



**Pr.Amen Allah Messadi**

**Service de réanimation de brûlés.**

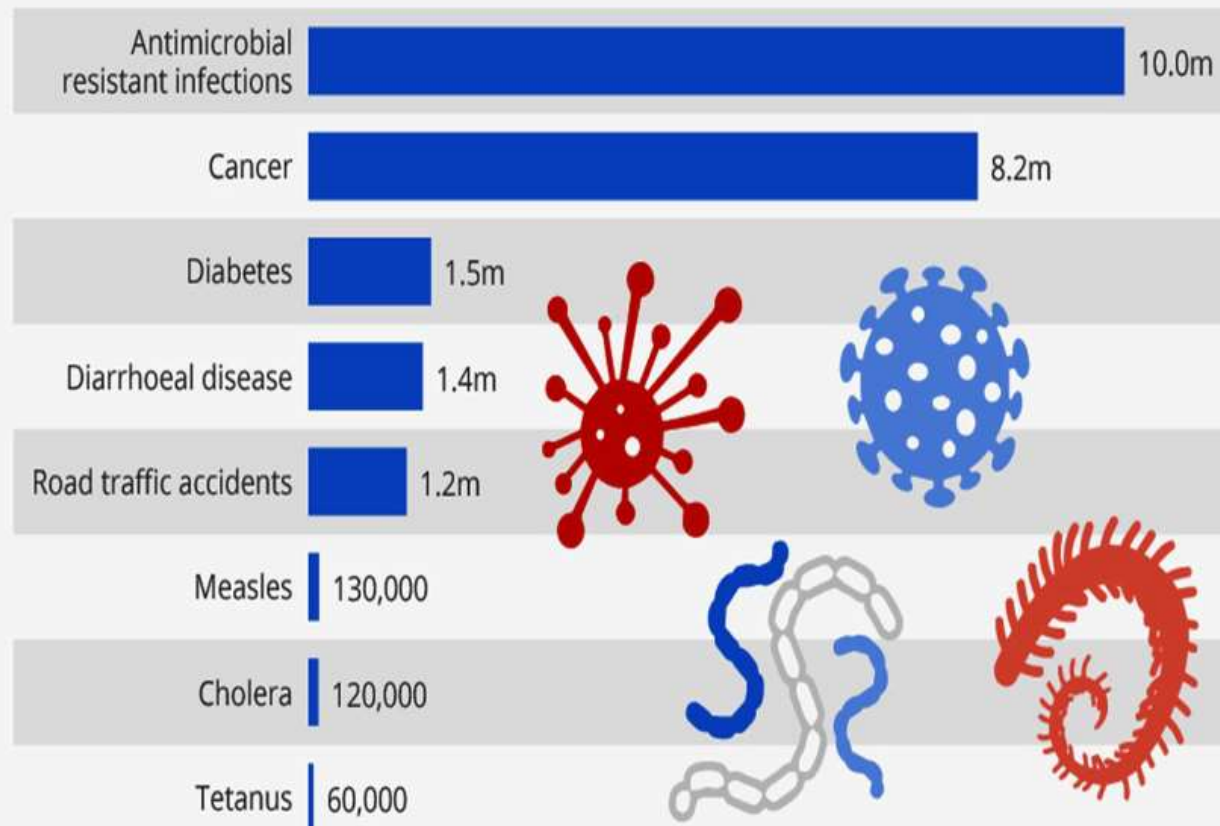
**Centre de traumatologie et des grands brûlés.**

**Ben arous**

# **DECLARATION DE LIEN D'INTERÊT AVEC PFIZER**

# By 2050: Antimicrobial resistant infections the leading cause of death

Deaths from antimicrobial resistant infections and other causes in 2050



## By 2050

- ▶ 10 million people will die every year from infections by MDR pathogens
- ▶ The infections by MDR pathogens will cost the global economy more than \$100 million



# New antibiotics

- Eight new antibiotics were approved by the FDA between January 2010 and December 2015:
  - **ceftaroline**,
  - fidaxomicin,
  - bedaquiline,
  - dalbavancin,
  - tedizolid,
  - oritavancin,
  - ceftolozane-tazobactam
  - ceftazidime-avibactam.

# Zinforo

## ceftaroline fosamil



|                    | Adulte                                                   | Enfant                   |
|--------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------|
| Allemagne          | Oui                                                      | Oui                      |
| Autriche           | Oui                                                      | Oui                      |
| Belgique           | Oui                                                      | Oui                      |
| République Tchèque | Oui                                                      | Oui                      |
| Danemark           | Oui (produit hospitalier, pas de remboursement requis)   | Oui                      |
| Finlande           | Oui                                                      | Oui                      |
| Pays-Bas           | Oui                                                      | Oui                      |
| Royaume-Uni        | Oui                                                      | En Angleterre            |
| Irlande            | Oui                                                      | Non                      |
| Espagne            | Oui                                                      | Non                      |
| Suède              | produit hospitalier                                      | Oui                      |
| Grèce              | Oui (non commercialisé)                                  | Non                      |
| Italie             | Oui                                                      | Non                      |
| Islande            | produit hospitalier                                      | Oui                      |
| Luxembourg         | Oui                                                      | Oui                      |
| Hongrie            | Oui (non commercialisé)                                  | Non                      |
| Norvège            | Oui (produit hospitalier, pas de remboursement requis)   | Oui                      |
| Pologne            | Oui (non officiellement remboursé, mais financé par NHF) | Oui (financé par le NHF) |
| Portugal           | Oui (produit hospitalier, pas de remboursement requis)   | Oui                      |
| Slovaquie          | Oui (non commercialisé)                                  | Non                      |

1. Goodman JJ and Martin SI. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:149–56;
2. Zhanel GG, et al. *Drugs.* 2009;69:809–31;
3. Shorr AF, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(3):298–303
4. Lodise TP and Low DE. *Drugs.* 2012;72(11):1473–93.

## INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Zinforo est indiqué chez les **adultes** et les **enfants** à partir de l'âge de 2 mois dans le traitement :

- **Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)**
- **Pneumonies communautaires (PC).**

# Zinforo

ceftaroline fosamil



**FDA CERTIFICATE** 2010  
Food, Drug, Cosmetics & Medical Device



**European Medicines Agency (EMA) 2012**

Zinforo est indiqué chez l' **adulte** dans le traitement :

**DATE DE PREMIERE AUTORISATION : 19 Mars 2020**

**INFECTIONS CUTANÉES GRAVES  
PNEUMONIE COMMUNAUTAIRE**

# Zinforo

## ceftaroline fosamil



### ■ Céphalosporines (CS):

■ Classe des ATB la plus couramment prescrite:

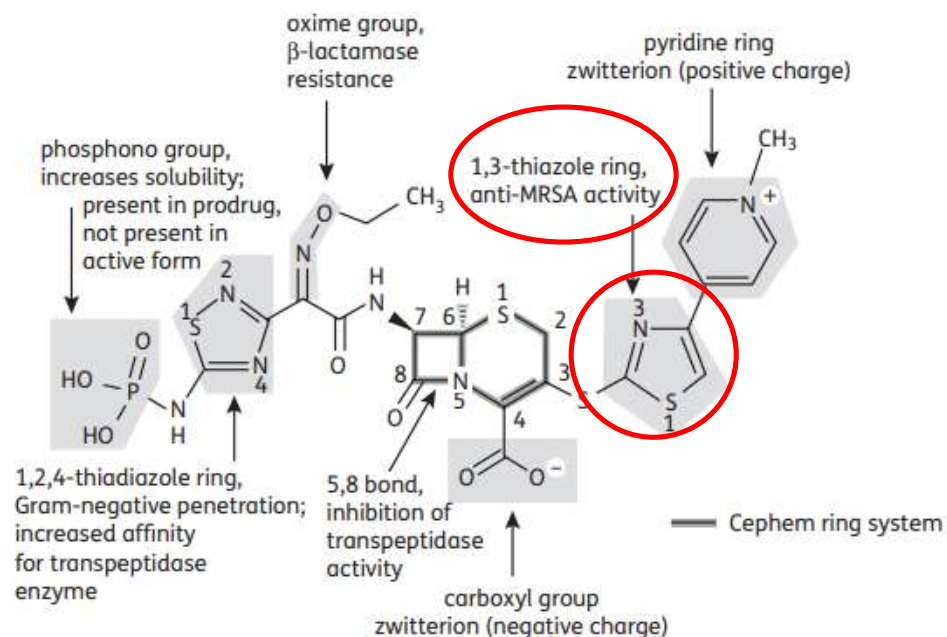
■ Ambulatoire, Hospitalier et en USI

### ■ 4 (5?) générations de CS:

■ Cefтарoline: développée en modifiant la structure du cefozopran (C4G)

■ Cycle 1,3-thiazole ⇒ activité anti-SARM

1. Goodman JJ and Martin SI. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:149–56;
2. Zhanel GG, et al. *Drugs.* 2009;69:809–31;
3. Shorr AF, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(3):298–303
4. Lodise TP and Low DE. *Drugs.* 2012;72(11):1473–93.



## ■ CEFTAROLINE FOSAMIL:

- Pro-médicament = métabolite inactif
- Rapidement converti dans le plasma en métabolite actif:

### CEFTAROLINE

ceftaroline fosamil= **C nouvelle génération (C5G)**

**Zinforo**  
ceftaroline fosamil



## **les cocci Gram positif :**

*Staphylococcus aureus* ( SARM),  
*Streptococcus spp*,  
*Streptococcus pneumoniae*,  
*Streptococcus pyogènes*,  
*Streptococcus galactiae*,  
Groupe des *Streptococcus*  
*anginosus* (incluant *S.*  
*anginosus*, *S.intermedius* et *S.*  
*onstellatus*), *Streptococcus*  
*dysgalactiae*.

## **les bactéries Gram négatif:**

*Escherichia coli*,  
*Klebsiella pneumoniae*,  
*Haemophilus influenzae*,  
*H. parainfluenzae*,  
*Klebsiella oxytoca*,  
*Morganella morganii*.

# Zinforo

ceftaroline fosamil



## ■ Ceftaroline NON ACTIVE



### ■ Entérobactéries productrices de:

- Céphalosporinases (classe C)
- BLSE
- Carbapénémase



### ■ *Enterococcus faecium*, VRE



### ■ *Pseudomonas aeruginosa*

## ■ Résistance médiée par :

- Imperméabilité
- Mécanismes de pompe à efflux de médicaments
- Coexistence des mécanismes+

# Mécanisme d'action

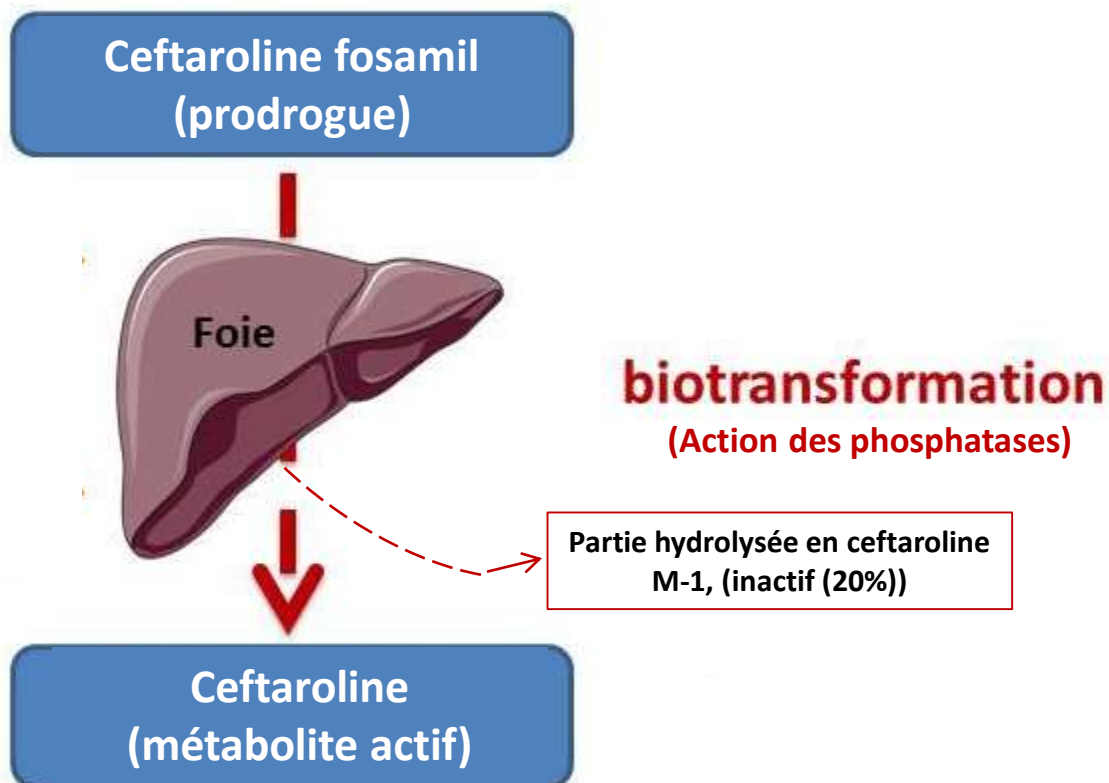
- Beta lactamines:
  - Action bactéricide (anti GP et certains GN) médiée par les PLP (ou PBP)
- Ceftaroline:
  - Forte affinité de liaison:
    - PLP 2A de SARM
    - PLP : 2X, 2A, 2B et 3 de PSDP

| Bacteria (no. of isolates) <sup>1</sup>       | MIC (µg/mL) |                   |                   |
|-----------------------------------------------|-------------|-------------------|-------------------|
|                                               | Range       | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MS) (1,554)     | ≤0.008–1    | 0.25              | 0.25              |
| <i>S. aureus</i> (MR) (1,237)                 | 0.25–2      | 1                 | 1                 |
| <i>S. aureus</i> (VISA and hVISA) (100)       | 0.25–4      | 1                 | 2                 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS) (15)   | 0.06–0.13   | 0.13              | 0.13              |
| <i>S. epidermidis</i> (MR) (26)               | 0.25–1      | 0.5               | 1                 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (613)            | 0.12 to >16 | 2                 | 8                 |
| <i>Enterococcus faecium</i> (VAN-R) (26)      | 4–16        | >16               | >16               |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PS) (202)    | ≤0.008–0.12 | ≤0.008            | 0.015             |
| <i>S. pneumoniae</i> (PI) (103)               | ≤0.008–0.5  | 0.015             | 0.06              |
| <i>S. pneumoniae</i> (PR) (296)               | ≤0.008–0.5  | 0.12              | 0.12              |
| <i>Viridans</i> group streptococci (PS) (190) | ≤0.008–1    | 0.03              | 0.06              |
| <i>Viridans</i> group streptococci (PR) (42)  | ≤0.008–1    | 0.03              | 0.5               |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (ERY-S) (91)    | ≤0.008–0.03 | ≤0.008            | ≤0.008            |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (ERY-S) (59)  | ≤0.008–0.06 | 0.015             | 0.015             |
| <i>S. agalactiae</i> (ERY-NS) (42)            | ≤0.008–0.12 | 0.015             | 0.015             |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (BL–) (305)     | ≤0.008–0.25 | ≤0.008            | 0.015             |
| <i>H. influenzae</i> (BL+) (101)              | ≤0.008–0.2  | 0.015             | 0.03              |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> (BL+) (93)       | ≤0.008–0.5  | 0.06              | 0.25              |

## Concentrations critiques établies par l'EUCAST

| Organism                               | MIC breakpoint (mg/L)                                        |                |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------|
|                                        | Susceptible (≤S)                                             | Resistant (R>) |
| <i>Staphylococcus aureus</i>           | 1 <sup>a</sup>                                               | 2 <sup>b</sup> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>        | 0.25                                                         | 0.25           |
| <i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G | Infer susceptibility from susceptibility to benzylpenicillin |                |
| <i>Haemophilus influenzae</i>          | 0.03                                                         | 0.03           |
| Enterobacteriaceae                     | 0.5                                                          | 0.5            |

## Biotransformation :



## ■ Distribution :

- Taux de fixation aux protéines plasmatiques faible (20 %)
- Ne pénètre pas dans les érythrocytes
- Volume moyen de distribution (sujet sain, dose unique de 600 mg)=20,3 l (=LEC)

## ■ Elimination :

- Principalement éliminée par les reins
- La demi-vie d'élimination = 2,5 H
- Radioactivité: suite à l'administration IV de 600 mg de C/F, 88 % urines et 6 % selles.

## ■ Interactions et Compatibilités:

- Zinforo a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses
- *Etudes in vitro: aucun antagonisme entre Zinforo et les ATB couramment utilisés*

- Amikacin
- Azithromycin
- Aztreonam

- Daptomycin
- Levofloxacin
- Linezolid

- Meropenem
- Tigecycline
- Vancomycin

Review: > Pharmacotherapy. 2010 Apr;30(4):375-89. doi: 10.1592/phco.30.4.375.

## Ceftaroline: a new cephalosporin with activity against resistant gram-positive pathogens

Molly E Steed<sup>1</sup>, Michael J Rybak

Affiliations + expand

PMID: 20334458 DOI: 10.1592/phco.30.4.375

- À des doses uniques (50 à 1 000 mg): C<sub>max</sub> et ASC augmentent proportionnellement à la dose administrée.
- À doses multiples (600 mg ttes les 8 ou 12 heures) : aucune accumulation notable n'a été observée si CL<sub>Cr</sub> > 50 mL/min.

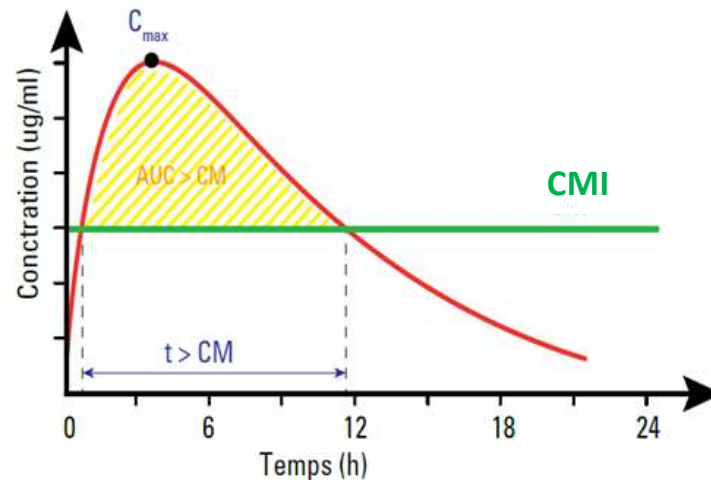
- Insuffisance rénale légère : pas d'ajustement
- Insuffisance rénale sévère : ajustement recommandé

| Parameter                   | Single-dose administration |           |           |           |
|-----------------------------|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                             | 50 mg                      | 100 mg    | 250 mg    | 500 mg    |
| C <sub>max</sub> (mg/L)     | 1.5±0.25                   | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| t <sub>1/2</sub> (h)        | 2.03±0.15                  | 2.03±0.15 | 2.03±0.15 | 2.03±0.15 |
| AUC <sub>0-∞</sub> (h-mg/L) | 1.5±0.25                   | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| CL/F <sub>m</sub> (mL/min)  | 1.5±0.25                   | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| CL <sub>R</sub> (mL/min)    | 1.5±0.25                   | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| Urinary recovery (%)        | 1.5±0.25                   | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| Metabolic ratio             | 1.5±0.25                   | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |

| Parameter                   | Multiple-dose administration |           |           |           |
|-----------------------------|------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                             | Day 1                        | Day 2     | Day 3     | Day 7     |
| C <sub>max</sub> (mg/L)     | 1.5±0.25                     | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| t <sub>1/2</sub> (h)        | 2.03±0.15                    | 2.03±0.15 | 2.03±0.15 | 2.03±0.15 |
| AUC <sub>0-∞</sub> (h-mg/L) | 1.5±0.25                     | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| AUC <sub>ss</sub> (h-mg/L)  | 1.5±0.25                     | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| CL/F <sub>m</sub> (mL/min)  | 1.5±0.25                     | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| CL <sub>R</sub> (mL/min)    | 1.5±0.25                     | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| Urinary recovery (%)        | 1.5±0.25                     | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |
| Metabolic ratio             | 1.5±0.25                     | 3.1±0.25  | 6.2±0.25  | 12.4±0.25 |

- Comme pour les bêta-lactamines: le % de temps pendant lequel la concentration d' ATB se situe au-dessus de CMI de la bactérie entre deux administrations ( $\%T > \text{CMI}$ ), est le paramètre le plus prédictif de l'efficacité de la ceftaroline.
- **Objectif PK/PD:  $\% T > \text{CMI}$  (CGP+++) $\Rightarrow$  2 à 3 Prises +**



# Posologies

## Adultes CrCl>50ml/mn

Zinforo® Summary of Product Characteristics, V0.003 11/ 2020

| Indications                                                                                                                                                 | Posology<br>(mg/infusion) | Infusion time<br>(minutes)/Frequency | Duration  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-----------|
| <u>Standard dose<sup>a</sup></u>                                                                                                                            | 600 mg                    | 5 – 60 <sup>b</sup> /every 12 hours  | 5–14 days |
| Complicated skin and soft tissue infections (cSSTI)<br>Community-acquired pneumonia (CAP)                                                                   |                           |                                      | 5–7 days  |
| <u>High dose<sup>b</sup></u><br>cSSTI confirmed or suspected to be caused by <i>S. aureus</i><br>with an MIC = 2 mg/L or 4 mg/L to ceftaroline <sup>c</sup> |                           | 120/-----every 8 hours               | 5–14 days |

<sup>a</sup> For patients with supranormal renal clearance receiving the standard dose, an infusion time of 60 minutes may be preferable.

<sup>b</sup> Infusion times of less than 60 minutes and high dose recommendations are based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses only. See sections 4.4 and 5.1.

<sup>c</sup> For treatment of *S. aureus* for which the ceftaroline MIC is  $\leq 1$  mg/L, the standard dose is recommended.

# Dosage in Adults with Renal Impairment

## Zinforo dosage in adults with impaired renal function, CrCl ≤50 mL/min

| Indication                                                                                                                                               | CrCl (mL/min) <sup>a</sup>                | Posology (mg/infusion) | Infusion time (minutes)/frequency |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| <u>Standard dose</u><br>cSSTI<br>CAP                                                                                                                     | >30 to ≤50                                | 400 mg                 | 5–60/q12h                         |
|                                                                                                                                                          | ≥15 to ≤30                                | 300 mg                 |                                   |
|                                                                                                                                                          | ESRD, including hemodialysis <sup>b</sup> | 200 mg                 |                                   |
| <u>High dose<sup>c</sup></u><br>cSSTI confirmed or suspected to be caused by <i>S. aureus</i> with an MIC = 2 mg/L or 4 mg/L to ceftaroline <sup>d</sup> | >30 to ≤50                                | 400 mg                 | 120/q8h                           |
|                                                                                                                                                          | ≥15 to ≤30                                | 300 mg                 |                                   |
|                                                                                                                                                          | ESRD, including hemodialysis <sup>b</sup> | 200 mg                 |                                   |

Dose adjustment may be required in patients with moderate-to-severe renal impairment, and elderly patients who have CrCl <50 mL/min

**NOTE:** There are limited clinical data on the use of Zinforo to treat cSSTI caused by *S. aureus* with a MIC of >1 mg/L. Zinforo should not be used to treat cSSTI due to *S. aureus* for which ceftaroline fosamil MIC is >4 mg/L

<sup>a</sup>Calculated using the Cockcroft-Gault formula for adults. Dose is based on CrCl. CrCl should be closely monitored and the dose adjusted according to changing renal function;

<sup>b</sup>Ceftaroline is hemodialyzable; thus Zinforo should be administered after hemodialysis on hemodialysis days; <sup>c</sup>Infusion times of less than 60 minutes and high dose recommendations are based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses only; <sup>d</sup>For treatment of *S. aureus* for which the ceftaroline MIC is ≤1 mg/L, the standard dose is recommended CAP, community-acquired pneumonia; CrCl, creatinine clearance; cSSTI, complicated skin and soft-tissue infection; ESRD, end-stage renal disease; MIC, minimum inhibitory concentration; q8h, every 8 hours;

q12h, every 12 hours

Zinforo® Summary of Product Characteristics, V0.06 05/2021.



**POSOLOGIE ? HYPERCLAIRANCE**

**DOSAGE = SOLUTION**

# Précautions d'usage de Conservation

- Le flacon reconstitué doit être dilué immédiatement
- Temps total: début de reconstitution et fin de préparation ne doit pas excéder 30 min
- Volumes de perfusion de 50, 100 ou 250 ml
- Perfusion IV: 5-60 min (dose standard) et 120 min (dose élevée)
- Les réactions liées à la perfusion (phlébite) peuvent être évitées en prolongeant la durée de la perfusion
- Une fois hors du compartiment de réfrigération et placé à température ambiante, le produit dilué doit être utilisé dans les 6 heures
- Conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.



# POSOLOGIE

## pédiatrie clcr>50ml/mn

| Indications                                                                                                                                                    | Groupe d'âge                                                                                                  | Posologie (mg/perfusion)              | Durée de perfusion (minutes)/fréquence            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <u>Dose standard<sup>a</sup></u><br><br><b>Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)</b><br><br>Pneumonies communautaires (PC)              | Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel ≥ 33 kg                                              | 600 mg                                | 5 – 60 minutes <sup>b</sup> /toutes les 12 heures |
|                                                                                                                                                                | Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg <b>et</b> enfants âgés de ≥ 2 ans à < 12 ans | 12 mg/kg jusqu'à un maximum de 400 mg | 5 – 60 minutes <sup>b</sup> /toutes les 8 heures  |
|                                                                                                                                                                | Nourrissons âgés de ≥ 2 mois à < 2 ans                                                                        | 8 mg/kg                               | 5 – 60 minutes <sup>b</sup> /toutes les 8 heures  |
| <u>Dose élevée<sup>b</sup></u><br>ICPTM confirmées ou suspectées d'être dues à <i>S. aureus</i> avec une CMI de la ceftaroline = 2 mg/L ou 4 mg/L <sup>c</sup> | Enfants et adolescents âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans                                                             | 12 mg/kg jusqu'à un maximum de 600 mg | 120 minutes/toutes les 8 heures                   |
|                                                                                                                                                                | Nourrissons âgés de ≥ 2 mois à < 2 ans                                                                        | 10 mg/kg                              | 120 minutes/toutes les 8 heures                   |

# POSOLOGIE

## Pédiatrie $\text{clcr} < 50 \text{ ml/mn}$

| Indications                                                                                                                                                    | Groupe d'âge                                                                                                | Clairance de la créatinine (mL/min) <sup>a</sup> | Posologie (mg/perfusion)              | Durée de perfusion (minutes)/fréquence            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <u>Dose standard</u><br><br>Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)<br><br>Pneumonies communautaires (PC)                                 | Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel $\geq 33$ kg                                       | $> 30$ à $\leq 50$                               | 400 mg                                | 5 – 60 minutes <sup>c</sup> /toutes les 12 heures |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                             | $\geq 15$ à $\leq 30$                            | 300 mg                                |                                                   |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                             | IRT, y compris hémodialyse <sup>b</sup>          | 200 mg                                |                                                   |
|                                                                                                                                                                | Adolescents âgés de 12 à < 18 ans avec un poids corporel < 33 kg et enfants âgés de $\geq 2$ ans à < 12 ans | $> 30$ à $\leq 50$                               | 8 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg  | 5 – 60 minutes <sup>c</sup> /toutes les 8 heures  |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                             | $\geq 15$ à $\leq 30$                            | 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg  |                                                   |
| <u>Dose élevée<sup>c</sup></u><br>ICPTM confirmées ou suspectées d'être dues à <i>S. aureus</i> avec une CMI de la ceftaroline = 2 mg/L ou 4 mg/L <sup>d</sup> | Enfants et adolescents âgés de $\geq 2$ ans à < 18 ans                                                      | $> 30$ à $\leq 50$                               | 10 mg/kg jusqu'à un maximum de 400 mg | 120 minutes/toutes les 8 heures                   |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                             | $\geq 15$ à $\leq 30$                            | 8 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg  |                                                   |

Les posologies recommandées pour les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents sont basées sur la modélisation pharmacocinétique (PK).

# Effets indésirables

## ■ Réactions d'hypersensibilité :

- La C/F doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un ATCD d'hypersensibilité
- Si réaction allergique sévère, le ttt doit être interrompu et des mesures adaptées mises en place

## ■ Des crises convulsives:

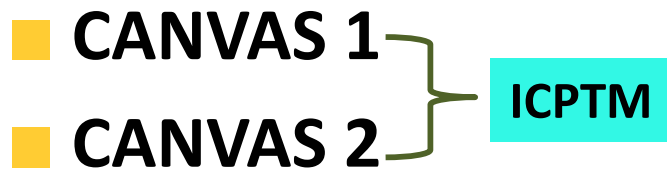
- Observées à des taux 7-25 fois Cmax
- Zinforo® doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

## ■ Séroconversion du test de Coombs:

- Incidence : 11,2 % avec administration /12 heures et 32,3 % toutes les 8 heures
- Dans les études cliniques: aucune hémolyse n'a été observée chez les patients ayant développé un TDA positif sous traitement.

**Déclaration de tout EI suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie**

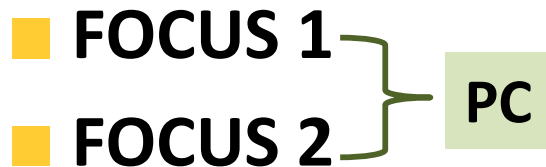
# Essais cliniques chez l'adulte



Corey RG, al. on behalf of the CANVAS 1 investigators. **CANVAS 1**: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with [complicated skin and skin structure infections](#). J Antimicrob Chemother 2010; 65 Suppl 4: iv41–51.

Wilcox MH, et al. on behalf of the CANVAS 2 investigators. **CANVAS 2**: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with [complicated skin and skin structure infections](#). J Antimicrob Chemother 2010; 65 Suppl 4: iv53–65.

*ICPTM: Infections compliquées de la peau et des tissus mous*



File TM Jr, al. on behalf of the FOCUS 1 investigators. **FOCUS 1**: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 3: iii19 –32.

Low DE, al. on behalf of the FOCUS 2 investigators. **FOCUS 2**: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 3: iii33 –44.

*PC: Pneumonie communautaire*

**CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study  
evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with  
complicated skin and skin structure infections**

G. Ralph Corey<sup>1\*</sup>, Mark H. Wilcox<sup>2</sup>, George H. Talbot<sup>3</sup>, Dirk Thye<sup>4</sup>, David Friedland<sup>4</sup> and Tanya Baculik<sup>4</sup>  
on behalf of the CANVAS 1 investigators†

- **Objectives:** The primary study objective was to determine **non-inferiority** ceftaroline fosamil monotherapy compared with that achieved with vancomycin plus aztreonam in the clinically evaluable (CE) and modified intent-to-treat (MITT) patient populations.
- **Methods:** Adult patients with cSSSIs requiring intravenous therapy received 600 mg of ceftaroline fosamil every 12 h or 1 g of vancomycin plus 1 g of aztreonam every 12 h for 5–14 days
- 702 enrolled patients, 353 received ceftaroline fosamil and 349 received vancomycin plus aztreonam. Baseline characteristics of treatment groups were comparable.

**CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study  
evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with  
complicated skin and skin structure infections**

G. Ralph Corey<sup>1\*</sup>, Mark H. Wilcox<sup>2</sup>, George H. Talbot<sup>3</sup>, Dirk Thye<sup>4</sup>, David Friedland<sup>4</sup> and Tanya Baculik<sup>4</sup>  
on behalf of the CANVAS 1 investigators†

- Patients were eligible for the study if they were  $\geq 18$  years of age and had a diagnosis of cSSSI [deep extensive cellulitis, major abscess (a loculated fluid collection with  $\geq 2$  cm of surrounding erythema) requiring surgical drainage, infected wound or ulcer, or infected burn] that warranted  $\geq 5$  days of parenteral antibacterial therapy.
- Patients were stratified by country of enrolment. Fifty-five study sites in 10 countries USA, Germany, Poland, Romania, Russia, Ukraine, Argentina, Chile, Peru and Mexico

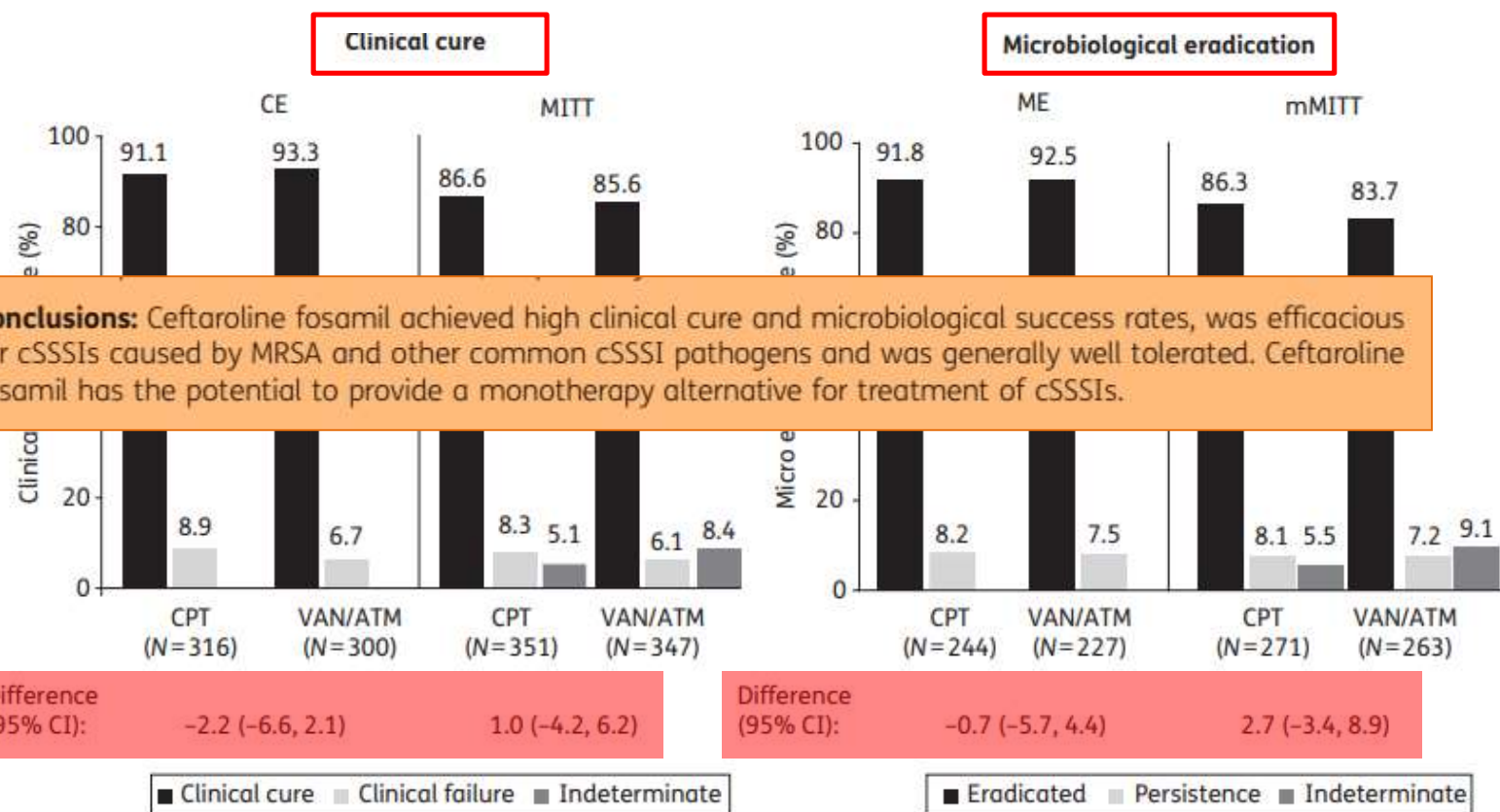
## CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections

G. Ralph Corey<sup>1\*</sup>, Mark H. Wilcox<sup>2</sup>, George H. Talbot<sup>3</sup>, Dirk Thye<sup>4</sup>, David Friedland<sup>4</sup> and Tanya Baculik<sup>4</sup>  
on behalf of the CANVAS 1 investigator†

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, PO Box 17969, Durham, NC 27715, USA;

<sup>2</sup>Department of Microbiology, Leeds Teaching Hospitals & University of Leeds, Leeds, UK; <sup>3</sup>Talbot Advisors LLC, Wayne, PA, USA;

<sup>4</sup>Cerexa, Inc., Oakland, CA, USA



**Figure 4.** Clinical cure rates and microbiological eradication rates (CE, MITT, ME and mMITT populations). ATM, aztreonam; CPT, ceftaroline fosamil; VAN, vancomycin.

## **CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections**

Mark H. Wilcox<sup>1\*</sup>, G. Ralph Corey<sup>2</sup>, George H. Talbot<sup>3</sup>, Dirk Thye<sup>4</sup>, David Friedland<sup>4</sup> and Tanya Baculik<sup>4</sup>  
on behalf of the CANVAS 2 investigators†

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Leeds Teaching Hospitals & University of Leeds, Leeds LS1 3EX, UK; <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA; <sup>3</sup>Talbot Advisors LLC, Wayne, PA, USA; <sup>4</sup>Cerexa, Inc., Oakland, CA, USA

NCT00423657 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00423657>)

- Groupe: Ceftaroline fosamil (n=348) VERSUS gpe vancomycine +aztréonam (n=346 )
- Caractéristiques de base comparables
- Taux de guérison clinique **similaires** (85,1% versus 85,5%, **p: NS**),
- Guérison des ICPTM à **SARM** : **91,4% VS 93,3%**
- Éradication microbiologique : **92,9% vs 95%**
- Effets indésirables: similaires
  - Diarrhée (6,5% contre 4,4%),
  - Nausées (6,2% contre 5,6%),
  - Céphalées (5,3% contre 5,3%)

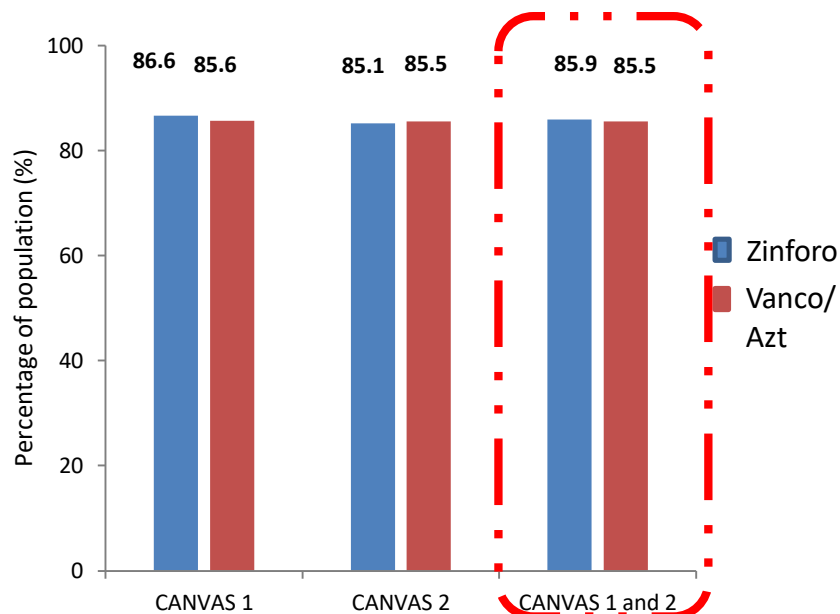
**Conclusions:** Ceftaroline fosamil demonstrated high clinical cure and microbiological success rates, was efficacious against cSSSIs caused by MRSA and other common cSSSI pathogens and was generally well tolerated. Monotherapy with ceftaroline fosamil has the potential to provide an alternative treatment for cSSSIs.

# Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftriaxone versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection

**1396 patients included**

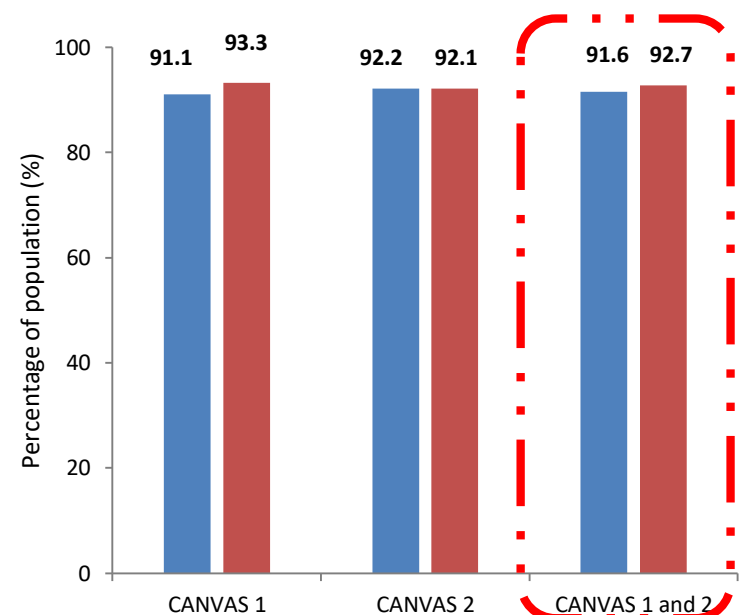


**cSSTI primary outcome: mITT population**



| Difference (n/N) | 304/351         | 297/347          | 291/342 | 289/338 | 595/693         | 586/685 |
|------------------|-----------------|------------------|---------|---------|-----------------|---------|
| CI               | 1.0 (-4.6, 6.2) | -0.4 (-5.8, 5.0) |         |         | 0.3 (-3.4, 4.0) |         |

**cSSTI primary outcome: CE population**



| Difference (n/N) | 288/316          | 280/300 | 271/294         | 269/292 | 559/610          | 549/592 |
|------------------|------------------|---------|-----------------|---------|------------------|---------|
| CI               | -2.2 (-6.6, 2.1) |         | 0.1 (-4.4, 4.5) |         | -1.1 (-4.2, 2.0) |         |

CE, clinically evaluable; CI, confidence interval; cSSTI, complicated skin and soft-tissue infection; mITT, modified intent-to-treat

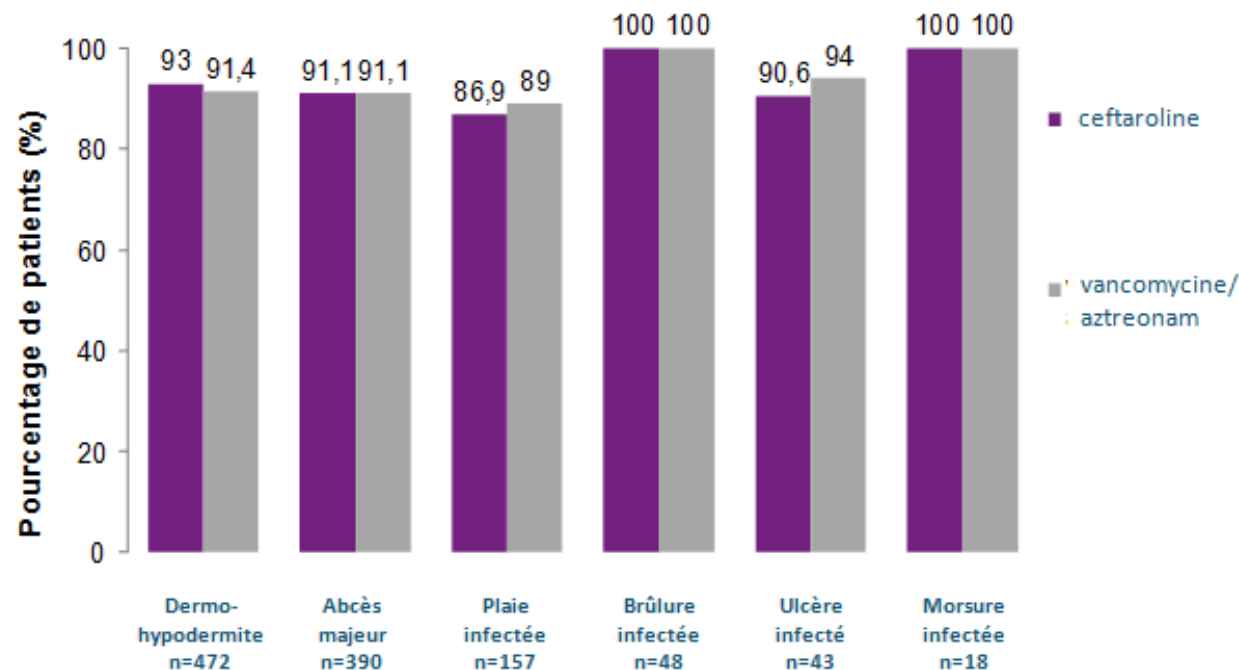
**Zinforo : efficace pour le traitement des ICPTM, avec des taux de guérison clinique comparables à ceux de la vancomycine +aztréonam**

# Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftriaxone versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection

**1396 patients included**



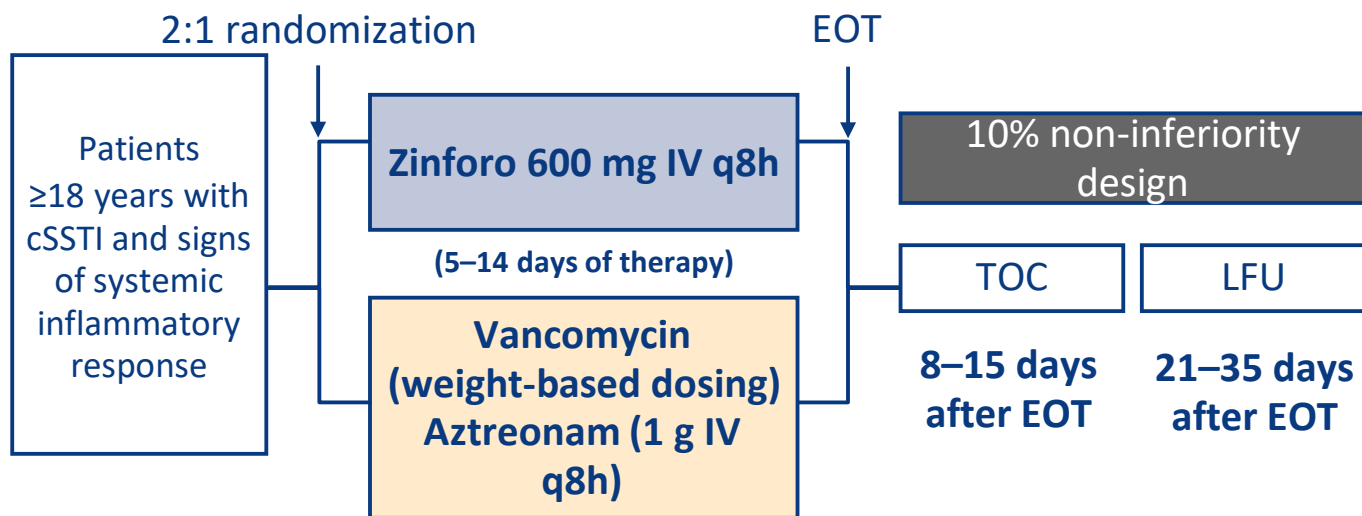
**Analyses par sous-groupes : superposables quelque soit le type de lésion initiale**



**A Phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline fosamil 600 mg every 8 h versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities**

Dryden M, et al. J Antimicrob Chemother. 2016;71:3575–84

- 802 patients avec ICPTM, 111 centres/ 28 pays
- Étude de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de non-infériorité
- **Obj** : démontrer la non-infériorité de Zinforo par rapport à la vancomycine + aztréonam dans le taux de guérison clinique au COT dans les populations CE et MITT



L'aztréonam pouvait être interrompu après ≥ 3 jours si BGN non isolée

**A Phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline fosamil 600 mg every 8 h versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities**

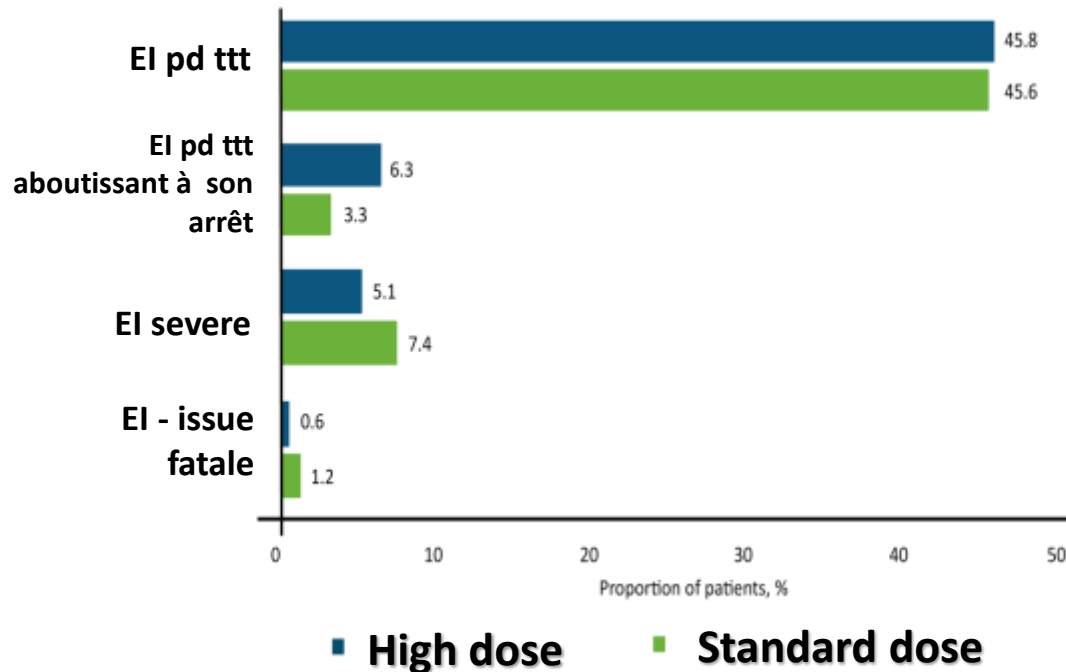
Dryden M, et al. J Antimicrob Chemother. 2016;71:3575–84

## COVERS: Taux de guérison clinique

|                                   | mITT<br>n/N (%)         | CE<br>n/N (%)          | mMITT<br>n/N (%) | ME<br>n/N (%)   |
|-----------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|-----------------|
| <b>Zinforo</b>                    | 396/506 (78.3%)         | 342/395 (86.6%)        | 199/248 (80.2%)  | 163/181 (90.1%) |
| <b>Vancomycin +<br/>aztreonam</b> | 202/255 (79.2%)         | 180/211 (85.3%)        | 108/136 (79.4%)  | 97/112 (86.6%)  |
| <b>Sig</b>                        | −0.95% (−6.90,<br>5.41) | 1.27% (−4.32,<br>7.48) | NS               | NS              |

**Non-infériorité de Zinforo (600 mg /8h) versus vancomycine /  
aztréonam dans toutes les populations analysées**

# Comparaison de sécurité entre standard dose versus High dose



Données de sécurité issues de 6 RCT en double aveugle phase III

■ Pool High dose:  
nausées, céphalées et hypokaliémie. Diarrhée

• Pool Standard dose:  
nausées, céphalées

- La ceftaroline fosamil 600 mg/8 H bien tolérée.
- L'incidence et la gravité des EI étaient similaires
- Le profil d'innocuité du régime / 8H: conforme à celui connu de la C/F et de la classe des CS

# Essais cliniques chez l'adulte

## ■ FOCUS 1



PC

## ■ FOCUS 2

File TM Jr, al. on behalf of the FOCUS 1 investigators. **FOCUS 1:** a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 3: iii19 –32.

Low DE, al. on behalf of the FOCUS 2 investigators. **FOCUS 2:** a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 3: iii33 –44.

*PC: Pneumonie communautaire*



MINI-SÉRIE « GREPI »

## Place des nouveaux antibiotiques dans le traitement de la pneumonie aiguë communautaire de l'adulte<sup>☆</sup>

*The role of new antibiotics in the treatment of acute adult community acquired pneumonia*

L. Bondeelle<sup>a</sup>, A. Bergeron<sup>a,b</sup>, M. Wolff<sup>c,\*</sup>

**En 2015,**  
**les infections respiratoires basses restaient la 4<sup>e</sup> cause de mortalité dans le monde, avec un nombre de décès estimé à 3,2 millions d'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS).**

**la première cause de décès dans les pays en voie de développement avec 85 décès pour 100 000 habitants/an (source OMS).**

**L'augmentation de la prévalence des infections à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) a concerné toutes les régions du monde (25 % en Asie du Sud Est, 60 % dans certains pays d'Europe et jusqu'à 90 % dans certains pays d'Amérique du Sud)**

.

OMS. Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux anti-biotiques : une menace grave d'ampleur mondiale. WHO;2014 [Consulté le 19 mars 2017. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>].

# PRÉVALENCE DES SARM COMMUNAUTAIRES

- Bien que la diffusion des souches CA-MRSA soit mondiale, leur distribution n'est pas géographiquement uniforme.
  - Etats-Unis : 59% des *S. aureus* isolés des infections de la peau et de tissus mous d'origine communautaire. Situation alarmante !
  - Afrique du Nord, prévalence des CA-MRSA est de 48,8 %.
  - En Europe, la distribution n'est pas uniforme :
    - pays à faible diffusion : Royaume-Uni avec moins de 2 % de CA-MRSA
    - pays à forte diffusion telle la Grèce avec 75 % de souches CA-MRSA
    - En France, prévalence des CA-MRSA faible : 3,6 %

**RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ  
LES BACTÉRIES À GRAM POSITIF**

SANDRINE BOISSET, MCU-PH, BACTÉRIOLOGIE  
DU THÉRAPEUTIQUE INFECTIEUSE DE GRENOBLE  
29 JANVIER 2021

## **FOCUS 1:** a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in **community-acquired pneumonia**

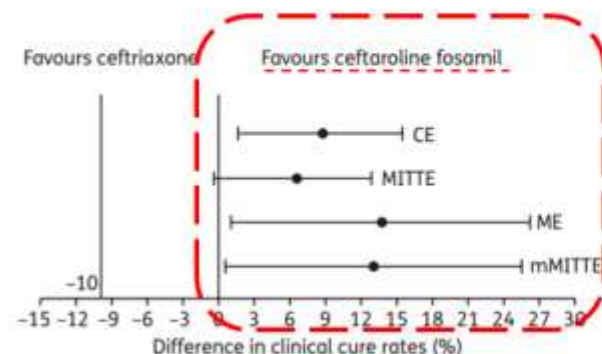
Thomas M. File Jr<sup>1\*</sup>, Donald E. Low<sup>2</sup>, Paul B. Eckburg<sup>3</sup>, George H. Talbot<sup>4</sup>, H. David Friedland<sup>3</sup>, Jon Lee<sup>3</sup>,  
Lily Llorens<sup>3</sup>, Ian A. Critchley<sup>3</sup> and Dirk A. Thye<sup>3</sup> on behalf of the FOCUS 1 investigators†

<sup>1</sup>Northeastern Ohio Universities Colleges of Medicine and Pharmacy, Rootstown, OH, USA/Summa Health System, Akron, OH, USA;  
<sup>2</sup>Mount Sinai Hospital/University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; <sup>3</sup>Cerexa, Inc., Oakland, CA, USA (a wholly owned subsidiary  
of Forest Laboratories, Inc., New York, NY, USA); <sup>4</sup>Talbot Advisors, LLC, Wayne, PA, USA

NCT00621504 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00621504>)

- Non ICU-patients avec PAC-PORT de classe de risque III ou IV nécessitant un ttt IV
- Ceftaroline fosamil (n=298 ) VS ceftriaxone (n=308)
- Caractéristiques de base comparables.
- Taux de guérison clinique: 86,6% et 78,2%
- PAC causée par *S. pneumoniae* : 88,9% vs 66,7%
- Taux similaires d'EI:

- ceftaroline fosamil : diarrhée, céphalée, insomnie et nausées
- Ceftriaxone: hypokaliémie, hypertension, nausées, diarrhée



clinically evaluable (CE)

modified intent-to-treat efficacy (MITTE)

**FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre,  
Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil  
versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia**

Thomas M. File Jr<sup>1\*</sup>, Donald E. Low<sup>2</sup>, Paul B. Eckburg<sup>3</sup>, George H. Talbot<sup>4</sup>, H. David Friedland<sup>3</sup>, Jon Lee<sup>3</sup>,  
Lily Llorens<sup>3</sup>, Ian A. Critchley<sup>3</sup> and Dirk A. Thye<sup>3</sup> on behalf of the FOCUS 1 investigator†

<sup>1</sup>Northeastern Ohio Universities Colleges of Medicine and Pharmacy, Rootstown, OH, USA/Summa Health System, Akron, OH, USA;  
<sup>2</sup>Mount Sinai Hospital/University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; <sup>3</sup>Cerexa, Inc., Oakland, CA, USA (a wholly owned subsidiary  
of Forest Laboratories, Inc., New York, NY, USA); <sup>4</sup>Talbot Advisors, LLC, Wayne, PA, USA

NCT00621504 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00621504>)

■ Non ICU-patients avec PAC-PORT de classe de risque III ou IV nécessitant un ttt IV

■ Ceftaroline fosamil (n=298) VS ceftriaxone (n=308)

■ Caractéristiques de base comparables.

■ Taux de guérison clinique: 86,6% et 78,2%

■ PAC causée par *S. pneumoniae*: 88,9% vs 66,7%

■ Taux similaires d'EI:

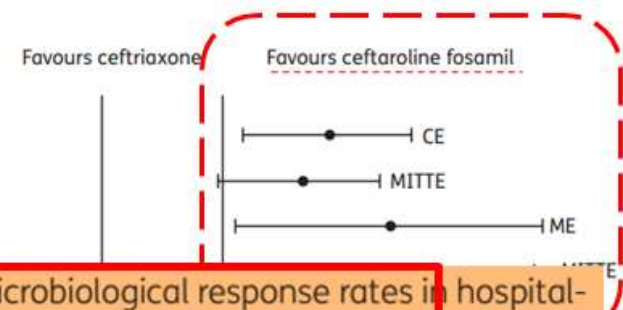
■ ceftaroline fosamil: diarrhée, cephalée, insomnie et nausées

■ Ceftriaxone: hypokaliémie, hypertension, nausées, diarrhée

**Conclusions:** Ceftaroline fosamil demonstrated high clinical cure and microbiological response rates in hospital-  
ized patients with CAP of PORT risk class III or IV. Ceftaroline fosamil was well tolerated, with a safety profile similar  
to that of ceftriaxone and consistent with the cephalosporin class. In this study, ceftaroline fosamil was an effec-  
tive and well-tolerated treatment option for CAP.

PORT: Pneumonia Outcomes Research Team

modified intent-to-treat efficacy (mITTE)



**FOCUS 2** a randomized, double-blinded, multicentre,  
Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil  
versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia

Donald E. Low<sup>1\*</sup>, Thomas M. File Jr<sup>2</sup>, Paul B. Eckburg<sup>3</sup>, George H. Talbot<sup>4</sup>, H. David Friedland<sup>3</sup>, Jon Lee<sup>3</sup>,  
Lily Llorens<sup>3</sup>, Ian A. Critchley<sup>3</sup> and Dirk A. Thye<sup>3</sup> on behalf of the FOCUS 2 investigators†

<sup>1</sup>Mount Sinai Hospital/University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; <sup>2</sup>Northeastern Ohio Universities Colleges of Medicine and Pharmacy, Rootstown, OH, USA/Summa Health System, Akron, OH, USA; <sup>3</sup>Cerexa, Inc., Oakland, CA, USA (a wholly owned subsidiary of Forest Laboratories, Inc., New York, NY, USA); <sup>4</sup>Talbot Advisors, LLC, Wayne, PA, USA

NCT00509106 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509106>)

- Même méthodologie que FOCUS 1
- ceftaroline fosamil (n=315) vs ceftriaxone (n=307)

**Conclusions:** Ceftaroline fosamil achieved high clinical cure and microbiological response rates in patients hospitalized with CAP of PORT risk class III or IV. Ceftaroline fosamil was well tolerated, with a safety profile that is similar to that of ceftriaxone and other cephalosporins. Ceftaroline fosamil is a promising agent for the treatment of CAP.

## ORIGINAL ARTICLE

*Infectious Diseases in Clinical Practice* • Volume 20, Number 4, July 2012

# Day 4 Clinical Response of Ceftaroline Fosamil Versus Ceftriaxone for Community-Acquired Bacterial Pneumonia

*Paul B. Eckburg, MD,\* H. David Friedland, MD, MBA,\* Lily Llorens, PhD,\* Alexander Smith, MS,\* Gary W. Witherell, PhD,\* Joseph B. Laudano, PharmD,† and Dirk Thye, MD\**

### Background:

- FOCUS 1 et 2 (RCT-phase III): C/F efficace ds PAC en utilisant les taux de guérison clinique lors de la visite de test de guérison (TOC).
- La conception de non infériorité d'un ESSAI= évaluation de la réponse clinique entre J3-J4 du ttt plutôt que le TOC (**Guidelines récentes FDA**)

### Méthodes:

- **Analyse rétrospective des essais FOCUS 1 et 2**
- La réponse clinique à J4: normalisation (T°, GB, PA, FR) **ET** amélioration des S. resp

# Day 4 Clinical Response of Ceftaroline Fosamil Versus Ceftriaxone for Community-Acquired Bacterial Pneumonia

Paul B. Eckburg, MD,\* H. David Friedland, MD, MBA,\* Lily Llorens, PhD,\* Alexander Smith, MS,\* Gary W. Witherell, PhD,\* Joseph B. Laudano, PharmD,† and Dirk Thye, MD\*

Infectious Diseases in Clinical Practice • Volume 20, Number 4, July 2012

TABLE 3. Clinical Response at Day 4 (EmMITT Population)

| By-Patient Clinical Response at Day 4                      | FOCUS 1 and 2       |                    |
|------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|
|                                                            | Ceftaroline, n (%)  | Ceftriaxone, n (%) |
| n                                                          | 154                 | 155                |
| Responder (clinical stability and improvement of symptoms) | 107 (69.5)          | 92 (59.4)          |
| Nonresponder                                               | 47 (30.5)           | 63 (40.6)          |
| Crude difference (95% CI)                                  |                     |                    |
| Weighted difference (95% CI)                               | 10.1 (−0.6 to 20.6) |                    |
| P*                                                         | 0.06                |                    |
| Responder (clinical stability only)                        | 112 (72.7)          | 99 (63.9)          |
| Nonresponder                                               | 42 (27.3)           | 56 (36.1)          |
| Crude difference (95% CI)                                  |                     |                    |
| Weighted difference (95% CI)                               | 8.8 (−1.6 to 19.0)  |                    |
| P*                                                         | 0.10                |                    |
| Responder (improvement of symptoms only)                   | 141 (91.6)          | 132 (85.2)         |
| Nonresponder                                               | 13 (8.4)            | 23 (14.8)          |
| Crude difference (95% CI)                                  |                     |                    |
| Weighted difference (95% CI)                               | 6.5 (−0.7 to 13.9)  |                    |
| P*                                                         | 0.08                |                    |

TABLE 4. Clinical Response Rates of Selected Baseline Isolates at Day 4 (EmMITT Population)

| Organism                   | FOCUS 1 and 2                  |                                |
|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                            | Ceftaroline (n = 154), n/n (%) | Ceftriaxone (n = 155), n/n (%) |
| <i>S. pneumoniae</i>       | 54/74 (73.0)                   | 42/75 (56.0)                   |
| <i>S. aureus</i>           | 14/24 (58.3)                   | 17/31 (54.8)                   |
| <i>S. pyogenes</i>         | 0/0                            | 1/1 (100.0)                    |
| <i>H. influenzae</i>       | 16/21 (76.2)                   | 20/28 (71.4)                   |
| <i>K. pneumoniae</i>       | 14/18 (77.8)                   | 7/12 (58.3)                    |
| <i>K. oxytoca</i>          | 6/6 (100.0)                    | 6/6 (100.0)                    |
| <i>E. coli</i>             | 4/12 (33.3)                    | 7/13 (53.8)                    |
| <i>E. cloacae</i>          | 8/8 (100.0)                    | 7/11 (63.6)                    |
| <i>E. aerogenes</i>        | 1/1 (100.0)                    | 1/1 (100.0)                    |
| <i>M. catarrhalis</i>      | 1/4 (25.0)                     | 2/3 (66.7)                     |
| <i>P. mirabilis</i>        | 2/3 (66.7)                     | 0/0                            |
| <i>S. marcescens</i>       | 2/3 (66.7)                     | 2/3 (66.7)                     |
| <i>S. liquefaciens</i>     | 0/0                            | 1/1 (100.0)                    |
| <i>C. koseri</i>           | 1/2 (50.0)                     | 0/1 (0)                        |
| <i>C. freundii</i> complex | 0/0                            | 2/2 (100.0)                    |

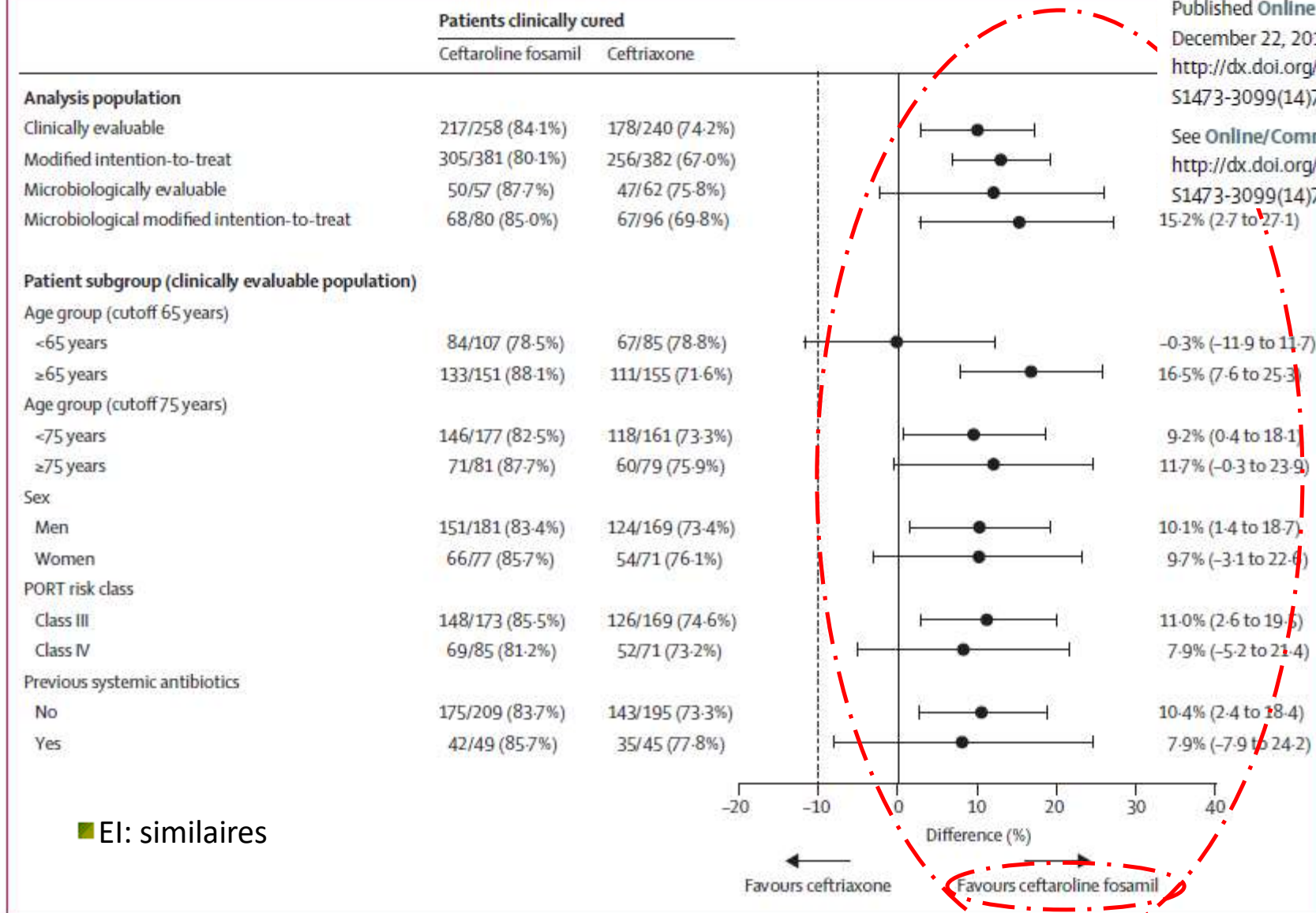
**Conclusions:** Ceftaroline appears to provide clinical benefit over ceftriaxone at day 4 for treatment of community-acquired bacterial pneumonia.



# 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

*Nan Shan Zhong\*, Tieying Sun\*, Chao Zhuo\*, George D'Souza, Sang Haak Lee, Nguyen Huu Lan, Chi-Huei Chiang, David Wilson, Fang Sun, Joseph Iaconis, David Melnick*

- Ceftaroline fosamil par rapport à la ceftriaxone pour PC
- Internationale (**ASIA-CAP**: Chine, Inde, Corée du Sud, Taiwan et Vietnam)
- Randomisée, contrôlée, en double aveugle
- 847 patients /64 centres



**Interpretation** Ceftaroline fosamil 600 mg given every 12 h was superior to ceftriaxone 2 g given every 24 h for the treatment of Asian patients with PORT III–IV community-acquired pneumonia. These data suggest that ceftaroline fosamil should be regarded as an alternative to ceftriaxone in empirical treatment regimens for this patient population.

## Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

Joshua P. Metlay\*, Grant W. Waterer\*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley, Nathan C. Dean, Michael J. Fine, Scott A. Flanders, Marie R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher, Marcos I. Restrepo, and Cynthia G. Whitney; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY MAY 2019 AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA AUGUST 2019

**Table 4.** Initial Treatment Strategies for Inpatients with Community-acquired Pneumonia by Level of Severity and Risk for Drug Resistance

|                                | Standard Regimen                                                              | Prior Respiratory Isolation of MRSA                                                                                              | Prior Respiratory Isolation of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                                | Recent Hospitalization and Parenteral Antibiotics and Locally Validated Risk Factors for MRSA                                                                                                                                                         | Recent Hospitalization and Parenteral Antibiotics and Locally Validated Risk Factors for <i>P. aeruginosa</i>                               |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nonsevere inpatient pneumonia* | β-Lactam + macrolide <sup>†</sup> or respiratory fluoroquinolone <sup>‡</sup> | Add MRSA coverage <sup>§</sup> and obtain cultures/nasal PCR to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy | Add coverage for <i>P. aeruginosa</i> <sup>  </sup> and obtain cultures to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy | Obtain cultures but withhold MRSA coverage unless culture results are positive. If rapid nasal PCR is available, withhold additional empiric therapy against MRSA if rapid testing is negative or add coverage if PCR is positive and obtain cultures | Obtain cultures but initiate coverage for <i>P. aeruginosa</i> only if culture results are positive                                         |
| Severe inpatient pneumonia*    | β-Lactam + macrolide <sup>†</sup> or β-lactam + fluoroquinolone <sup>‡</sup>  | Add MRSA coverage <sup>§</sup> and obtain cultures/nasal PCR to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy | Add coverage for <i>P. aeruginosa</i> <sup>  </sup> and obtain cultures to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy | Add MRSA coverage <sup>§</sup> and obtain nasal PCR and cultures to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy                                                                                                                  | Add coverage for <i>P. aeruginosa</i> <sup>  </sup> and obtain cultures to allow deescalation or confirmation of need for continued therapy |

*Definition of abbreviations:* ATS = American Thoracic Society; CAP = community-acquired pneumonia; HAP = hospital-acquired pneumonia; IDSA = Infectious Diseases Society of America; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VAP = ventilator-associated pneumonia.

\*As defined by 2007 ATS/IDSA CAP severity criteria guidelines (see Table 1).

<sup>†</sup>Ampicillin + sulbactam 1.5–3 g every 6 hours, cefotaxime 1–2 g every 8 hours, ceftriaxone 1–2 g daily, or ceftaroline 600 mg every 12 hours AND azithromycin 500 mg daily or clarithromycin 500 mg twice daily.

<sup>‡</sup>Levofloxacin 750 mg daily or moxifloxacin 400 mg daily.

<sup>§</sup>Per the 2016 ATS/IDSA HAP/VAP guidelines: vancomycin (15 mg/kg every 12 h, adjust based on levels) or linezolid (600 mg every 12 h).

<sup>||</sup>Per the 2016 ATS/IDSA HAP/VAP guidelines: piperacillin-tazobactam (4.5 g every 6 h), cefepime (2 g every 8 h), ceftazidime (2 g every 8 h), imipenem (500 mg every 6 h), meropenem (1 g every 8 h), or aztreonam (2 g every 8 h). Does not include coverage for extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae, which should be considered only on the basis of patient or local microbiological data.

# Recommandations de prise en charge des pneumonies aiguës communautaires

- L'ensemble des recommandations repose sur l'épidémiologie locale, la gravité clinique ainsi que le terrain de survenue de l'infection.
- Les recommandations ont des caractéristiques communes, mais également propres à chaque pays.

# CONCLUSION

- Antibiotique bactéricide
- Large spectre : Gram + et Gram -
- Activité MRSA +++
- Excellente pénétration tissulaire dans les tissus mous et les poumons
- Profil d'innocuité favorable
- Synergie avec une large gamme d'antibiotiques

**ZINFORO : Option appropriée de traitement empirique des ICPTM et certaines PAC**

