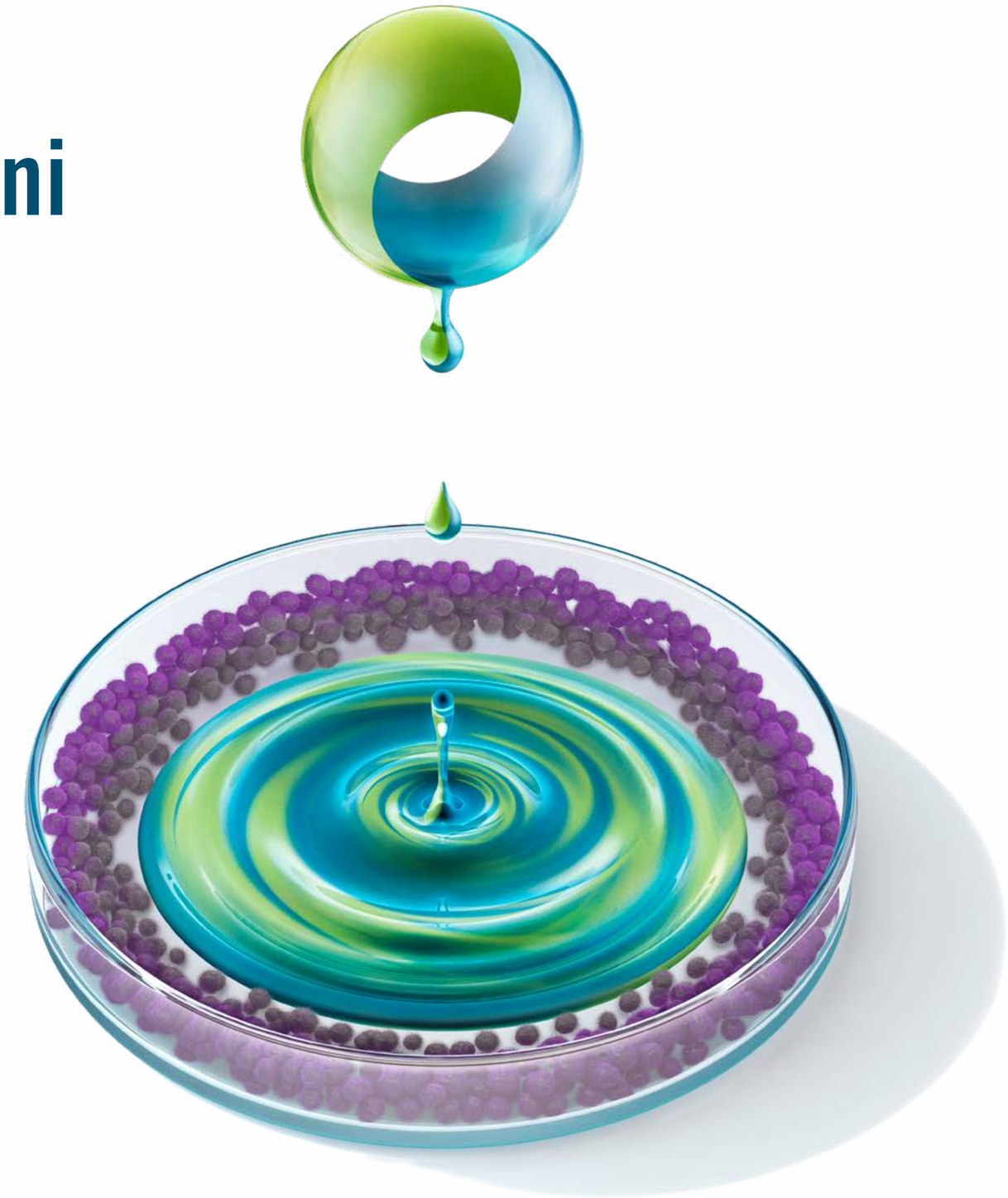
ZINFORO®: attività battericida contro le comuni cause di CAP e cSSTI [1]

ZINFORO® è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni nei neonati, nei lattanti, nei bambini, negli adolescenti e negli adulti: [2]

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

Si devono tenere in considerazione le indicazioni ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici. [2]



Per ulteriori informazioni cliniche e sul profilo di sicurezza del medicinale fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto in allegato.
ZINFORO® 600 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Medicinale Classe H - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
€ 901,58*
*Prezzo al Pubblico € 901,58 temporaneamente ridotto a € 813,68 come da Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, GU n° 156 del 7 luglio 2006, e successiva Determinazione AIFA del 27 settembre 2006, GU n° 227 del 29 settembre 2006.
Non rimborsato per l'indicazione terapeutica in pediatria.
Depositato presso AIFA in data 15/12/2020 – PP-ZFO-ITA-0046.

Pfizer

Polmonite acquisita in comunità (CAP) [2]

Comprendere e riconoscere i potenziali fattori di rischio permette ai clinici di identificare in modo proattivo i pazienti a maggior rischio

di malattia grave o di complicanze, guidando così le decisioni assistenziali e anche la scelta del regime antibiotico empirico. [3]

Tocca un cerchio per maggiori informazioni

[a]**L'inizio tempestivo di un antimicrobico ad ampio spettro è essenziale per la riduzione della mortalità e delle complicazioni dei pazienti,** in particolare negli anziani e in altre popolazioni a rischio elevato, e la scelta del trattamento da parte del medico ha importanti implicazioni per il sistema sanitario quando è necessaria l'ospedalizzazione. [3]

*La CAP è una malattia importante, associata a morbilità e mortalità significative, per cui la scelta della terapia iniziale può avere un effetto sugli esiti. [4]

Polmonite acquisita in comunità (CAP) [2]

Comprendere e riconoscere i potenziali fattori di rischio permette ai clinici di identificare in modo proattivo i pazienti a maggior rischio

di malattia grave o di complicanze, guidando così le decisioni assistenziali e anche la scelta del regime antibiotico empirico [3]

I pazienti con diagnosi di CAP **devono essere sempre valutati per la severità di malattia,** una precauzione che ha un impatto diretto sulla mortalità. [5]
Gli strumenti validati includono:
- indice di gravità della polmonite (PSI)
- confusione mentale, urea, tasso respiratorio, pressione sanguigna ed età superiore ai 65 anni (CURB-65)
- CRB-65 (senza minsurazione dell'urea)
- Linee guida 2007 della Società americana toracica/Società di malattie infettive americana (ATS/IDSA)
- pressione sanguigna sistolica, coinvolgimento multilobare, ossigenazione e pH (SMART-COP)
- Polmonite acquisita in comunità grave (SCAP)

dove gli ultimi tre sono correlati alla polmonite grave e ricovero in unità di terapia intensiva. [5]

La **mortalità** a breve termine (in ospedale e a 30 giorni) nei pazienti ospedalizzati va dal 4,0% al 18,0%, ma **nei pazienti in terapia intensiva questa percentuale può raggiungere il 50%.** [6]

La presenza di 2 o più segni di **instabilità clinica** (sulla base di temperatura, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, saturazione dell'ossigeno, stato mentale e assunzione orale) è un **predittore significativo di ri-ospedalizzazione e di mortalità.** [7]

*La CAP è una malattia importante, associata a morbilità e mortalità significative, per cui la scelta della terapia iniziale può avere un effetto sugli esiti. [4]
[a] L'inizio tempestivo di un antimicrobico ad ampio spettro è essenziale per la riduzione della mortalità e delle complicazioni dei pazienti, in particolare negli anziani e in altre popolazioni a rischio elevato, e la scelta del trattamento da parte del medico ha importanti implicazioni per il sistema sanitario quando è necessaria l'ospedalizzazione. [3]

Polmonite acquisita in comunità (CAP) [2]

Comprendere e riconoscere i potenziali fattori di rischio permette ai clinici di identificare in modo proattivo i pazienti a maggior rischio

di malattia grave o di complicanze, guidando così le decisioni assistenziali e anche la scelta del regime antibiotico empirico. [3]

Nella CAP la presenza di comorbilità è associata ad esiti peggiori. [8]

I fattori associati in modo indipendente alla mortalità sono stati: [8]

- malattia oncologica
- insufficienza cardiaca congestizia
- incidente cerebrovascolare
- nefropatia
- diabete mellito
- stato mentale alterato
- effusione pleurica
- ipossiemia
- ematocrito <30%
- necessità di ventilazione meccanica
- età ≥80 anni. [8]

*La CAP è una malattia importante, associata a morbilità e mortalità significative, per cui la scelta della terapia iniziale può avere un effetto sugli esiti. [4]

[a] L'inizio tempestivo di un antimicrobico ad ampio spettro è essenziale per la riduzione della mortalità e delle complicazioni dei pazienti, in particolare negli anziani e in altre popolazioni a rischio elevato, e la scelta del trattamento da parte del medico ha importanti implicazioni per il sistema sanitario quando è necessaria l'ospedalizzazione. [3]

Polmonite acquisita in comunità (CAP) [2]

Comprendere e riconoscere i potenziali fattori di rischio permette ai clinici di identificare in modo proattivo i pazienti a maggior rischio

di malattia grave o di complicanze, guidando così le decisioni assistenziali e anche la scelta del regime antibiotico empirico. [3]

Nell'analisi provvisoria† i **fattori di rischio significativi di patogeni resistenti al farmaco nella CAP** sono stati: [9]

- precedente utilizzo di antibiotici
- utilizzo di soppressori dell'acidità gastrica (agonisti del recettore H2 dell'istamina e inibitori della pompa protonica)
- alimentazione mediante sonda gastrica
- stato non ambulatorio. [9]

*La CAP è una malattia importante, associata a morbilità e mortalità significative, per cui la scelta della terapia iniziale può avere un effetto sugli esiti. [4]

† Metodi: uno studio prospettico, osservazionale, internazionale è stato condotto in pazienti ospedalizzati con polmonite in 10 centri in Giappone. Patogeni identificati come non sensibili a ceftriaxone, ampicillina-sulbactam, macrolidi e fluorochinoloni respiratori erano definiti come patogeni resistenti al farmaco nella CAP.[9]

[a] L'inizio tempestivo di un antimicrobico ad ampio spettro è essenziale per la riduzione della mortalità e delle complicazioni dei pazienti, in particolare negli anziani e in altre popolazioni a rischio elevato, e la scelta del trattamento da parte del medico ha importanti implicazioni per il sistema sanitario quando è necessaria l'ospedalizzazione.[3]

Polmonite acquisita in comunità (CAP) [2]

*La CAP è una malattia importante, associata a morbilità e mortalità significative, per cui la scelta della terapia iniziale può avere un effetto sugli esiti [4]

REACH (NCT01293435) era uno studio retrospettivo, osservazionale che raccoglieva dati sulla gestione dei pazienti ospedalizzati con CAP in Europa. [10]

I pazienti (n=2039) sono stati arruolati da 128 centri in 10 Paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Grecia, Italia, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna, Turchia, Regno Unito). [10]

La maggior parte dei pazienti era al di sopra dei 65 anni (56,4%) e con solo CAP (78,8%). [10]

La **modifica del trattamento antibiotico iniziale** si è verificata nel **28,9% dei pazienti** ed è stata più frequente in alcuni gruppi (pazienti con comorbilità; pazienti con malattia più grave; pazienti con polmonite nosocomiale, con immunosoppressione o con episodi ricorrenti di CAP). [10]

*La CAP è una malattia importante, associata a morbilità e mortalità significative, per cui la scelta della terapia iniziale può avere un effetto sugli esiti. [4]

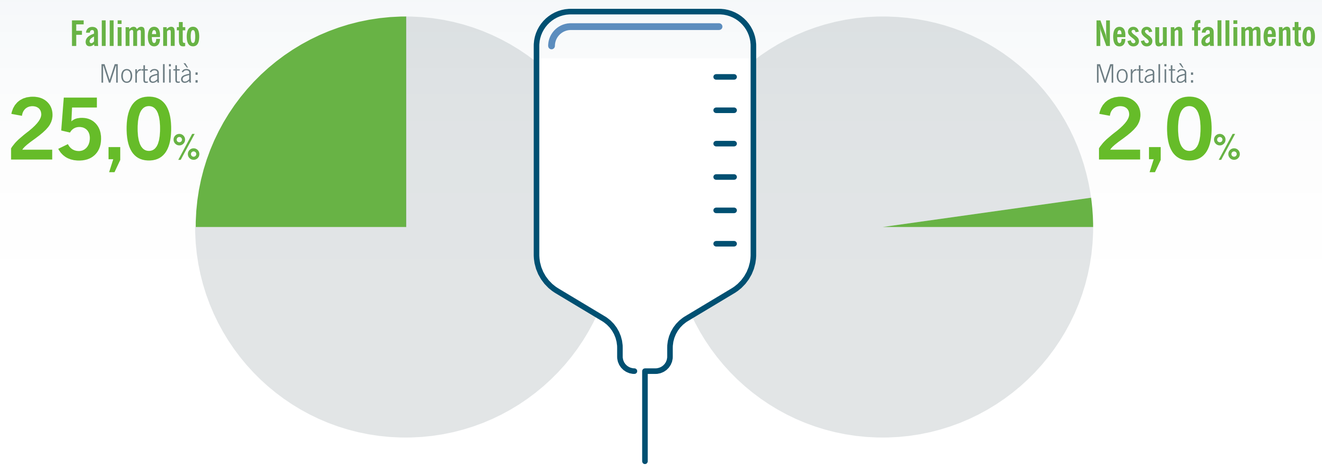
[a] L'inizio tempestivo di un antimicrobico ad ampio spettro è essenziale per la riduzione della mortalità e delle complicazioni dei pazienti, in particolare negli anziani e in altre popolazioni a rischio elevato, e la scelta del trattamento da parte del medico ha importanti implicazioni per il sistema sanitario quando è necessaria l'ospedalizzazione. [3]

Polmonite acquisita in comunità (CAP) [2]

Una risposta non adeguata al trattamento empirico iniziale della CAP rappresenta una sfida per i clinici e richiede identificazione e intervento tempestivi. [11]

Studio prospettico, multicentrico, di coorte, effettuato su 1424 pazienti ospedalizzati in 15 ospedali.
Sono stati registrati il fallimento precoce del trattamento (<72 ore), il fallimento tardivo del trattamento e la mortalità intraospedaliera. [11]

La mortalità è stata significativamente più elevata nei pazienti con fallimento della terapia (25% vs 2%) [11]



Elaborato da testo, Rif. 11.

Il fallimento del trattamento empirico ha aumentato di 11 volte la mortalità nella CAP, dopo aggiustamento per classe di rischio. [11]

UTILIZZO DELLE RISORSE SANITARIE ›

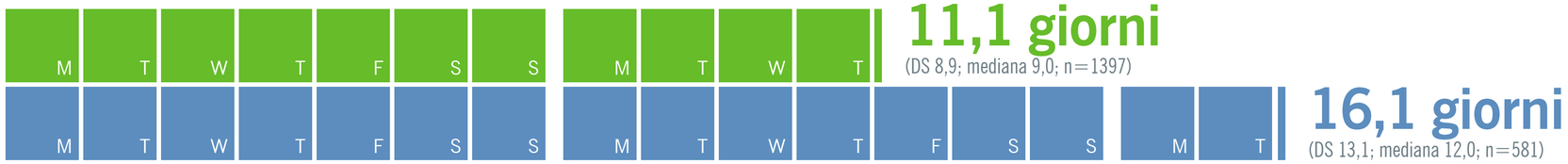
*La CAP è una malattia importante, associata a morbilità e mortalità significative, per cui la scelta della terapia iniziale può avere un effetto sugli esiti. [4]
[a] L'inizio tempestivo di un antimicrobico ad ampio spettro è essenziale per la riduzione della mortalità e delle complicazioni dei pazienti, in particolare negli anziani e in altre popolazioni a rischio elevato, e la scelta del trattamento da parte del medico ha importanti implicazioni per il sistema sanitario quando è necessaria l'ospedalizzazione. [3]

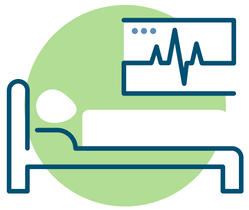
Utilizzo delle risorse sanitarie

La **modifica del trattamento antibiotico** iniziale nei pazienti con CAP è comune ed è in genere associata a un **considerevole utilizzo aggiuntivo di risorse**[12]

- Senza modifica del trattamento antibiotico iniziale (n=1450)
- Con modifica del trattamento antibiotico iniziale (n=589)

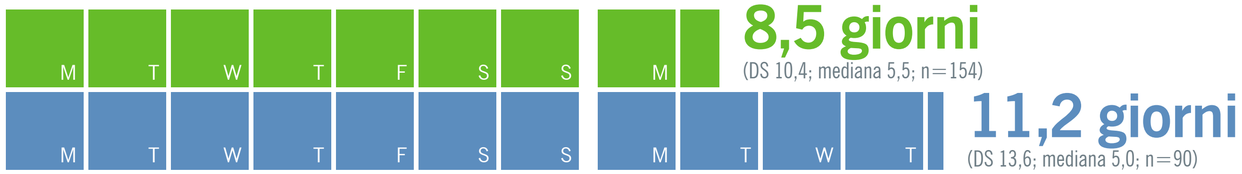
Durata media totale dell'ospedalizzazione





Ammissione in unità di terapia intensiva in qualunque momento

Tempo medio in unità di terapia intensiva



Rappresentazione grafica da Tabella 3, Rif. 12, riportata in originale in bibliografia.

REACH era uno studio retrospettivo, osservazionale (NCT01293435) che ha coinvolto adulti ≥18 anni di età ospedalizzati con CAP e richiedenti trattamento intraospedaliero con antibiotici endovenosi, effettuato per raccogliere dati sugli attuali schemi di gestione clinica e di utilizzo delle risorse sanitarie per la CAP negli ospedali di dieci Paesi europei. Metodi: i dati sono stati raccolti mediante un Case Report Form elettronico che elencava le caratteristiche del paziente e della malattia, la diagnosi microbiologica, il trattamento prima e durante l'ospedalizzazione, gli esiti clinici e l'utilizzo di risorse sanitarie.[12]

* L'inizio tempestivo di un antimicrobico ad ampio spettro è essenziale per la riduzione della mortalità e delle complicazioni dei pazienti, in particolare negli anziani e in altre popolazioni a rischio elevato, e la scelta del trattamento da parte del medico ha importanti implicazioni per il sistema sanitario quando è necessaria l'ospedalizzazione.[3]

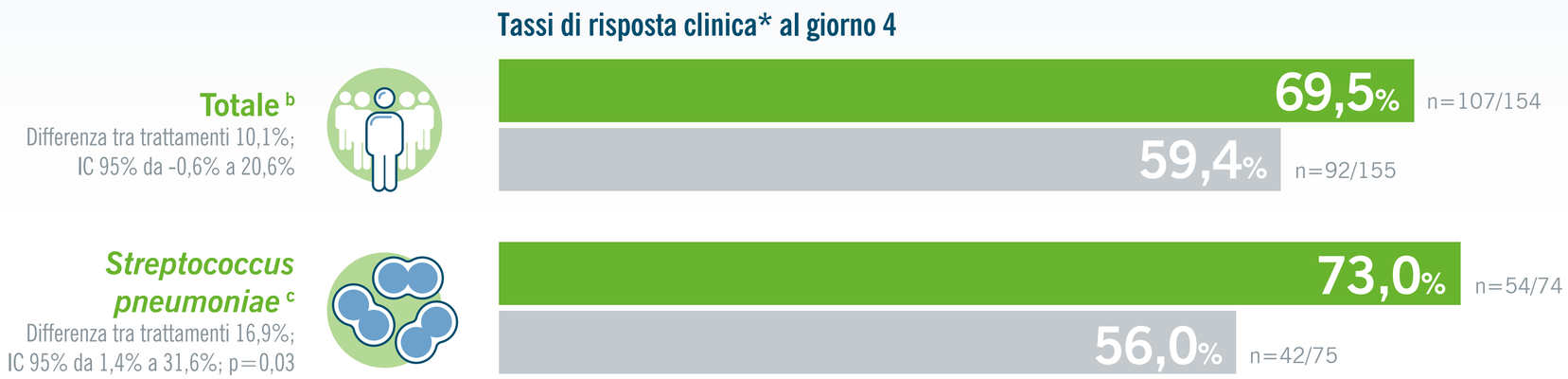
Nel trattamento della CAP batterica, ZINFORO® sembra fornire un beneficio clinico rispetto a ceftriaxone dopo 4 giorni [13]

ZINFORO® è stato associato a tassi di risposta clinica più elevati di ceftriaxone al giorno 4,

e questi risultati sono stati coerenti per i principali patogeni identificati in questi studi. [13]

Tassi di risposta clinica* al giorno 4 [13a]

■ **Ceftarolina fosamil** (600 mg e.v. ogni 12 ore per 5-7 giorni) ■ **Ceftriaxone** (1 g ogni 24 ore per 5-7 giorni)



STUDI CLINICI SU ZINFORO® NELLA CAP ›

TASSI DI GUARIGIONE CLINICA: FOCUS 1 E 2 ›

RISPOSTA AL GIORNO 4 PER SOTTOGRUPPO ›

TASSI DI GUARIGIONE CLINICA: ASIA CAP ›

Elaborato da testo, Rif. 13.

*Risposta clinica definita come soddisfacimento dei criteri sia di stabilità clinica sia di miglioramento clinico al giorno 4. [13]

[a] Analisi integrata retrospettiva degli studi FOCUS effettuata su 309 pazienti adulti con CAP moderata-grave e almeno 1 batterio patogeno tipico rilevato al basale. La risposta clinica al giorno 4 includeva la normalizzazione dei segni (febbre, conta leucocitaria, pressione arteriosa, frequenza respiratoria) e il miglioramento dei sintomi respiratori (tosse, dispnea, produzione di espettorato, dolore toracico). [13]

[b] I tassi di risposta clinica complessivi al giorno 4 sono stati del 69,5% (107/154) nel gruppo ceftarolina e del 59,4% (92/155) nel gruppo ceftriaxone (differenza tra trattamenti 10,1%; IC 95% da -0,6% a 20,6%). [13]

[c] In questa analisi retrospettiva, i tassi di risposta clinica per patogeno al giorno 4 associati con *S. pneumoniae* sono stati del 73,0% (54/74) nel gruppo ceftarolina e del 56,0% (42/75) nel gruppo ceftriaxone (differenza tra trattamenti 16,9%; IC 95% da 1,4% a 31,6%; p=0,03). [13]

Studi di fase 3 su ZINFORO® nella CAP

Analisi integrata degli studi FOCUS 1 e 2[14]

ZINFORO® è stato valutato nel trattamento della CAP in 2 studi randomizzati, in doppio cieco, multicentrici: Ceftaroline Community Acquired Pneumonia Trial versus Ceftriaxone in Hospitalized Patients (FOCUS) 1 e FOCUS 2. Pazienti ospedalizzati (ma non ricoverati nel reparto di terapia intensiva) con CAP e classe di rischio Pneumonia Outcomes Research Team (PORT) III o IV richiedenti terapia endovenosa sono stati randomizzati a ZINFORO® 600 mg ogni 12 ore o ceftriaxone 1 g ogni 24 ore per 5-7 giorni. Il giorno 1 i pazienti del FOCUS 1 hanno ricevuto 2 dosi di claritromicina orale 500 mg ogni 12 ore.

L'obiettivo primario è stato determinare la non inferiorità di ZINFORO® rispetto a ceftriaxone nei tassi di guarigione clinica nella popolazione clinicamente valutabile (CE) e nella popoplazione *intent-to-treat* modificata di efficacia (MITTE) alla visita di valutazione della guarigione (*test-of-cure*, TOC).

Gli obiettivi secondari includevano la determinazione della guarigione clinica nelle popolazioni microbiologicamente valutabile (ME) e MITTE microbiologica alla TOC, la guarigione clinica alla visita del termine della terapia (*end-of-therapy*, EOT), gli esiti microbiologici alla TOC, il successo globale (clinico e radiografico) alla TOC, la risposta clinica e microbiologica per patogeno alla TOC, la recidiva clinica alla visita di follow-up tardivo (*late follow-up*, LFU), la reinfezione microbiologica o la ricorrenza alla LFU e la sicurezza.

Asia CAP[15]

In questo studio internazionale, randomizzato, controllato, in doppio cieco, di fase 3, di non inferiorità con studio di superiorità nidificato, pazienti asiatici adulti con CAP acuta e classe di rischio PORT III–IV sono stati randomizzati (1:1) a ricevere per via endovenosa ZINFORO® (600 mg ogni 12 ore) o ceftriaxone (2 g ogni 24 ore) per 5-7 giorni.

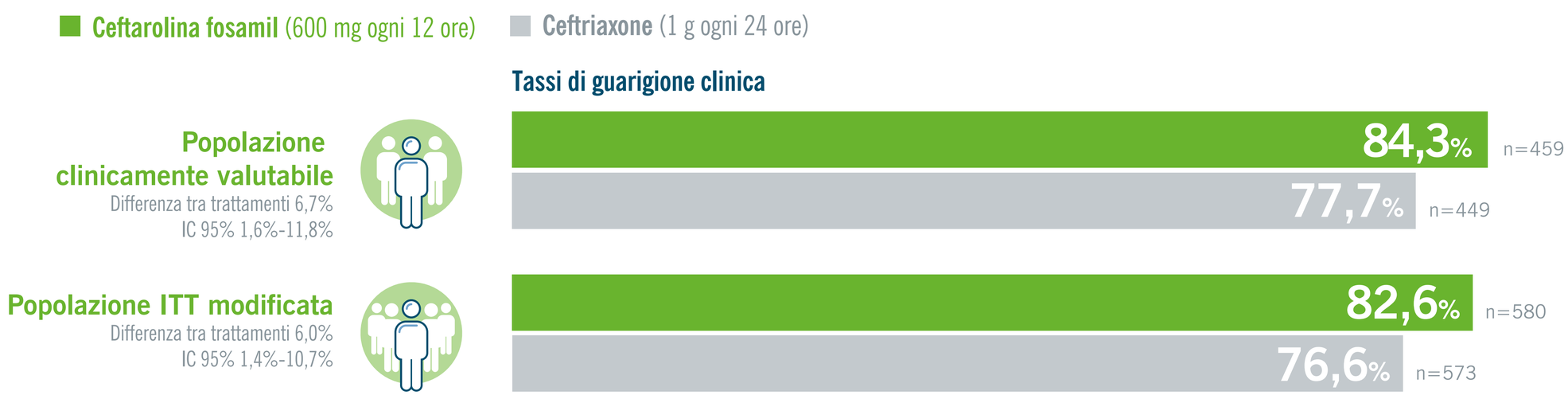
L'endpoint primario è stato la guarigione clinica alla visita di valutazione della guarigione (8-15 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio) nella popolazione clinicamente valutabile.

In questa analisi retrospettiva, i tassi di risposta clinica per patogeno al giorno 4 associati con *S. pneumoniae* sono stati del 75,0% (34/74) nel gruppo ceftarolina e del 56,0% (42/75) nel gruppo ceftriaxone (differenza tra trattamenti 16,9%; IC 95% da 1,4% a 31,6%; p=0,03).[13]

Analisi integrata degli studi FOCUS 1 e FOCUS 2 [14]

I pazienti randomizzati (stratificati per classe di rischio PORT) hanno ricevuto ZINFORO® 600 mg e.v. ogni 12 ore o ceftriaxone 1 g e.v. ogni 24 ore. [14]

- L'84,3% dei pazienti valutabili clinicamente trattati con ZINFORO® ha ottenuto la guarigione clinica, rispetto al 77,7% dei pazienti trattati con ceftriaxone (differenza 6,7%; IC 95% 1,6%-11,8%). [14]
- I tassi di guarigione clinica nella popolazione ITT modificata sono stati dell'82,6% e del 76,6% rispettivamente con ZINFORO® e ceftriaxone (differenza 6,0%; IC 95% 1,4%-10,7%). [14]

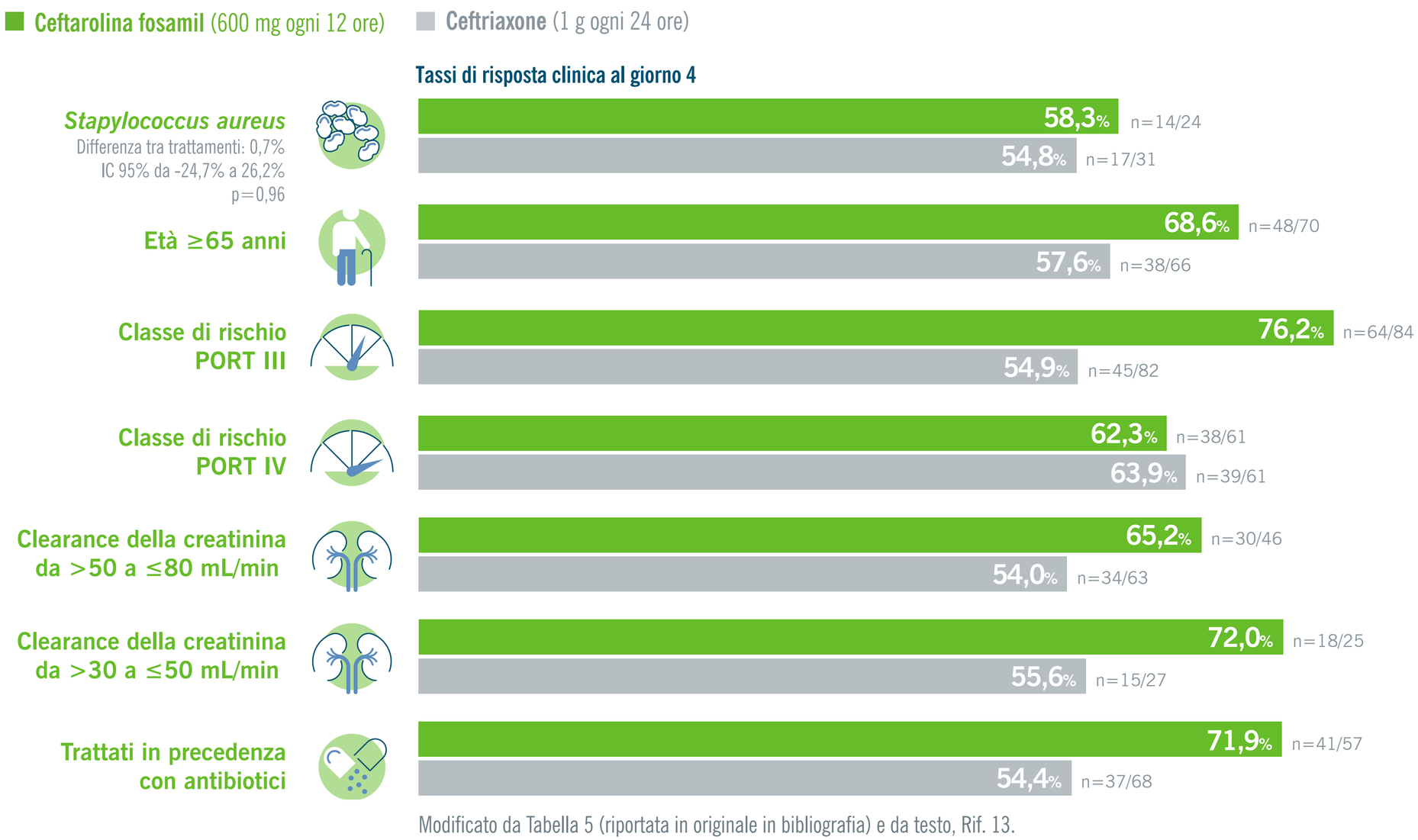


Elaborato da testo, Rif. 14.

Le analisi programmate per ciascun singolo studio hanno raggiungo gli obiettivi, evidenziando la non inferiorità di ZINFORO® rispetto a ceftriaxone. [14]

In questa analisi retrospettiva, i tassi di risposta clinica per patogeno al giorno 4 associati con *S. pneumoniae* sono stati del 75,0% (54/74) nel gruppo ceftarolina e del 56,0% (42/75) nel gruppo ceftriaxone (differenza tra trattamenti 16,9%; IC 95% da 1,4% a 31,6%; p=0,03). [13]

Analisi integrata retrospettiva degli studi FOCUS [13]
Tassi di risposta clinica al giorno 4 per dati demografici e caratteristiche basali dei pazienti (popolazione EmMITT) [13]



Modificato da Tabella 5 (riportata in originale in bibliografia) e da testo, Rif. 13.

In questa analisi retrospettiva, i tassi di risposta clinica per patogeno al giorno 4 associati con *S. pneumoniae* sono stati del 75,0% (54/72) nel gruppo ceftarolina e del 56,0% (42/75) nel gruppo ceftriaxone (differenza tra trattamenti 16,9%; IC 95% da 1,4% a 31,6%; p=0,03).[13]

Studio Asia CAP [15]

I pazienti sono stati assegnati a ricevere ZINFORO® (600 mg e.v. ogni 12 ore) o ceftriaxone (2 g ogni 24 ore) per 5-7 giorni. [15]

Ceftarolina fosamil (600 mg ogni 12 ore) **Ceftriaxone** (1 g ogni 24 ore)

Tassi di guarigione clinica alla visita TOC

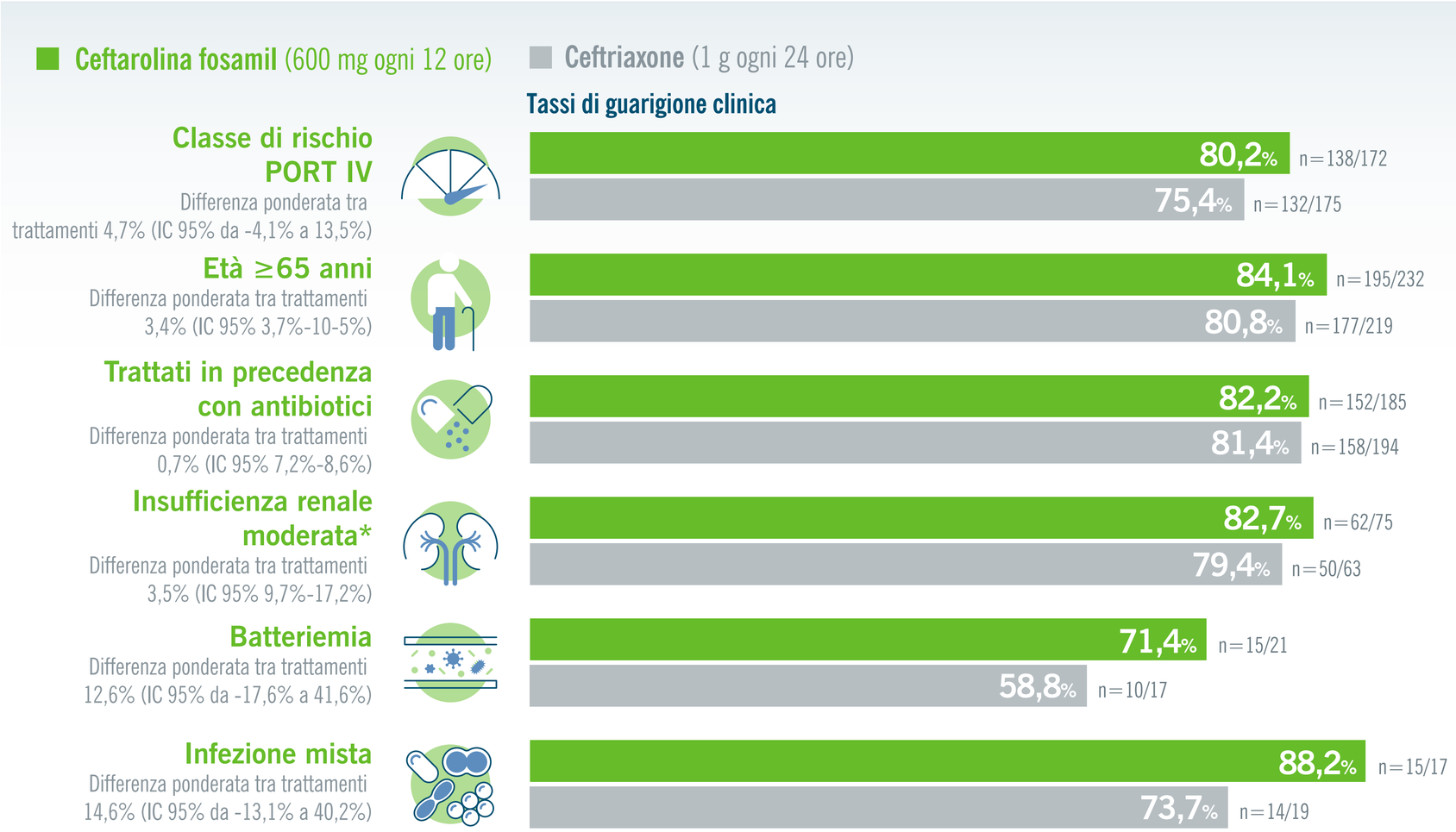
Popolazione clinicamente valutabile (n=498)
Differenza tra trattamenti 9,9%
IC 95% 2,8%-17,1%

Elaborato da testo, Rif. 15.

ZINFORO® 600 mg ogni 12 ore è risultato superiore a ceftriaxone 2 g ogni 24 ore nel trattamento di pazienti asiatici con CAP e classe di rischio PORT III-IV. [15]

Analisi integrata degli studi FOCUS 1 e FOCUS 2 [14]

Tassi di guarigione clinica in sottogruppi selezionati di pazienti nella popolazione integrata clinicamente valutabile [14]



Modificato da Tabella 7 (riportata in originale in bibliografia) e da testo, Rif. 14.

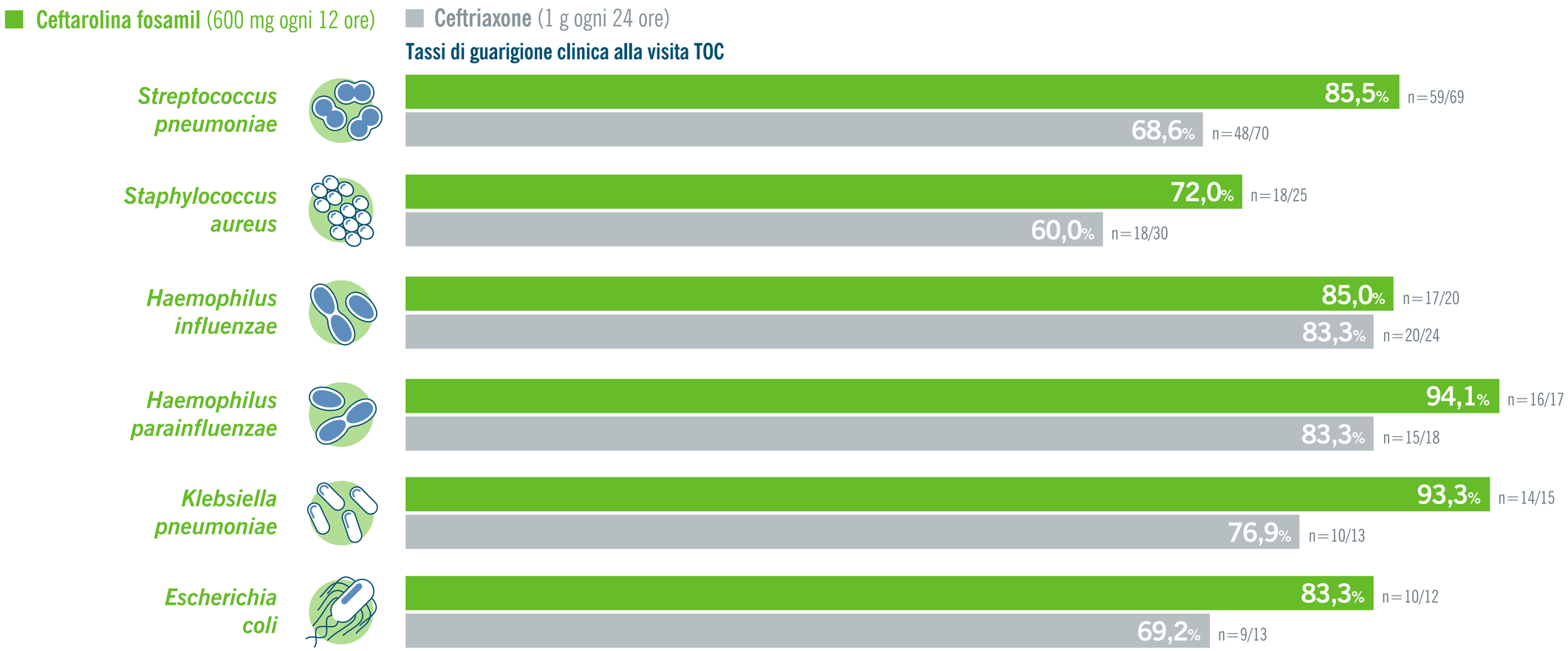
ESITI CLINICI PER PATOGENO: FOCUS 1 E 2 ›

ESITI CLINICI PER SOTTOGRUPPO DI PAZIENTE: FOCUS 1 E 2 ›

ASIA CAP: ESITI CLINICI PER SOTTOGRUPPO DI PAZIENTE ›

*CrCl 31-50 mg/min

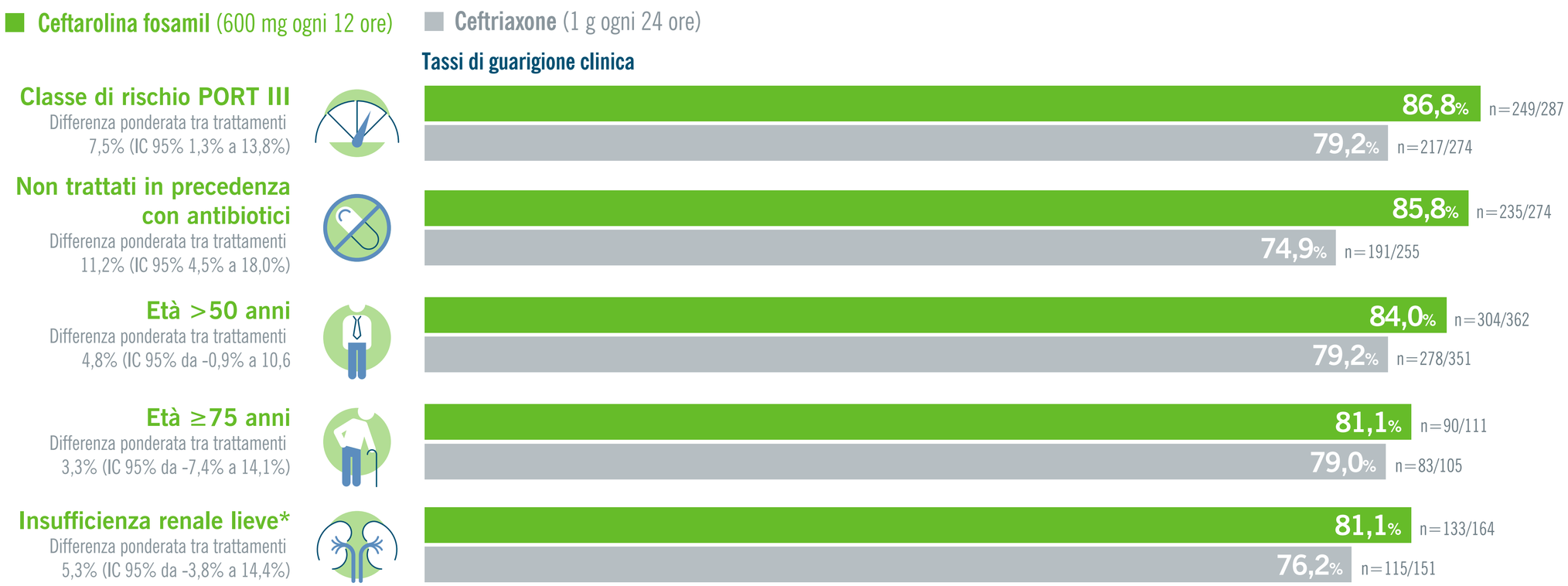
Analisi integrata degli studi FOCUS 1 e FOCUS 2 [14]
Tassi di guarigione clinica per i patogeni più comuni al basale, alla visita TOC nella popolazione microbiologica integrata ITT modificata [14]



Modificato da Tabella 6, Rif. 14, riportata in originale in bibliografia.

*CrCl 31-50 mg/min

Analisi integrata degli studi FOCUS 1 e FOCUS 2 [14]
Tassi di guarigione clinica in sottogruppi selezionati di pazienti nella popolazione integrata clinicamente valutabile [14]



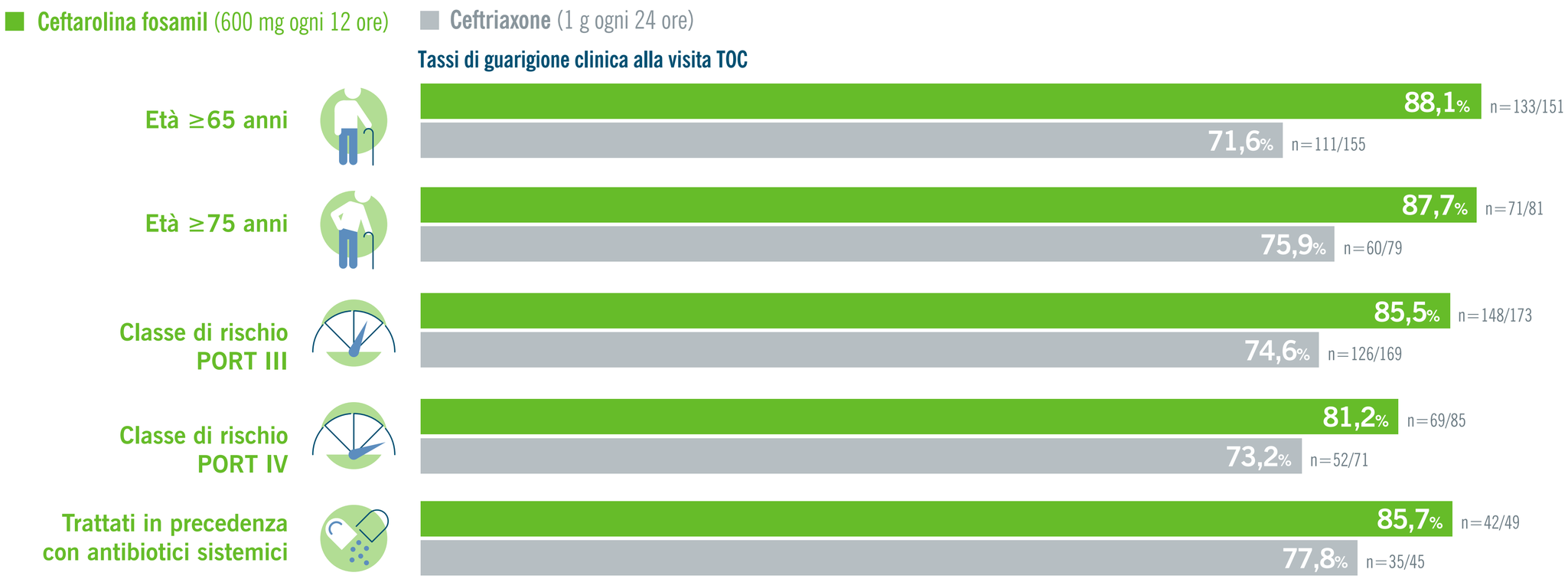
Modificato da Tabella 7, Rif. 14, riportata in originale in bibliografia.

*CrCl 51-80 mg/min

*CrCl 31-50 mg/min

Studio Asia CAP. Pazienti con guarigione clinica alla visita TOC, per sottogruppo di pazienti [15]

Popolazione clinicamente valutabile [15]

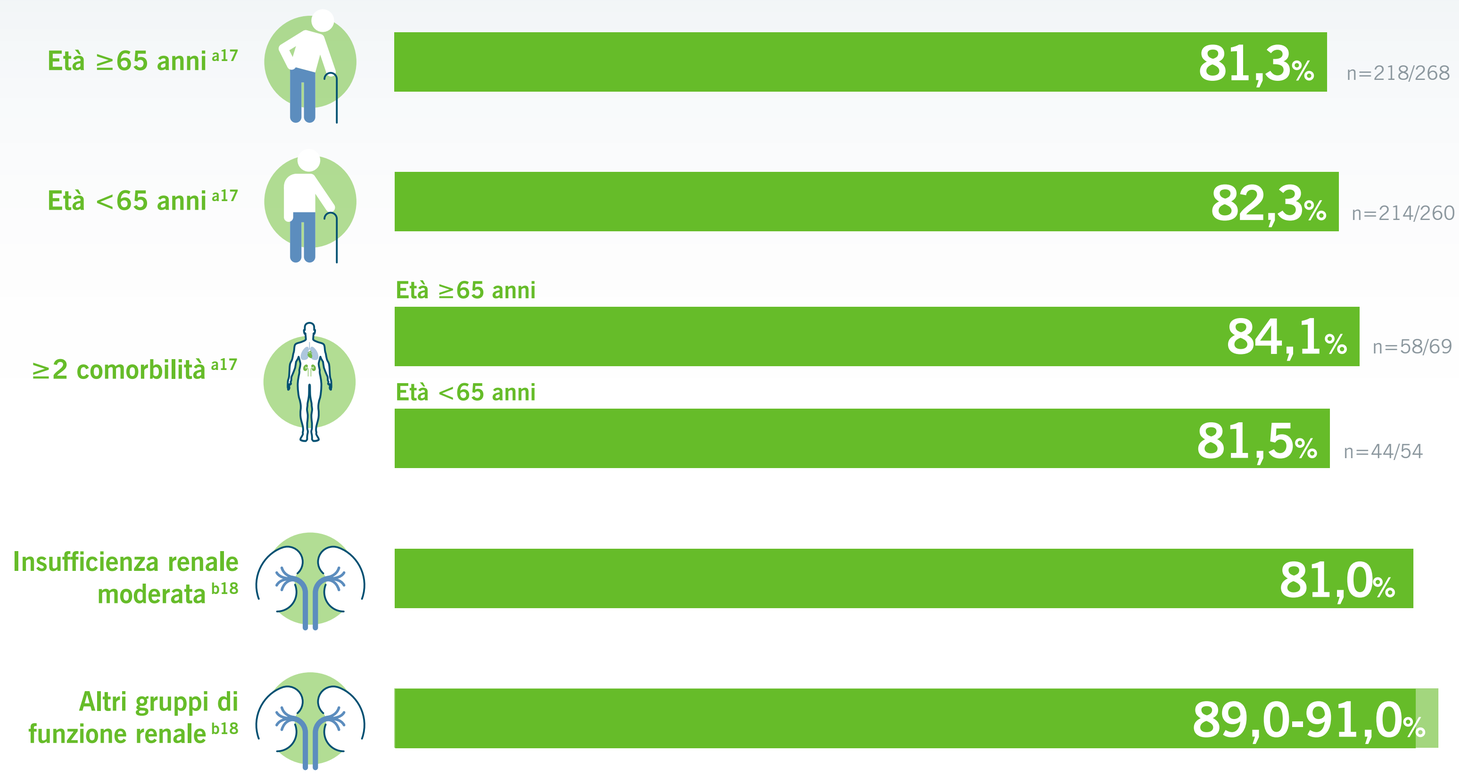


Modificato da Figura 2, Rif. 15, riportata in originale in bibliografia.

*CrCl 31-50 mg/min

Attuale utilizzo di ZINFORO® per il trattamento della CAP: l'esperienza dello studio CAPTURE [16]

Tassi di successo clinico* [17,18]



Questi dati suggeriscono che **ZINFORO®, nell'utilizzo clinico attuale, è un efficace antibiotico per il trattamento dei pazienti con CAP batterica, compresi quelli con comorbilità significative** o che hanno richiesto un cambio della precedente terapia antibiotica. [16]

COMORBILITÀ NELLO STUDIO CAPTURE ›

Il Clinical Assessment Program and Teflaro® Utilization Registry (CAPTURE) è uno studio multicentrico di coorte, disegnato per raccogliere informazioni sull'attuale utilizzo di ZINFORO® negli Stati Uniti. [16]

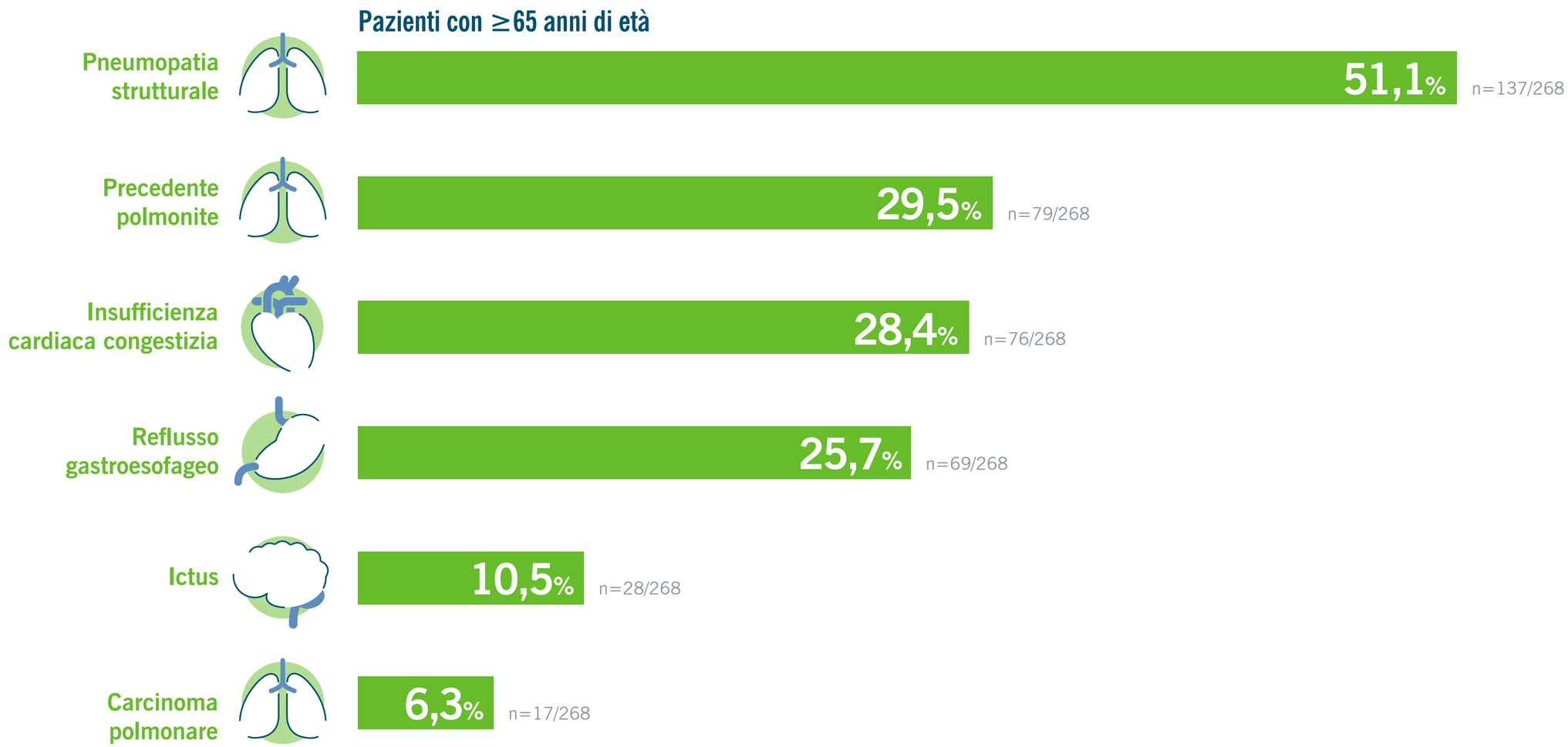
*La risposta clinica era registrata come "successo" se il motivo dell'interruzione del trattamento con ceftarolina fosamil era la guarigione clinica, senza alcuna ulteriore necessità di antibiotici, o il miglioramento clinico, con passaggio ad antibiotico orale. [17]

[a] Tassi nei pazienti con CAP batterica per gruppo di età. Modificato da Tabella 3, Rif. 17, riportata in originale in bibliografia.

[b] Elaborato da testo, Rif. 18.

ZINFORO® nel trattamento della CAP batterica negli anziani (studio CAPTURE) [17]

Anamnesi clinica rilevante nei pazienti con CAP batterica valutabili, per classe di età [17]



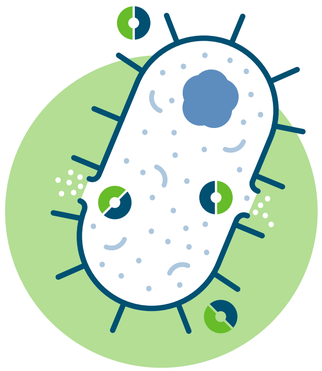
Modificato da Tabella 2, Rif. 17, riportata in originale in bibliografia.

Il Clinical Assessment Program and Teflaro® Utilization Registry (CAPTURE) è uno studio multicentrico di coorte, disegnato per raccogliere informazioni sull'attuale utilizzo di ZINFORO® negli Stati Uniti. [16]

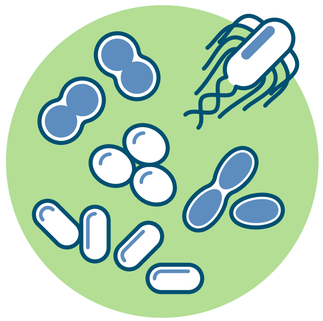
[a] Tassi nei pazienti con CAP batterica per gruppo di età. Modificato da Tabella 3, Rif. 17, riportata in originale in bibliografia.
[b] Elaborato da testo, Rif. 18.

ZINFORO®: una cefalosporina ad ampio spettro [19]

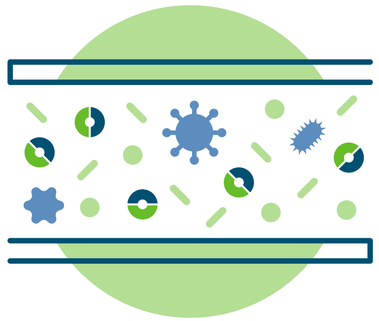
ZINFORO® è stato descritto in letteratura come una cefalosporina di 5ª generazione [19]



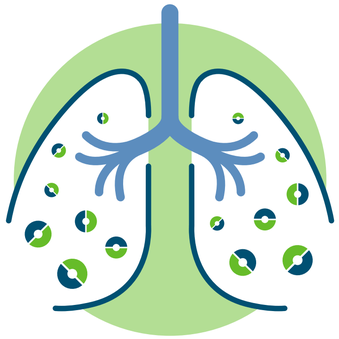
Come altri beta-lattamici, ZINFORO® esercita il suo **rapido effetto battericida** legandosi alle principali proteine leganti le penicilline (PBP). Tuttavia, diversamente dalla maggior parte delle altre cefalosporine e dei beta-lattamici, ZINFORO® presenta **un'affinità di legame più elevata per le PBP** attraverso la catena laterale 3' in patogeni chiave come l'MRSA e lo pneumococco resistente alla penicillina. [19]



Studi in vitro hanno dimostrato **l'ampio spettro di attività** di ZINFORO® contro organismi Gram-positivi e Gram-negativi. Per quanto riguarda **gli attuali patogeni clinicamente rilevanti nella CAP batterica**, ZINFORO® presenta attività contro gli organismi Gram-positivi *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *Streptococcus pyogenes*, e contro specie Gram-negative (*Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*), **compresi i fenotipi resistenti**. [19]



ZINFORO® presenta un **ridotto legame con le proteine** (<20%) e questo, sulla base dello studio di Fleishaker e McNamara, farebbe prevedere una **rapida penetrazione nel sito primario di infezione**. [20]



ZINFORO® **penetra nel fluido di rivestimento epiteliale (ELF) e raggiunge concentrazioni massime più elevate della MIC_{90} dell'MRSA** quando somministrato ogni 12 o 8 ore.* [21]

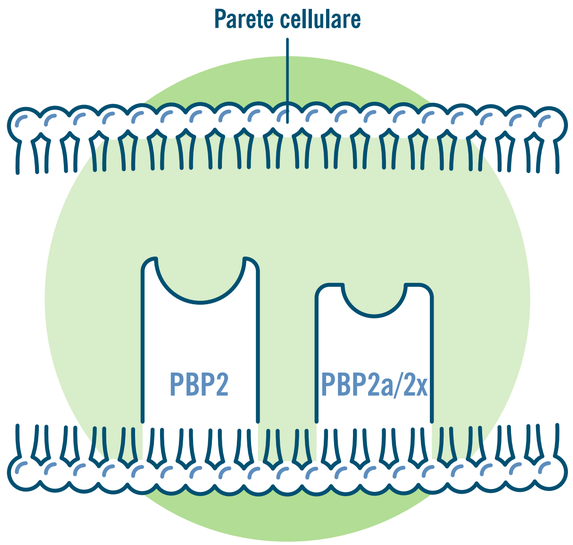
AFFINITÀ DI LEGAME PER LE PBP ›

BREAKPOINT NEI TEST DI SENSIBILITÀ ›

FARMACODINAMICA/FARMACOCINETICA ›

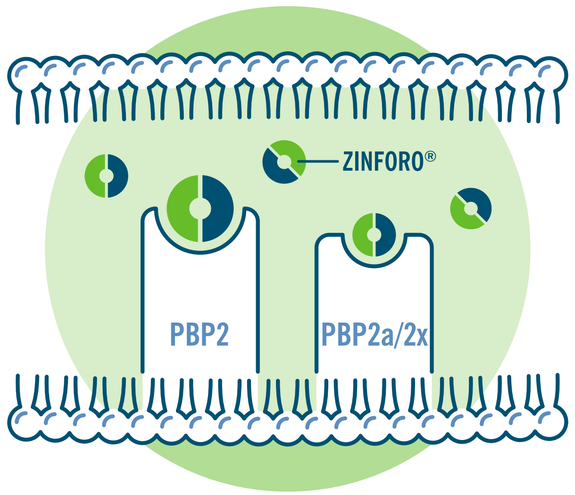
*Polmonite acquisita in comunità. Negli studi clinici non sono stati inclusi casi di CAP dovuti a MRSA. I dati clinici disponibili non possono supportare l'efficacia contro i ceppi non sensibili alla penicillina di *S. pneumoniae*. [2]

ZINFORO®. Affinità di legame per le PBP



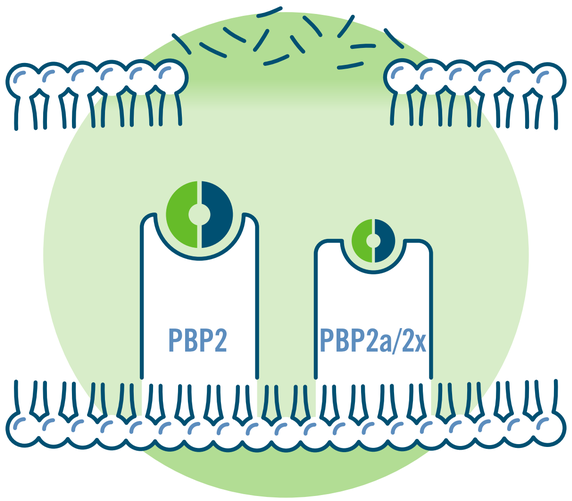
Gli MRSA sono resistenti ai beta-lattamici a causa dell'acquisizione del gene *mecA*, che codifica per una PBP mutata (PBP2a). [20]

Isolati pneumococcici resistenti hanno principalmente mutazioni nelle PBP1a, 2b e 2x. [20]



Diversamente dai beta-lattamici tradizionali ZINFORO® si lega con alta affinità a PBP2a ottenendo un'attività battericida contro i ceppi di MRSA acquisiti sia in ospedale sia in comunità. [22]

Oltre all'aumentata affinità verso la PBP2a mutata, ZINFORO® mostra un'aumentata affinità di legame per PBP2x, una mutazione nella PBP presente nello *S. pneumoniae* resistente ai beta-lattamici. [22]



Il risultato del legame con le PBP è una riduzione dell'integrità della parete cellulare e la morte cellulare. [22]

Figure elaborate da testo, Rif. 20 e 22.

L'aumentata affinità di legame per PBP2x conferisce a ZINFORO® una potente attività contro i ceppi resistenti di *S. pneumoniae*, compresi isolati resistenti ai macrolidi e ai chinoloni, così come ai ceppi di S. pneumoniae con resistenza multifarmaco. [22]

*Polmonite acquisita in comunità. Negli studi clinici non sono stati inclusi casi di CAP dovuti a MRSA. I dati clinici disponibili non possono supportare l'efficacia contro i ceppi non sensibili alla penicillina di *S. pneumoniae*. [2]

ZINFORO®. Breakpoint nei test di sensibilità [2]

I breakpoint clinici per i test delle MIC, stabiliti dal Comitato europeo responsabile della standardizzazione dei test di sensibilità antimicrobica (EUCAST), sono riportati di seguito.[2]

	MIC breakpoints (mg/l)	
Microrganismi	Sensibile (≤S)	Resistente (R>)
Staphylococcus aureus	1[a]	>2[b]
Streptococcus pneumoniae	0,25	0,25
Streptococcus Gruppi A, B, C, G	Nota[c]	Nota[c]
Haemophilus influenzae	0,03	0,03
Enterobacteriaceae	0,5	0,5

Tabella, Rif. 2.

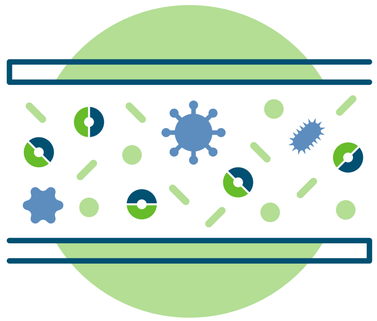
[a] Si riferisce al dosaggio per adulti o adolescenti (da 12 anni di età e 33 kg) con ceftarolina ogni 12 ore mediante infusioni di 1 ora (vedere paragrafo 4.2). Notare che: non ci sono dati riguardanti studi clinici sull'uso di ceftarolina per il trattamento di CAP dovuta a *S. aureus* con MIC di ceftarolina >1 mg/L.[2]

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

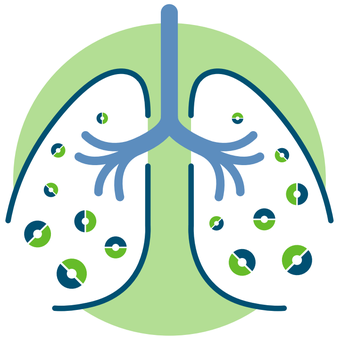
[c] Sensibilità dedotta dalla sensibilità alla benzilpenicillina.[2]

*Polmonite acquisita in comunità. Negli studi clinici non sono stati inclusi casi di CAP dovuti a MRSA. I dati clinici disponibili non possono supportare l'efficacia contro i ceppi non sensibili alla penicillina di *S. pneumoniae*.[2]

ZINFORO®. Farmacodinamica/Farmacocinetica



ZINFORO® presenta un ridotto legame con le proteine (<20%) e questo, sulla base dello studio di Fleishaker e McNamara, farebbe prevedere una rapida penetrazione nel sito primario di infezione. [20]



La penetrazione di ZINFORO® libero nel fluido di rivestimento epiteliale (ELF), assumendo il 20% di legame con le proteine nel plasma e nessun legame con le proteine nel fluido di rivestimento epiteliale, è stata di circa il 23%. [21]

Alla dose di 600 mg ogni 12 ore e per una MIC di 1 mg/l, è atteso che il 98,1% dei pazienti simulati otterrebbe una concentrazione di farmaco libero dal target superiore alla MIC (fT>MIC) nel plasma del 42%, e l'81,7% otterrebbe una fT>MIC nel fluido di rivestimento epiteliale del 17%. [21]

*Polmonite acquisita in comunità. Negli studi clinici non sono stati inclusi casi di CAP dovuti a MRSA. I dati clinici disponibili non possono supportare l'efficacia contro i ceppi non sensibili alla penicillina di *S. pneumoniae*.[2]

Profilo di sicurezza

Somministrato per infusione endovenosa (e.v.) è **ben tollerato**, con un profilo di sicurezza che rispecchia quello della classe delle cefalosporine.[16]

Si prevede che il potenziale di interazione di ceftarolina o ceftarolina fosamil con i medicinali metabolizzati dagli enzimi CYP450 sia basso, in quanto questi agenti non sono inibitori né induttori degli enzimi CYP450 *in vitro*.[2*]

Ceftarolina non è un substrato né un inibitore dei **trasportatori di captazione renale** (OCT2, OAT1 e OAT3) *in vitro*. Pertanto, **non sono attese interazioni di ceftarolina con medicinali che sono substrati o inibitori** (es. probenecid) di questi trasportatori.[2*]

Nessun paziente con insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale **ha interrotto il trattamento con ZINFORO® per un evento avverso**.[18]

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

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

*Non sono stati effettuati studi di interazione clinica con altri farmaci e ceftarolina fosamil.[2]

Posologia [2]

Durata del trattamento nella CAP [2a]

5-7 giorni

Anziani

- Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i soggetti anziani con valori di CrCl >50 mL/min. [2]

Compromissione renale

- La dose deve essere aggiustata quando la CrCL è ≤50 mL/min, come indicato in Tabella 3 e in Tabella 4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [2]

Compromissione epatica

- Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica. [2]

DOSAGGIO NEGLI ADULTI CON FUNZIONALITÀ RENALE NORMALE, CLEARANCE DELLA CREATININA (CrCl) >50 ML/MIN [2] ›

DOSAGGIO NEGLI ADULTI CON FUNZIONALITÀ RENALE COMPROMESSA, CLEARANCE DELLA CREATININA (CrCl) ≤50 ML/MIN [2] ›

DOSAGGIO NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON FUNZIONALITÀ RENALE NORMALE, CLEARANCE DELLA CREATININA (CrCl) >50 ML/MIN [2] ›

DOSAGGIO NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON FUNZIONALITÀ RENALE COMPROMESSA, CLEARANCE DELLA CREATININA (CrCl) ≤50 ML/MIN [2] ›

[a] La durata raccomandata del trattamento è di 5-14 giorni per le cSSTI e di 5-7 giorni per la CAP. [2]

Dosaggio negli adulti con funzionalità renale normale, clearance della creatinina (CrCl) >50 mL/min [2]

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

Tabella 1, Rif. 2.

[a] Per i pazienti con una clearance della creatinina sopra la norma che ricevono la dose standard, può essere preferibile un tempo di infusione di 60 minuti. [2]
[b] Tempi di infusione inferiori a 60 minuti e raccomandazioni sulla dose elevata sono basati esclusivamente su analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche. Vedere i paragrafi 4.4 e 5.1. [2]
[c] Per il trattamento di *S. aureus* per cui la MIC della ceftarolina è $\leq$1 mg/L, si raccomanda la dose standard. [2]

[a] La durata raccomandata del trattamento è di 5-14 giorni per le cSSTI e di 5-7 giorni per la CAP. [2]

Dosaggio negli adulti con funzionalità renale compromessa, clearance della creatinina (CrCl) ≤50 mL/min [2]

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

Tabella 3, Rif. 2.

[a] Calcolata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault per gli adulti. La dose si basa sulla CrCl. La CrCl deve essere attentamente monitorata e la dose aggiustata in base al cambiamento della funzionalità renale.[2]
[b] La ceftarolina è emodializzabile; pertanto, ZINFORO® deve essere somministrato dopo l'emodialisi nei giorni di emodialisi.[2]
[c] Tempi di infusione inferiori a 60 minuti e raccomandazioni sulla dose elevata sono basati esclusivamente su analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche. Vedere i paragrafi 4.4 e 5.1.[2]
[d] Per il trattamento di *S. aureus* per cui la MIC della ceftarolina è ≤1 mg/L, si raccomanda la dose standard.[2]

[a] La durata raccomandata del trattamento è di 5-14 giorni per le cSSTI e di 5-7 giorni per la CAP.[2]

Dosaggio nei pazienti pediatrici con funzionalità renale normale, clearance della creatinina (CrCl) >50 mL/min [2]*

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

Tabella 2, Rif. 2.

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

[a] Per i pazienti con una clearance della creatinina sopra la norma che ricevono la dose standard, può essere preferibile un tempo di infusione di 60 minuti.[2]

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

[c] Per il trattamento di *S. aureus* per cui la MIC della ceftarolina è ≤1 mg/L, si raccomanda la dose standard.[2]

[a] La durata raccomandata del trattamento è di 5-14 giorni per le cSSTI e di 5-7 giorni per la CAP.[2]

Dosaggio nei pazienti pediatrici con funzionalità renale compromessa, clearance della creatinina (CrCl) ≤50 mL/min [2]

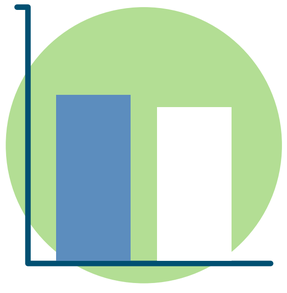
Indicazioni	Fascia di età	Clearance della creatinina (mL/min)[a]	Posologia (mg/infusione)	Tempo di infusione (minuti)/Frequenza
Dose standard				
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI)	Adolescenti di età compresa tra 12 e <18 anni con peso corporeo ≥33 kg	Da >30 a ≤50	400 mg	5-60[c]/ogni 12 ore
		Da ≥15 a ≤30	300 mg	
Polmonite acquisita in comunità (CAP)		ESRD, inclusa emodialisi[b]	200 mg	
	Adolescenti di età compresa tra 12 e <18 anni con peso corporeo <33 kg e bambini di età compresa tra ≥2 e <12 anni	Da >30 a ≤50	8 mg/kg fino ad un massimo di 300 mg	5-60[c]/ogni 8 ore
		Da ≥15 a ≤30	6 mg/kg fino ad un massimo di 200 mg	
Dose elevata[c]				
cSSTI confermate o che si sospetta siano dovute a *S. aureus* con MIC della ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/L[d]	Bambini e adolescenti di età compresa tra ≥2 e <18 anni	Da >30 a ≤50	10 mg/kg fino ad un massimo di 400 mg	120/ogni 8 ore
		Da ≥15 a ≤30	8 mg/kg fino ad un massimo di 300 mg	

Tabella 4, Rif. 2.

[a] Calcolato utilizzando la formula di Schwartz per pazienti pediatrici (in mL/min/1,73m^2). La dose si basa sulla CrCl. La CrCl deve essere attentamente monitorata e la dose aggiustata in base al cambiamento della funzionalità renale. [2]
[b] La ceftarolina è emodializzabile; pertanto, ZINFORO® deve essere somministrato dopo l'emodialisi nei giorni di emodialisi. [2]
[c] Tempi di infusione inferiori a 60 minuti e raccomandazioni sulla dose elevata sono basati esclusivamente su analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche. Vedere i paragrafi 4.4 e 5.1. [2]
[d] Per il trattamento di *S. aureus* per cui la MIC della ceftarolina è ≤1 mg/L, si raccomanda la dose standard. [2]

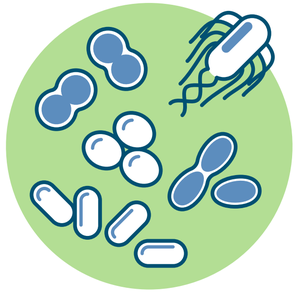
[a] La durata raccomandata del trattamento è di 5-14 giorni per le cSSTI e di 5-7 giorni per la CAP. [2]

ZINFORO® nelle CAP

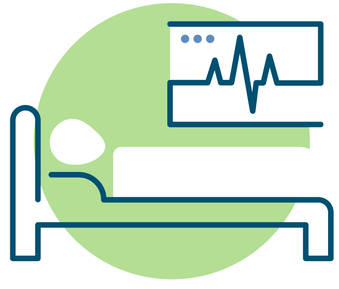


I dati di efficacia riportati dalle analisi singole e integrate degli **studi FOCUS** hanno dimostrato che ZINFORO® 600 mg somministrato ogni 12 ore per 5-7 giorni in adulti con CAP e classe di rischio PORT III o IV, ospedalizzati (non ricoverati in una unità di terapia intensiva), è un **trattamento efficace** e ben tollerato sovrapponible a ceftriaxone. [14]

ZINFORO® è stato associato a **tassi di risposta clinica più elevati di ceftriaxone al giorno 4,** e questi risultati sono stati coerenti per i principali patogeni identificati in questi studi. [13]



Studi *in vitro* hanno dimostrato **l'ampio spettro di attività** di ZINFORO® contro organismi Gram-positivi e Gram-negativi. Per quanto riguarda **gli attuali patogeni clinicamente rilevanti nella CAP batterica**, ZINFORO® presenta attività contro gli organismi Gram-positivi *S. pneumoniae, S. aureus* e *Streptococcus pyogenes*, e contro specie Gram-negative (*Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*), **compresi i fenotipi resistenti**. [19]



ZINFORO®, **nell'utilizzo clinico attuale, è un efficace antibiotico per il trattamento dei pazienti con CAP batterica**, compresi quelli con comorbilità significative o che hanno richiesto un cambio della precedente terapia antibiotica. [16]

Somministrato per infusione endovenosa (e.v.) è **ben tollerato**, con un profilo di sicurezza che rispecchia quello della classe delle cefalosporine. [16]

Bibliografia

1. Mpenge MA, MacGowan AP. Ceftaroline in the management of complicated skin and soft tissue infections and community acquired pneumonia. Ther Clin Risk Manag. 2015 Apr 7;11:565-79.
2. Zinforo®, Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
3. Welte T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jan;31(1):33-47.
4. Finch R. Community-acquired pneumonia: the evolving challenge. Clin Microbiol Infect. 2001;7 Suppl 3:30-8.
5. de Amorim Correa R, Costa AN, Lundgren F et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. J Bras Pneumol. 2018 Sep-Oct;44(5):405-23.
6. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. Lancet. 2015;386:1097-108.
7. Gibson GJ. Sleep disordered breathing and the outcome of stroke. Thorax. 2004 May;59(5):361-3.
8. Luna CM, Palma I, Niederman MS et al. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia. Ann Am Thorac Soc. 2016 Sep;13(9):1519-26.
9. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Oct 15;188(8):985-95.
10. Blasi F, Garau H, Medina J et al. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. Respir Res. 2013;14(1):44.
11. Menéndez R, Torres A, Zalacaìn R et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax. 2004 Nov;59(11):960-5.
12. Ostermann H, Garau J, Medina J et al. Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe: analysis of the REACH study. BMC Pulm Med. 2014 Mar 5;14:36.
13. Eckburg PB, Friedland HD, Llorens L et al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. Infect Dis Clin Pract. 2012;20(4):254-60.
14. File TM, Low DE, Eckburg PB et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2010 Dec 15;51(12):1395-405.
15. Zhong NS, Sun T, Zhuo C et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. Lancet Infect Dis. 2015 Feb;15(2):161-71.
16. Ramani A, Udeani G, Evans J et al. Contemporary use of ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: CAPTURE study experience. J Chemother. 2014 Aug;26(4):229-34.
17. Udeani G, Evans J, Cole P, Friedland HD. Ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia in elderly patients. Hosp Pract (1995). 2014 Aug;42(3):109-15.
18. Maggiore C, Pasquale T, Cole P, Friedland HD. Ceftaroline fosamil for treating skin and skin structure infections or community-acquired pneumonia in patients with renal insufficiency. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015 Jan;8(1):141-53.
19. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. J Antimicrob Chemother. 2011;66(Suppl 3):iii11-iii18.
20. Drusano GJ. What are the properties that make an antibiotic acceptable for therapy of community-acquired pneumonia? J Antimicrob Chemother. 2011;66(Suppl 3):iii61-iii67.
21. Riccobene TA, Pushkin R, Jandourek A et al. Penetration of ceftaroline into the epithelial lining fluid of healthy adult subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Sep 23;60(10):5849-57.
22. Garrison MW, Kawamura NM, Wen MM. Ceftaroline fosamil: a new cephalosporin active against resistant Gram-positive organisms including MRSA. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012 Oct;10(10):1087-103.

Tabella 3, Rif. 12

Table 3 Hospital stay and resource use analysed by clinical outcomes

Resource	Initial antibiotic treatment modification		Comorbidities		Recurrences		Septic shock	
	With (n = 589)	Without (n = 1,450)	With (n = 1,598)	Without (n = 441)	With (n = 94)	Without (n = 1,945)	With (n = 84)	Without (n = 1,955)
Total duration of hospitalization, days, mean (SD) [median]	16.1 (13.1) [12.0] (n = 581)	11.1 (8.9) [9.0] (n = 1,397)	13.3 (11.1) [10.0] (n = 1,555)	10.0 (7.5) [8.0] (n = 423)	25.1 (16.9) [19.0] (n = 94)	11.5 (8.7) [9.0] (n = 1,548)	21.8 (18.7) [17.0] (n = 83)	12.2 (9.9) [9.0] (n = 1,895)
Admitted to ICU at any time, n (%)	106 (18.0)	172 (11.9)	219 (13.7)	59 (13.4)	19 (20.2)	177 (11.4)	69 (82.1)	209 (10.7)
Time in ICU, days, mean (SD) [median]	11.2 (13.6) [5.0] (n = 90)	8.5 (10.4) [5.5] (n = 154)	9.9 (12.5) [6.0] (n = 191)	8.3 (8.1) [5.0] (n = 53)	12.9 (17.8) [4.0] (n = 17)	8.7 (10.7) [5.0] (n = 176)	13.7 (16.2) [8.5] (n = 54)	8.3 (9.8) [5.0] (n = 190)
Blood pressure support during hospitalization, n (%)								
Fluid resuscitation	95 (16.1)	156 (10.8)	209 (13.1)	42 (9.5)	15 (16.0)	155 (10.0)	63 (75.0)	188 (9.6)
Vasopressors	46 (7.8)	55 (3.8)	77 (4.8)	24 (5.4)	5 (5.3)	42 (2.7)	71 (84.5)	30 (1.5)
Invasive procedures	13 (2.2)	17 (1.2)	22 (1.4)	8 (1.8)	2 (2.1)	13 (0.8)	12 (14.3)	18 (0.9)
Isolation required, n (%)	55 (9.3)	99 (6.8)	114 (7.1)	40 (9.1)	5 (5.3)	92 (5.9)	20 (23.8)	134 (6.9)
Mechanical ventilation required during hospitalization, n (%)	114 (19.4)	166 (11.4)	232 (14.5)	48 (10.9)	10 (10.6)	149 (9.6)	68 (81.0)	212 (10.8)
Invasive	61 (10.4)	78 (5.4)	108 (6.8)	31 (7.0)	4 (4.3)	56 (3.6)	60 (71.4)	79 (4.0)
Duration, days, mean (SD) [median]	12.9 (15.8) [8.0] (n = 58)	8.6 (9.3) [5.0] (n = 75)	10.9 (13.7) [6.0] (n = 103)	9.0 (8.1) [8.0] (n = 30)	21.3 (28.0) [9.5] (n = 4)	11.1 (9.9) [8.0] (n = 53)	10.8 (10.5) [8.0] (n = 58)	10.2 (14.2) [5.0] (n = 75)
Non-invasive	68 (11.5)	98 (6.8)	146 (9.1)	20 (4.5)	8 (8.5)	102 (6.6)	20 (23.8)	146 (7.5)
Duration, days, mean (SD) [median]	6.0 (5.4) [4.0] (n = 64)	4.6 (3.7) [4.0] (n = 91)	5.3 (4.7) [4.0] (n = 139)	4.1 (3.4) [3.5] (n = 16)	3.0 (0.8) [3.0] (n = 8)	5.6 (4.8) [4.0] (n = 99)	4.9 (5.1) [3.0] (n = 20)	5.2 (4.5) [4.0] (n = 135)
Parenteral nutrition, n (%)	38 (6.5)	56 (3.9)	79 (4.9)	15 (3.4)	5 (5.3)	50 (3.2)	16 (19.0)	78 (4.0)
Duration of parenteral nutrition, days, mean (SD) [median]	13.4 (14.9) [6.0] (n = 34)	6.4 (5.2) [5.0] (n = 54)	9.2 (10.7) [5.0] (n = 73)	8.4 (10.7) [4.0] (n = 15)	16.4 (22.9) [8.0] (n = 5)	8.0 (7.0) [5.0] (n = 46)	11.5 (13.9) [5.0] (n = 14)	8.6 (9.9) [5.0] (n = 74)
Acute renal failure necessitating renal replacement therapy, n (%)	25 (4.2)	21 (1.4)	36 (2.3)	10 (2.3)	1 (1.1)	16 (1.0)	22 (26.2)	24 (1.2)
Duration of renal failure, days, mean (SD) [median]	8.5 (8.6) [6.0] (n = 19)	4.3 (8.3) [2.0] (n = 18)	5.9 (7.4) [3.0] (n = 29)	8.6 (12.3) [2.5] (n = 8)	3.0 (–) [3.0] (n = 1)	6.8 (9.4) [3.5] (n = 14)	7.1 (8.9) [4.0] (n = 17)	6.0 (8.5) [3.0] (n = 20)
Septic shock, n (%)	40 (6.8)	44 (3.0)	61 (3.8)	23 (5.2)	4 (4.3)	34 (2.2)	N/A	N/A
Home-based care, n (%)	25 (4.2)	48 (3.3)	64 (4.0)	9 (2.0)	7 (7.4)	65 (4.2)	3 (3.6)	70 (3.6)

ICU: intensive care unit; SD: standard deviation.

Tabella 5, Rif. 13

TABLE 5. Clinical Response Rates by Patient Demographics and Baseline Characteristics at Day 4 (EmMITT Population)

Characteristic	FOCUS 1 and 2 Day 4	
	Ceftaroline (n = 154), n/n (%)	Ceftriaxone (n = 155), n/n (%)
Age, y		
<65	59/84 (70.2)	54/89 (60.7)
≥65	48/70 (68.6)	38/66 (57.6)
<75	87/118 (73.7)	73/123 (59.3)
≥75	20/36 (55.6)	19/32 (59.4)
Sex		
Male	70/99 (70.7)	58/97 (59.8)
Female	37/55 (67.3)	34/58 (58.6)
Region of enrollment		
United States	1/2 (50.0)	3/3 (100.0)
Eastern Europe	57/79 (72.2)	41/70 (58.6)
Latin America	15/23 (65.2)	14/27 (51.9)
Western Europe	28/44 (63.6)	29/47 (61.7)
Asia	3/3 (100.0)	1/4 (25.0)
Africa	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)
Structural lung disease		
Yes	30/43 (69.8)	24/41 (58.5)
No	77/111 (69.4)	68/114 (59.6)
Smoking history		
Yes	59/86 (68.6)	53/94 (56.4)
No	48/68 (70.6)	39/61 (63.9)
PORT risk class		
I	0/1 (0)	0/0
II	5/8 (62.5)	7/11 (63.6)
III	64/84 (76.2)	45/82 (54.9)
IV	38/61 (62.3)	39/61 (63.9)
V	0/0	1/1 (100.0)
Creatinine clearance, mL/min		
>80	58/77 (75.3)	42/64 (65.6)
>50 to ≤80	30/46 (65.2)	34/63 (54.0)
>30 to ≤50	18/25 (72.0)	15/27 (55.6)
≤30	1/6 (16.7)	1/1 (100.0)
Abnormal temperature		
Yes	80/106 (75.5)	63/113 (55.8)
No	27/48 (56.3)	29/42 (69.0)
Abnormal respiratory rate		
Yes	59/85 (69.4)	54/90 (60.0)
No	48/69 (69.6)	38/65 (58.5)
Abnormal heart rate		
Yes	45/66 (68.2)	35/64 (54.7)
No	62/88 (70.5)	57/91 (62.6)
Abnormal oxygen saturation		
Yes	27/43 (62.8)	14/35 (40.0)
No	80/111 (72.1)	78/120 (65.0)
Abnormal systolic blood pressure		
Yes	15/18 (83.3)	17/25 (68.0)
No	92/136 (67.6)	75/130 (57.7)

TABLE 5. *(Continued)*

Characteristic	FOCUS 1 and 2 Day 4	
	Ceftaroline (n = 154), n/n (%)	Ceftriaxone (n = 155), n/n (%)
Cough		
Present	105/152 (69.1)	92/153 (60.1)
Absent	2/2 (100.0)	0/2 (0)
Sputum production		
Present	97/134 (72.4)	86/139 (61.9)
Absent	10/20 (50.0)	6/16 (37.5)
Dyspnea		
Present	93/127 (73.2)	80/127 (63.0)
Absent	14/27 (51.9)	12/28 (42.9)
Chest pain		
Present	81/109 (74.3)	55/92 (59.8)
Absent	26/45 (57.8)	37/63 (58.7)
Confusion		
Present	2/4 (50.0)	4/7 (57.1)
Absent	105/150 (70.0)	88/148 (59.5)
Bacteremia		
Yes	14/23 (60.9)	12/21 (57.1)
No	93/131 (71.0)	80/134 (59.7)
Prior antibiotics		
Yes	41/57 (71.9)	37/68 (54.4)
No	66/97 (68.0)	55/87 (63.2)

Tabella 7, Rif. 14

Table 7. Clinical Cure Rates in Select Patient Subgroups, Integrated Clinically Evaluable Population

Patient subgroup	Ceftaroline group	Ceftriaxone group	Weighted treatment difference (95% CI)
Bacteremia	15/21 (71.4)	10/17 (58.8)	12.6 (−17.6 to 41.6)[a]
PORT risk class III	249/287 (86.8)	217/274 (79.2)	7.5 (1.3–13.8)
PORT risk class IV	138/172 (80.2)	132/175 (75.4)	4.7 (−4.1 to 13.5)
Received prior antibiotic treatment[b]	152/185 (82.2)	158/194 (81.4)	0.7 (−7.2 to 8.6)
Did not receive prior antibiotic treatment	235/274 (85.8)	191/255 (74.9)	11.2 (4.5–18.0)
Aged >50 years	304/362 (84.0)	278/351 (79.2)	4.8 (−0.9 to 10.6)
Aged ⩾65 years	195/232 (84.1)	177/219 (80.8)	3.4 (−3.7 to 10.5)
Aged ⩾75 years	90/111 (81.1)	83/105 (79.0)	3.3 (−7.4 to 14.1)
Mild renal impairment (CrCl level, 51–80 mL/min)	133/164 (81.1)	115/151 (76.2)	5.3 (−3.8 to 14.4)
Moderate renal impairment (CrCl level, 31–50 mL/min)	62/75 (82.7)	50/63 (79.4)	3.5 (−9.7 to 17.2)

NOTE. Data are proportion (%) of patients, unless otherwise indicated. CE, clinically evaluable; CI, confidence interval; CrCl, creatinine clearance; PORT, Pneumonia Outcomes Research Team.

[a] Represents crude difference as a result of small sample size. Pathogens causing bacteremia included *Streptococcus pneumoniae* (17 ceftaroline, 12 ceftriaxone; 1 multidrug-resistant *S. pneumoniae* in each group), *Staphylococcus aureus* (3 ceftaroline, 4 ceftriaxone; 1 methicillin-resistant *S. aureus* in ceftriaxone group), *Haemophilus influenzae* (1 in each group), and 1 *Klebsiella pneumoniae* in the ceftaroline group. One patient had bacteremia caused by *S. pneumoniae* and *S. aureus*.

[b] Prior antibiotic treatment defined as receipt of a systemic antibacterial within ⩽96 h before the first dose of study drug. Patients were permitted to receive a single dose of a short-acting antibiotic. Patients were not permitted to receive cefixime (400 mg), ceftriaxone, fluoroquinolones, azithromycin, clarithromycin extended-release, dirithromycin, telithromycin, ertapenem, penicillin G benzathine–procaine, doxycycline (200 mg), or minocycline extended-release.

Tabella 6, Rif. 14

Table 6. Clinical Cure Rates by the Most Common Baseline Pathogens at Test-of-Cure Visit, Integrated Microbiological Modified Intent-to-Treat Efficacy Population

	Proportion (%) of patients					
	FOCUS 1		FOCUS 2		Integrated FOCUS	
Variable	Ceftaroline group	Ceftriaxone group	Ceftaroline group	Ceftriaxone group	Ceftaroline group	Ceftriaxone group
Gram positive						
Streptococcus pneumoniae	24/27 (88.9)	20/30 (66.7)	35/42 (83.3)	28/40 (70.0)	59/69 (85.5)	48/70 (68.6)
MDRSP[a]	2/2 (100)	0/1 (0)	2/2 (100)	2/8 (25.0)	4/4 (100)	2/9 (22.2)
Staphylococcus aureus	8/10 (80.0)	9/14 (64.3)	10/15 (66.7)	9/16 (56.3)	18/25 (72.0)	18/30 (60.0)
MRSA[b]	NA	0/1 (0)	NA	1/1 (100)	NA	1/2 (50.0)
Gram negative						
Haemophilus influenzae	4/5 (80.0)	7/10 (70.0)	13/15 (86.7)	13/14 (92.9)	17/20 (85.0)	20/24 (83.3)
Haemophilus parainfluenzae	7/8 (87.5)	9/10 (90.0)	9/9 (100)	6/8 (75.0)	16/17 (94.1)	15/18 (83.3)
Klebsiella pneumoniae	7/8 (87.5)	3/5 (60.0)	7/7 (100)	7/8 (87.5)	14/15 (93.3)	10/13 (76.9)
Escherichia coli	8/8 (100)	5/7 (71.4)	2/4 (50.0)	4/6 (66.7)	10/12 (83.3)	9/13 (69.2)

NOTE. FOCUS, Ceftaroline Community Acquired Pneumonia Trial versus Ceftriaxone in Hospitalized Patients; MDRSP, multidrug-resistant *S. pneumoniae*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; NA, not applicable.

[a] MDRSP was defined in these studies as strains resistant to ⩾2 antimicrobial classes of drugs, including penicillin, macrolides, tetracycline, fluoroquinolones, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, and cephalosporins.

[b] Patients with confirmed or suspected community-acquired pneumonia caused by MRSA at baseline were excluded from the study.

Figura 2, Rif. 15.

	Patients clinically cured		Difference (95% CI)
	Ceftaroline fosamil	Ceftriaxone	
Analysis population			
Clinically evaluable	217/258 (84·1%)	178/240 (74·2%)	9·9% (2·8 to 17·1)
Modified intention-to-treat	305/381 (80·1%)	256/382 (67·0%)	13·0% (6·8 to 19·2)
Microbiologically evaluable	50/57 (87·7%)	47/62 (75·8%)	11·9% (–2·2 to 25·8)
Microbiological modified intention-to-treat	68/80 (85·0%)	67/96 (69·8%)	15·2% (2·7 to 27·1)
Patient subgroup (clinically evaluable population)			
Age group (cutoff 65 years)			
<65 years	84/107 (78·5%)	67/85 (78·8%)	–0·3% (–11·9 to 11·7)
≥65 years	133/151 (88·1%)	111/155 (71·6%)	16·5% (7·6 to 25·3)
Age group (cutoff 75 years)			
<75 years	146/177 (82·5%)	118/161 (73·3%)	9·2% (0·4 to 18·1)
≥75 years	71/81 (87·7%)	60/79 (75·9%)	11·7% (–0·3 to 23·9)
Sex			
Men	151/181 (83·4%)	124/169 (73·4%)	10·1% (1·4 to 18·7)
Women	66/77 (85·7%)	54/71 (76·1%)	9·7% (–3·1 to 22·6)
PORT risk class			
Class III	148/173 (85·5%)	126/169 (74·6%)	11·0% (2·6 to 19·5)
Class IV	69/85 (81·2%)	52/71 (73·2%)	7·9% (–5·2 to 21·4)
Previous systemic antibiotics			
No	175/209 (83·7%)	143/195 (73·3%)	10·4% (2·4 to 18·4)
Yes	42/49 (85·7%)	35/45 (77·8%)	7·9% (–7·9 to 24·2)

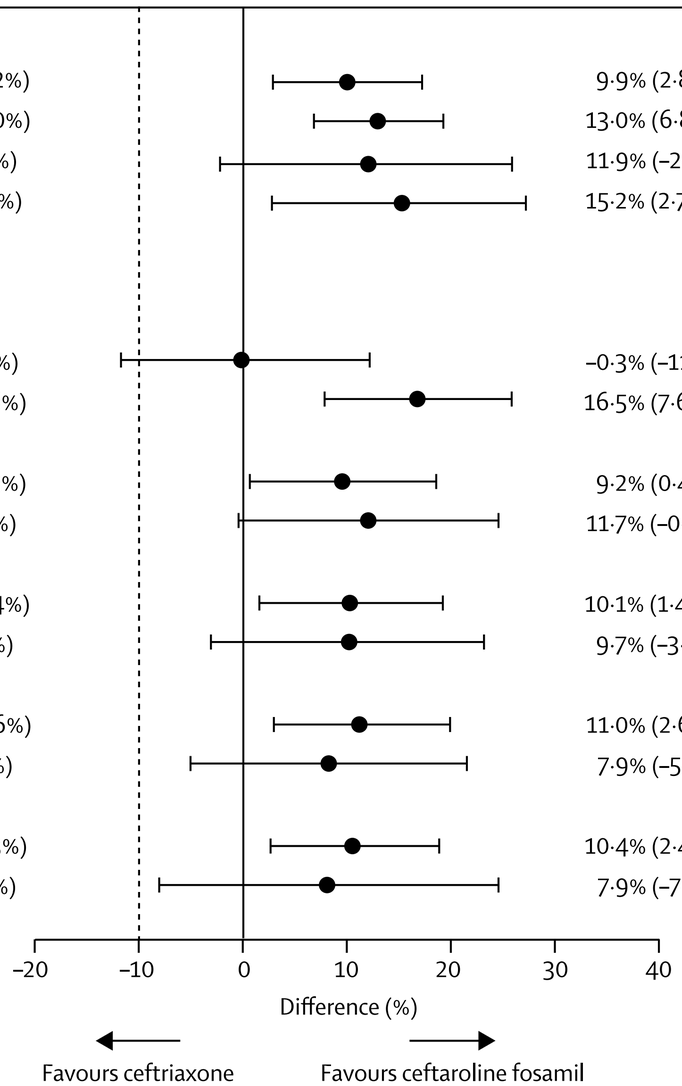


Figure 2: **Patients clinically cured at the test-of-cure visit, by analysis population and patient subgroup**
Error bars show 95% CIs. Differences do not always match the differences between individual treatment percentages because of rounding. PORT=Pneumonia Outcomes Research Team.

Tabella 3, Rif. 17.

Table 3. Rates of Clinical Success for Evaluable CABP Patients by Age Group

Category, n/N (%)	**Age ≥ 65 years**	**Age < 65 years**
Overall	218/268 (81.3)	214/260 (82.3)
Patients with ≥ 2 medical comorbidities	58/69 (84.1)	44/54 (81.5)
Pathogen isolated		
Staphylococcus aureus	30/43 (69.8)	43/53 (81.1)
MRSA	22/33 (66.7)	32/40 (80.0)
MSSA	8/10 (80.0)	11/13 (84.6)
Streptococcus pneumoniae	6/6 (100)	10/11 (90.9)
Ceftaroline fosamil usage		
First-line use	32/41 (78.0)	36/42 (85.7)
Second-line use	186/227 (81.9)	178/218 (81.7)
Monotherapy	83/103 (80.6)	68/83 (81.9)
Concurrent therapy	135/165 (81.8)	146/177 (82.5)

Abbreviations: CABP, community-acquired bacterial pneumonia; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

Tabella 2, Rif. 17.

Table 2. Relevant Medical History for Evaluable CABP Patients by Age Group

Medical History,[a] n (%)	**Age ≥ 65 years (N = 268)**	**Age < 65 years (N = 260)**
Patients with ≥ 2 medical comorbidities	69 (25.8)	54 (20.8)
Structural lung disease	137 (51.1)	91 (35.0)
Prior pneumonia	79 (29.5)	55 (21.2)
Congestive heart failure	76 (28.4)	37 (14.2)
Gastroesophageal reflux	69 (25.7)	58 (22.3)
Smoking	65 (24.3)	94 (36.2)
Stroke	28 (10.5)	17 (6.5)
Lung cancer	17 (6.3)	4 (1.5)
Alcoholism	11 (4.1)	27 (10.4)
Chronic sinusitis	4 (1.5)	4 (1.5)
Hemodialysis	4 (1.5)	4 (1.5)

[a]These categories are not mutually exclusive, and some patients may have had > 1 medical history.

Abbreviation: CABP, community-acquired bacterial pneumonia.

Glossario

CAP: Community-Acquired Pneumonia, polmonite acquisita in comunità.

CE: Clinically Evaluable, clinicamente valutabile.

CrCl: Creatinine Clearance, clearance della creatinina.

cSSTI: complicated Skin and Soft Tissues Infection, infezioni complicate della cute e dei tessuti molli.

DS: deviazione standard.

ELF: Epithelial Lining Fluid, fluido di rivestimento epiteliale.

EOT: End-Of-Treatment, termine della terapia.

ESRD: End-Stage Renal Disease, nefropatia allo stadio terminale.

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

e.v.: endovena.

IC: intervallo di confidenza.

ITT: Intention-To-Treat.

LFU: Late Follow-Up, follow-up tardivo.

MIC_{90}: concentrazione minima inibitoria per il 90% dei ceppi testati.

MITTE: Modified Intention-To-Treat for Efficacy, popolazione intention-to-treat modificata di efficacia.

MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

PBP: Penicillin Binding Protein, proteina legante le penicilline.

PD: farmacodinamica.

PK: farmacocinetica.

PORT: Pneumonia Outcomes Research Team.

PSI: Pneumonia Severity Index, indice di severità della polmonite.

TOC: Test-Of-Cure, valutazione della guarigione.