following administration of 600 mg ceftaroline fosamil in a volume of 50 mL to healthy adult subjects every 8 hours for 5 days as 5 minute or 60 minute infusions, and the T_{max} of ceftaroline occurred about 5 minutes after the end of the ceftaroline fosamil infusion for both infusion durations. The mean (SD) C_{max} of ceftaroline was 32.5 (4.82) mg/L for the 5 minute infusion duration (n=11) and 17.4 (3.87) mg/L for the 60 minute infusion duration (n=12).

Distribution

The plasma protein binding of ceftaroline is low (approximately 20%) and ceftaroline is not distributed into erythrocytes. The median steady-state volume of distribution of ceftaroline in healthy adult males following a single 600 mg intravenous dose of radiolabeled ceftaroline fosamil was 20.3 L, similar to the volume of extracellular fluid.

Metabolism

Ceftaroline fosamil (prodrug) is converted into the active ceftaroline in plasma by phosphatase enzymes and concentrations of the prodrug are measurable in plasma primarily during intravenous infusion. Hydrolysis of the beta-lactam ring of ceftaroline occurs to form the microbiologically inactive, open-ring metabolite, ceftaroline M-1. The mean plasma ceftaroline M-1 to ceftaroline AUC ratio following a single 600 mg intravenous infusion of ceftaroline fosamil in healthy subjects is approximately 20-30%.

In pooled human liver microsomes, metabolic turnover was low for ceftaroline, indicating that ceftaroline is not metabolised by hepatic CYP450 enzymes.

Excretion

Ceftaroline is primarily eliminated by the kidneys. Renal clearance of ceftaroline is approximately equal, or slightly lower than the glomerular filtration rate in the kidney, and *in vitro* transporter studies indicate that active secretion does not contribute to the renal elimination of ceftaroline.

The mean terminal elimination half-life of ceftaroline in healthy adults is approximately 2.5 hours.

Following the administration of a single 600 mg intravenous dose of radiolabeled ceftaroline fosamil to healthy male adults, approximately 88% of radioactivity was recovered in urine and 6% in faeces.

Special Populations

Patients with renal impairment

Dosage adjustments are required in adults, adolescents and children with CrCL \leq 50 mL/min (see section 4.2 Posology and method of administration).

There is insufficient information to recommend dosage adjustments in adolescents with ESRD aged from 12 to < 18 years and with bodyweight < 33 kg and in children with ESRD aged from 2 to < 12 years. There is insufficient information to recommend dosage adjustments in paediatric patients aged < 2 years with moderate or severe renal impairment or ESRD.

Patients with hepatic impairment

The pharmacokinetics of ceftaroline in patients with hepatic impairment have not been established. As ceftaroline does not appear to undergo significant hepatic metabolism, the systemic clearance of ceftaroline is not expected to be significantly affected by hepatic impairment. Therefore, no dosage adjustment is recommended for patients with hepatic impairment.

Elderly patients

Following administration of a single 600 mg intravenous dose of ceftaroline fosamil, the pharmacokinetics of ceftaroline was similar between healthy elderly subjects (\geq 65 years of age), and healthy young adult subjects (18-45 years of age). There was a slight 33% increase in AUC_{0-∞} in the elderly that was mainly attributable to age-related changes in renal function. Ceftaroline dose adjustment is not required in elderly patients with creatinine clearance above 50 mL/min.

Paediatric patients

Dose adjustments are required for neonates, infants, children and adolescents with bodyweight < 33 kg (see section 4.2 Posology and method of administration).

Gender

The pharmacokinetics of ceftaroline were similar between males and females. No dose adjustment is required based on gender.

Race

Race was evaluated as a covariate in a population pharmacokinetic analysis on data from the clinical studies. No significant differences in ceftaroline pharmacokinetics were observed in Caucasian, Hispanic, Black, Asian or other subjects. No dosage adjustment is recommended based on race.

5.3 Preclinical safety data

The kidney was the primary target organ of toxicity in both the monkey and rat. Histopathologic findings included pigment deposition and inflammation of the tubular epithelium. Renal changes were not reversible but were reduced in severity following a 4 week recovery period.

Convulsions have been observed at relatively high exposures during single and multi-dose studies in both the rat and monkey (≥ 7 times to the estimated C_{max} level of a 600 mg twice a day).

Other important toxicologic findings noted in the rat and monkey included histopathologic changes in the bladder and spleen.

Genetic toxicology

Ceftaroline fosamil and ceftaroline were clastogenic in an *in vitro* chromosomal aberration assay, however there was no evidence of mutagenic activity in an Ames, mouse lymphoma and unscheduled DNA synthesis assay. Furthermore, *in vivo* micronucleus assays in rat and mouse were negative. Carcinogenicity studies have not been conducted.

Reproductive toxicology

Reproductive studies in pregnant rabbits resulted in an increased foetal incidence of angulated hyoid alae, a common skeletal variation in rabbit foetuses, at exposures similar to 600 mg twice daily in humans. In the rat, no adverse effects were observed on embryofoetal development, fertility or postnatal development.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-Arginine

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6 Instructions for use, handling and disposal.

6.3 Shelf-life

Dry powder: 3 years

After reconstitution:

The reconstituted vial should be used immediately.

After dilution:

Once the intravenous solution is prepared with diluents listed in section 6.6 Instructions for use, handling and disposal it should be administered within 6 hours of preparation. The chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 12 hours at 2-8°C. Once removed from refrigeration to room temperature, the diluted product must be used within 6 hours.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately unless reconstitution and dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3 Shelf-life.

6.5 Nature and contents of container

20 mL glass vial (Type 1) closed with a rubber (halobutyl) stopper and aluminium seal with flip-off cap.

The medicinal product is supplied in packs of 10 vials.

6.6 Instructions for use, handling and disposal

The powder must be reconstituted with water for injections and the resulting constituted solution must then be immediately diluted prior to use. The reconstituted solution is a pale yellow solution that is free of any particles.

Standard aseptic techniques should be used for solution preparation and administration.

Zinforo powder should be reconstituted with 20 ml sterile water for injections. The resulting constituted solution should be shaken prior to being transferred to an infusion bag or bottle containing one of the following diluents:

- sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection
- dextrose 50 mg/ml (5%) solution for injection
- sodium chloride 4.5 mg/ml and dextrose 25 mg/ml solution for injection (0.45% sodium chloride and 2.5% dextrose)
- Lactated Ringer's solution

A 250, 100 ml or 50 ml infusion bag can be used to prepare the infusion. The total time interval between starting reconstitution and completing preparation of the intravenous infusion should not exceed 30 minutes.

One ml of the reconstituted solution contains 30 mg of ceftaroline fosamil.

Infusion volumes for paediatric patients will vary according to the weight of the child. The infusion solution concentration during preparation and administration should not exceed 12 mg/ml ceftaroline fosamil.

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3 Shelf-life.

Each vial is for single use only.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Pfizer (Thailand) Limited

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBERS

1C 49/60 (NC)

9. DATE OF AUTHORIZATION

22 June 2017

LPD Title: Ceftriaxone fosamil
LPD Date: November 23, 2023
LPD revision no.: 9.0
Country: Thailand
Reference: CDS version 23.0; date: August 16, 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

23 November 2023

LPD Revision No: 9.0

LPD Date: November 23, 2023

Country: Thailand