

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES**  
**Zinforo<sup>TM</sup>, Polvo para solución concentrada para perfusión 600mg.**  
**(ceftarolina fosamil)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.**

Zinforo<sup>TM</sup> (ceftarolina fosamil) polvo para solución concentrada para perfusión 600mg.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Cada vial contiene ceftarolina fosamil 600 mg equivalente a ceftarolina 530 mg.

Para obtener información sobre los excipientes, consulte la sección 6.1

**3. FORMA FARMACÉUTICA.**

Polvo para solución concentrada para perfusión 600mg.  
Un polvo de color blanco amarillento a amarillo claro.

**4. PARTICULARIDADES CLINICAS.**

**4.1 Indicaciones Terapéuticas.**

Zinforo está indicado en adultos (desde los 18 años de edad) para el tratamiento de las siguientes infecciones (consulte las secciones 4.4 y 5.1):

- Infecciones Complicadas de la Piel y del Tejido Blando (ICPTB).
- Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC).

**4.2 Posología y método de administración.**

**Dosificación en adultos**

En pacientes mayores de 18 años, la dosis recomendada de Zinforo es de 600 mg cada 12 horas, administrada por perfusión intravenosa durante 60 minutos. La duración del tratamiento dependerá del tipo de infección tratada, de su gravedad y de la respuesta clínica del paciente.

Tabla 1. Dosificación en adultos , por tipo de infección:

Infección	Dosificación	Frecuencia	Tiempo de perfusión (minutos)	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano (días)
Infecciones Complicadas de la Piel y del Tejido Blando (ICPTB)	600 mg	Cada 12 horas	60	5-14
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	600 mg	Cada 12 horas	60	5-7

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos menores de 2 meses (consulte la sección 5.1).

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con disfunción renal

Tabla 2. Dosificación en adultos con disfunción renal (consulte la sección 5.2)

Depuración de creatinina <sup>a</sup> (mL/min)	Dosificación ICPTB y NAC
	Administrada durante 60 minutos, cada 12 horas.
De >30 a ≤50	400 mg
De ≥15 a ≤30	300 mg
Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET), incluso hemodiálisis <sup>b</sup>	200 mg

<sup>a</sup> Calculado con la fórmula Cockcroft-Gault

<sup>b</sup> Ceftarolina es hemodializable; por eso, Zinforo debe administrarse después de la hemodiálisis en los días en los que se realiza esta terapia.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (consulte la sección 5.2).

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una depuración de creatinina (CrCL) >50 mL/min (consulte la sección 5.2).

**Reconstitución y compatibilidad**

Consulte la sección 6.6.

**4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a los antibacterianos de la clase cefalosporinas.

Hipersensibilidad severa e inmediata (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenemes).

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso****Reacciones de hipersensibilidad**

Como con todos los antibacterianos betalactámicos, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves que ocasionalmente son mortales (consulte las secciones 4.3 y 4.8).

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros agentes antibacterianos betalactámicos también pueden mostrar hipersensibilidad a ceftarolina fosamil. Antes de iniciar un tratamiento con Zinforo, debe interrogarse claramente al paciente para determinar si ha sufrido previamente reacciones de hipersensibilidad a agentes antibacterianos betalactámicos. Si un paciente desarrolló previamente hipersensibilidad inmediata y severa (por ejemplo, una reacción anafiláctica) a cualquier tipo de agente antibacteriano betalactámico, no debe administrarse ceftarolina fosamil (consulte la sección 4.3).

Si se produce una reacción alérgica severa, se debe interrumpir la administración del medicamento y tomar las medidas adecuadas.

**Diarrea asociada a *Clostridium difficile***

Con casi todos los antibacterianos (incluido Zinforo) se han notificado casos de colitis y colitis pseudomembranosa, cuya intensidad puede ser desde leve hasta potencialmente mortal. En consecuencia, es importante tener en cuenta este diagnóstico, si los pacientes presentan diarrea durante o después de la administración de la ceftarolina fosamil (consulte la sección 4.8). En estos casos, se debe considerar suspender el tratamiento con Zinforo, tomar medidas de apoyo y administrar un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*.

**Pacientes con trastorno de convulsiones preexistentes**

Al igual que con otras cefalosporinas, se han observado convulsiones en estudios toxicológicos con una  $C_{m\acute{a}x}$  de 7-25 veces los niveles humanos (consulte la sección 5.3). La experiencia en los estudios clínicos con ceftarolina en pacientes con trastornos de convulsiones preexistentes es limitada. Por lo tanto, Zinforo se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

**Seroconversión de prueba directa de antiglobulinas (prueba de Coombs)**

El desarrollo de un análisis de antiglobulina directo (DAGT, por sus siglas en inglés) positivo puede ocurrir durante el tratamiento con cefalosporinas. La incidencia de la seroconversión DAGT en pacientes que reciben ceftarolina fosamil fue de 11,2% en los cinco estudios combinados de Fase 3 con administración cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas). y 32,3% en un estudio de pacientes que recibieron ceftarolina fosamil

cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). No hubo evidencia de hemólisis en ningún paciente que haya recibido ceftarolina fosamil y desarrollado DAGT positivo.

#### **ICPTB causada por SAMR con una CIM >1 mg/L para ceftarolina**

Existe información limitada para ceftarolina en el tratamiento de ICPTB en adultos causada por SAMR con una CIM >1 mg/L para ceftarolina, y no existe información clínica sobre el tratamiento de SAMR con una CIM = 4 mg/L para ceftarolina.

#### **Organismos no susceptibles**

Pueden ocurrir superinfecciones, al igual que sucede con otros agentes antibacterianos.

#### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se realizaron estudios clínicos de interacciones medicamentosas con ceftarolina.

Se espera que el potencial de interacción de ceftarolina con medicamentos metabolizados por las enzimas P450 sea bajo, ya que ceftarolina no es un inhibidor (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4) ni un inductor (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4/5) de enzimas P450 *in vitro*. La ceftarolina no es metabolizada por las enzimas P450 *in vitro*, por lo que es poco probable que los inductores o inhibidores P450 coadministrados influyan en la farmacocinética de la ceftarolina.

*In vitro*, ceftarolina no es transportada por transportadores de descarga Pgp o BCRP. Ceftarolina no inhibe la Pgp, por lo que no se espera que exista una interacción con sustratos como digoxina. Ceftarolina es un inhibidor débil de BCRP, pero el efecto es demasiado leve como para ser clínicamente relevante. Estudios *in vitro* demostraron que ceftarolina no es un sustrato, ni inhibe los transportadores de captación renal OCT2, OAT1 y OAT3; en consecuencia, no deben esperarse interacciones medicamentosas con medicamentos que inhiben la secreción renal activa (por ejemplo, probenecid) o que son sustratos de estos transportadores.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

No hay información disponible sobre ceftarolina en el embarazo. Los estudios con ceftarolina fosamil en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad, el embarazo, el momento del parto o el desarrollo posnatal (consulte la sección 5.3). Zinfofo no se debe administrar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y solamente si el posible beneficio supera el posible riesgo.

##### **Lactancia**

Se desconoce si ceftarolina se excreta en la leche humana, pero como muchos betalactámicos se excretan en la leche, las mujeres que están en periodo de lactancia deben tratarse con Zinfofo solamente si está claramente indicado. En tal caso se recomienda la interrupción del amamantamiento.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Podrían producirse reacciones adversas que pueden tener un efecto negativo al conducir y operar maquinarias (consulte la sección 4.8).

## 4.8 Reacciones adversas

### Estudios combinados de Fase III

Cuatro estudios clínicos fase 3 (dos de ICPTB y dos de NAC) incluyeron 1305 pacientes adultos tratados con Zinfofo (600 mg administrado durante 60 minutos cada 12 horas).

Las incidencias de los eventos adversos emergentes del tratamiento en los estudios combinados fase 3 de ICPTB y NAC fueron similares en los grupos de ceftarolina y los comparativos (45,7% frente a 46,7%, respectivamente). Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con ceftarolina fueron diarrea, dolor de cabeza, náuseas y prurito, y generalmente fueron de severidad leve o moderada.

### Estudios de Fase III adicionales

Un estudio en Asia (Asia NAC) en 381 pacientes adultos con NAC que se trataron con Zinfofo (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) demostró que el perfil de seguridad de Zinfofo en estos pacientes fue similar al observado en los estudios combinados Fase 3 de ICPTB y NAC.

Se realizó un estudio (COVERS) en 506 pacientes adultos con ICPTB tratados con Zinfofo (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Las reacciones adversas más comunes que se presentaron en  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con Zinfofo fueron náuseas, dolor de cabeza y erupción. El perfil de seguridad de Zinfofo fue similar al observado en los estudios combinados de Fase III anteriores con la excepción de la gran incidencia de erupciones en los pacientes (consulte a continuación) y una gran incidencia de seroconversión DAGT (consulte la sección 4.4).

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante los ensayos clínicos con Zinfofo. Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y Clasificación por Órganos y Sistemas. Las categorías de frecuencia se derivan de los eventos adversos observados en los estudios combinados Fase 3 de ICPTB y NAC, el estudio Asia NAC y el estudio COVERS, y se definen según las siguientes convenciones: Muy común ( $\geq 1/10$ ), común (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco común (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ).

Tabla 3. Frecuencia de las reacciones adversas en ensayos clínicos

Frecuencia	Clasificación por Órganos y Sistemas	Evento
Muy común ( $\geq 10\%$ )	Pruebas complementarias	Prueba de Coombs directa positiva (consulte la sección 4.4)

Tabla 3. Frecuencia de las reacciones adversas en ensayos clínicos

Frecuencia	Clasificación por Órganos y Sistemas	Evento
Común ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )	Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal
	Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito
	Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas
	Trastornos vasculares	Flebitis
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Reacciones en el lugar de perfusión (eritema, flebitis, dolor)
	Poco común ( $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$ )	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad/anafilaxia (consulte las secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria
Infecciones e infestaciones		Colitis por <i>Clostridium difficile</i> (consulte la sección 4.4)
Pruebas complementarias		Tiempo de protrombina prolongado, relación normalizada internacional aumentada
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la creatinina en la sangre
Raro ( $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$ )		Trastornos de la sangre y del sistema linfático

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### *Erupción*

Se observaron erupciones en frecuencias comunes en los estudios combinados Fase III en ICPTB con la administración de Zinforo cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y en el estudio COVERS en ICPTB con la administración cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Sin embargo, la frecuencia de las erupciones en el subgrupo de pacientes asiáticos que recibieron Zinforo cada 8 horas (COVERS) fue muy común (18,5%).

## 4.9 Sobredosis

La sobredosificación intencional con ceftarolina fosamil es improbable, aunque la sobredosificación relativa puede darse particularmente en pacientes con disfunción renal moderada a severa. La información limitada sobre los pacientes que recibieron dosis de Zinforo más altas que las recomendadas muestra reacciones adversas similares a las observadas en los pacientes que recibieron las dosis recomendadas. El tratamiento bajo tales circunstancias debe cumplir con los estándares de la práctica médica local.

Ceftarolina puede eliminarse por hemodiálisis; durante una sesión de diálisis de 4 horas, se recupera en el dializador aproximadamente el 74% de una dosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Ceftarolina es una cefalosporina con actividad contra las bacterias grampositivas y gramnegativas. Estudios *in vitro* han demostrado que ceftarolina es bactericida, debido a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana mediante su unión a las proteínas de penicilina (PBP). Ceftarolina también tiene actividad contra el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) y al *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (SPRP) debido a su alta afinidad con las PBP alteradas que se hallan en estos organismos.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Como con otros agentes antimicrobianos betalactámicos, el tiempo porcentual sobre la concentración mínima inhibitoria (CIM) del organismo que infecta durante el intervalo posológico (%T > CIM) ha demostrado correlacionarse mejor con las actividades antimicrobianas de ceftarolina.

#### Mecanismos de resistencia

Ceftarolina no tiene actividad contra las cepas de *Enterobacteriaceae* que producen betalactamasa de espectro extendido (BLEE) de las familias TEM, SHV o CTX-M, las carbapenemasas serinas (como la KPC), metalo betalactamasa de clase B o de clase C (AmpC cefalosporinasas). La resistencia también puede ser mediada por la impermeabilidad bacteriana o los mecanismos de bombeo de eflujo de los medicamentos. Uno o más de estos mecanismos pueden coexistir en las mismas bacterias.

**Resistencia cruzada**

A diferencia de las cefalosporinas, la ceftarolina tiene actividad contra la mayoría de las cepas de SAMR y PNSPRP debido a su capacidad para unirse con las PBP alteradas en estos organismos que comúnmente confieren resistencia a otros agentes betalactámicos

**Interacción con otros agentes antibacterianos**

Estudios *in vitro* no han demostrado ningún antagonismo entre ceftarolina en combinación con otros agentes antibacterianos comúnmente utilizados (por ejemplo, amikacina, azitromicina, aztreonam, daptomicina, levofloxacina, linezolida, meropenem, tigeciclina y vancomicina).

**Prueba de susceptibilidad**

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el paso del tiempo en especies seleccionadas. Es aconsejable obtener información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones severas. Según necesidad, se deberá buscar una opinión experta cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente sea cuestionable.

La susceptibilidad a ceftarolina de un aislado clínico dado debe determinarse mediante métodos estándares. Las interpretaciones de los resultados de los análisis deben hacerse de acuerdo con las directrices locales sobre microbiología clínica y enfermedades infecciosas.

**Eficacia clínica contra patógenos específicos**

Se ha demostrado la eficacia en estudios clínicos contra los patógenos susceptibles a ceftarolina *in vitro* que aparecen bajo cada indicación.

**Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando**Organismos grampositivos

- *Staphylococcus aureus* (incluso las cepas resistentes a la meticilina)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus* (incluso *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*)
- *Streptococcus dysgalactiae*

Organismos gramnegativos

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



## **Neumonía adquirida en la comunidad**

### Organismos grampositivos

- *Streptococcus pneumoniae* (incluso casos con bacteriemia concurrente)
- *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a meticilina, solamente)

### Organismos gramnegativos

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

### Actividad antibacteriana contra otros patógenos relevantes

No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos, aunque los estudios *in vitro* señalen que serían susceptibles a ceftarolina en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

### Microorganismos anaerobios grampositivos

Especies de *Peptostreptococcus*

### Microorganismos anaerobios gramnegativos

Especies de *Fusobacterium*

## **Eficacia y seguridad clínicas**

### Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Un total de 1396 adultos con infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos se inscribieron en dos estudios idénticos aleatorizados, multicéntricos, multinacionales y doble ciego (CANVAS 1 y CANVAS 2) que compararon Zinforo (600 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con vancomicina más aztreonam (vancomicina 1 g administrada por vía intravenosa durante 60 minutos seguido de aztreonam 1 g por vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas). Los pacientes con celulitis profunda/extensa, absceso importante, infección en heridas (quirúrgicas o traumáticas), picaduras infectadas, quemaduras o úlceras o cualquier infección en extremidad inferior en pacientes con diabetes mellitus preexistente o enfermedad vascular periférica fueron aptos para tales estudios. La duración del tratamiento fue de 5 a 21 días. La población por intención de tratar modificada (MITT, por sus siglas en inglés) incluyó a todos los pacientes que hubieran recibido medicamento del estudio (todas las cantidades) según su grupo de tratamiento aleatorizado. La población clínicamente evaluable (CE) incluyó pacientes de la población MITT con cumplimiento suficiente del protocolo.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la **prueba de curación (TOC**, por sus siglas en inglés) en las poblaciones coprincipales de los pacientes CE e MITT que aparecen en la siguiente tabla.

Tabla 4. Tasas de curación clínica en la TOC de dos estudios de Fase 3 de ICPTB después de 5 a 21 días de tratamiento

	<b>Zinforo</b> n/N (%)	<b>Vancomicina/Aztreonam</b> n/N (%)	<b>Diferencia de tratamiento (IC del 95% bilateral)</b>
<b>CANVAS 1</b>			
CE	288/316 (91,1)	280/300 (93,3)	-2,2 (-6,6;2,1)
MITT	304/351 (86,6)	297/347 (85,6)	1,0 (-4,2;6,2)
<b>CANVAS 2</b>			
CE	271/294 (92,2)	269/292 (92,1)	0,1 (-4,4;4,5)
MITT	291/342 (85,1)	289/338 (85,5)	-0,4 (-5,8;5,0)

Las tasas de curación clínica en la TOC por patógeno en los pacientes microbiológicamente evaluables se presentan a continuación.

Tabla 5. Tasas de curación clínica de pacientes microbiológicamente evaluables con ICPTB por patógeno que infecta (información de dos estudios de Fase 3 integrados)

<b>Organismo</b>	<b>Zinforo</b> N/N (%)	<b>Vancomicina/Aztreonam</b> n/N (%)
<u>Organismo grampositivo</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93,1)	336/356 (94,4)
SAMS(cepas susceptibles a meticilina)	212/228 (93,0)	225/238 (94,5)
SAMR (cepas resistentes a meticilina)	142/152 (93,4)	115/122 (94,3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	56/56 (100,0)	56/58 (96,6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21/22 (95,5)	18/18 (100,0)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	13/13 (100,0)	15/16 (93,8)
<i>Streptococcus anginosus</i> grupo <sup>a</sup>	12/13 (92,3)	15/16 (93,8)
<u>Organismo gramnegativo</u>		
<i>Escherichia coli</i>	20/21 (95,2)	19/21 (90,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17/18 (94,4)	13/14 (92,9)
<i>Morganella morganii</i>	11/12 (91,7)	5/6 (83,3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10/12 (83,3)	6/6 (100,0)

<sup>a</sup> Incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*

#### Infecciones complicadas en la piel y en tejidos blandos con respuesta antiinflamatoria sistémica o comorbilidades subyacentes (COVERS)

Un total de 772 adultos con ICPTB con evidencia de una inflamación sistémica y/o comorbilidades subyacentes se inscribieron en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego (COVERS) que comparó Zinforo (600 mg administrado por vía intravenosa durante 120 minutos cada 8 horas) con vancomicina más aztreonam. La población MITT incluyó a todos los pacientes que hubieran recibido medicamento del estudio (todas las cantidades) según su grupo de tratamiento aleatorizado; los pacientes tuvieron un área de lesión promedio de 400 cm<sup>2</sup>, el 40%

tenía SIRS y el 61% tenía PCR (Proteína C Reactiva) elevada (>50 mg/L). La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. La población CE incluyó pacientes de la población MITT con cumplimiento suficiente del protocolo. El criterio primario de valoración fue la tasa de curación clínica en la visita de TOC en las poblaciones MITT y CE.

Tabla 6. Tasas de curación clínica en la TOC en el estudio COVERS después de 5 a 14 días de tratamiento

	<b>Zinforo</b> n/N (%)	<b>Vancomicina/Aztreonam</b> n/N (%)	Diferencia de tratamiento (IC del 95% bilateral)
<u>CE</u>	<u>342/395 (86,6)</u>	<u>180/211 (85,3)</u>	<u>1,3 (-4,3;7,5)</u>
<u>MITT</u>	<u>396/506 (78,3)</u>	<u>202/255 (79,2)</u>	<u>-1,0 (-6,9;5,4)</u>

Las tasas de curación clínica en la TOC por patógeno en los pacientes microbiológicamente evaluables se presentan a continuación.

Tabla 7. Tasas de curación clínica de pacientes microbiológicamente evaluables con ICPTB por patógeno que infecta (información del estudio COVERS)

<b>Organismo</b>	<b>Zinforo</b> N/N (%)	<b>Vancomicina/Aztreonam</b> n/N (%)
<u>Organismo grampositivo</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	109/119 (91,6)	61/71 (85,9)
SAMS (cepas susceptibles a metilina)	88/94 (93,6)	49/57 (86,0)
SAMR (cepas resistentes a metilina)	21/25 (84,0)	12/15 (80,0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14/15 (93,3)	7/7 (100)
<i>Streptococcus anginosus</i> grupo <sup>a</sup>	16/18 (88,9)	4/4 (100)
<u>Organismo gramnegativo</u>		
<i>Escherichia coli</i>	11/12 (91,7)	9/10 (90,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5/7 (71,4)	3/4 (75,0)

<sup>a</sup> Incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*

Neumonía adquirida en la comunidad

Un total de 1240 adultos con diagnóstico de NAC se inscribieron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, multinacionales y doble ciego (FOCUS 1 y FOCUS 2) que compararon Zinfo (600 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con ceftriaxona (ceftriaxona 1 g administrada por vía intravenosa durante 30 minutos cada 24 horas). Los estudios fueron idénticos excepto en un aspecto: en FOCUS 1, ambos grupos de tratamiento recibieron 2 dosis de claritromicina oral (500 mg cada 12 horas) como tratamiento complementario que comenzó el Día 1. EN FOCUS 2 no se utilizó ningún tratamiento macrólido complementario. Se inscribieron en los estudios pacientes con infiltrado(s) pulmonar(es) nuevo(s) o progresivo(s) en radiografías de tórax con signos clínicos y síntomas coherentes con NAC, con necesidad de hospitalización y tratamiento intravenoso. La duración del tratamiento fue de 5 a 7 días. La población con eficacia por intención de tratar modificada (MITTE, por sus siglas en inglés) incluyó a todos los pacientes que hubieran recibido medicamento del estudio (todas las cantidades) según su grupo de tratamiento aleatorizado y que fueran de Clase de Riesgo PORT III o IV. La población clínicamente evaluable (CE) incluyó pacientes de la población MITTE con cumplimiento suficiente del protocolo.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la prueba de curación (TOC) en las poblaciones coprincipales de los pacientes CE y MITTE que aparecen en la siguiente tabla.

Tabla 8. Tasas de curación clínica en la TOC de dos estudios de Fase 3 de NAC después de 5 a 7 días de tratamiento

	<b>Zinfo</b> n/N (%)	<b>Ceftriaxona</b> n/N(%)	<b>Diferencia de tratamiento (IC 95% bilateral)</b>
<b>FOCUS 1</b>			
CE	194/224 (86,6)	183/234 (78,2)	8,4 (1,4;15,4)
MITTE	244/291 (83,8)	233/300 (77,7)	6,2 (-0,2;12,6)
<b>FOCUS 2</b>			
CE	193/235 (82,1)	166/215 (77,2)	4,9 (-2,5;12,5)
MITTE	235/289 (81,3)	206/273 (75,5)	5,9 (-1,0;12,7)

Las tasas de curación clínica en la TOC por patógeno en los pacientes microbiológicamente evaluables se presentan en la tabla a continuación.

Tabla 9. Tasas de curación clínica de pacientes microbiológicamente evaluables con NAC por patógeno que infecta (información de dos estudios de Fase 3 integrados)

<b>Organismo</b>	<b>Zinfo</b> n/N (%)	<b>Ceftriaxona</b> n/N(%)
<u>Organismo grampositivo</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	54/63 (85,7)	41/59 (69,5)

Tabla 9. Tasas de curación clínica de pacientes microbiológicamente evaluables con NAC por patógeno que infecta (información de dos estudios de Fase 3 integrados)

<b>Organismo</b>	<b>Zinforo n/N (%)</b>	<b>Ceftriaxona n/N(%)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas sensibles a metilicina, solamente)	18/25 (72,0)	14/25 (56,0)
<u>Organismo gramnegativo</u>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	15/18 (83,3)	17/20 (85,0)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	16/16 (100,0)	15/17 (88,2)
<i>Escherichia coli</i>	10/12 (83,3)	9/12 (75,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13/13 (100,0)	10/12 (83,3)

#### Estudio Asia NAC

Un total de 771 adultos con diagnóstico de NAC se inscribieron en un estudio aleatorizado, multicéntrico y doble ciego en Asia que comparó Zinforo (600 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con ceftriaxona (ceftriaxona 2 g administrada por vía intravenosa durante 30 minutos cada 24 horas). La duración del tratamiento fue de 5 a 7 días. El objetivo principal fue determinar la no inferioridad en la tasa de curación clínica del tratamiento de ceftarolina en comparación con el de ceftriaxona en la visita de TOC en la población CE de pacientes adultos hospitalizados con NAC (límite inferior del intervalo de confianza del 95% para una diferencia en la tasa de respuesta [ceftarolina/ceftriaxona] mayor que -10%).

La no inferioridad de ceftarolina 600 mg en comparación con ceftriaxona 2 g se pudo demostrar en ambas poblaciones, CE y MITT (Tablas 4 y 5). Además, según el criterio predefinido (límite inferior del intervalo de confianza del 95% para una diferencia en la tasa de respuesta mayor que 0%), se demostró la superioridad de ceftarolina 600 mg en comparación con ceftriaxona 2 g en pacientes adultos con Clase III de Riesgo PORT/IV NAC en Asia.

Tabla 10. Respuesta clínica en la TOC - No inferioridad (población CE)

<b>Respuesta clínica</b>	<b>Cantidad (%) de pacientes</b>			
	<b>Ceftarolina (N=258)</b>	<b>Ceftriaxona (N=240)</b>	<b>Diferencia</b>	<b>IC del 95% para la diferencia</b>
Curación clínica	217 (84,1)	178 (74,2)	9,9	(2,8; 17,1)
Fracaso clínico	41 (15,9)	62 (25,8)		

Tabla 11. Respuesta clínica en la TOC (poblaciónMITT )

Población	Respuesta clínica	Ceftarolina n (%)	Ceftriaxona n (%)	Diferencia	IC del 95% para la diferencia
MITT	n	381	382		
	Curación clínica	305 (80,1)	256 (67,0)	13	(6,8; 19,2)
	Fracaso clínico	53 (13,9)	91 (23,8)		
	Indeterminada	23 (6,0)	35 (9,2)		

Tabla 12. Tasas de curación clínica de pacientes microbiológicamente evaluables con NAC por patógeno que infecta (información del estudio Asia NAC)

Organismo	Zinforo n/N (%)	Ceftriaxona n/N(%)
<u>Organismo grampositivo</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/22 (86,4)	13/15 (86,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas sensibles a meticilina, solamente)	4/4 (100,0)	2/4 (50,0)
<u>Organismo gramnegativo</u>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	11/12 (91,7)	6/7 (85,7)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0/0	4/6 (66,7)
<i>Escherichia coli</i>	3/3 (100,0)	5/6 (83,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11/14 (78,6)	12/16 (75,0)

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC de ceftarolina aumentaron aproximadamente en proporción a la dosis dentro del rango de dosis única de 50 mg a 1000 mg. No se observó una acumulación apreciable de ceftarolina seguida de múltiples perfusiones intravenosas de 600 mg cada 8 o 12 horas en adultos sanos con función renal normal.

### Distribución

La unión de ceftarolina a proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 20%) y ceftarolina no se distribuye en los eritrocitos. El volumen de distribución mediano en estado de equilibrio de ceftarolina en adultos sanos de sexo masculino tras una dosis única por vía intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamil radiomarcada fue de 20,3 L, similar al volumen de fluido extracelular.

**Metabolismo**

La ceftarolina fosamil (promedicamento) se convierte en ceftarolina activa en plasma mediante las enzimas fosfatasas, y las concentraciones del promedicamento se miden en plasma principalmente durante la perfusión intravenosa. La hidrólisis del anillo betalactámico de ceftarolina se produce para formar la ceftarolina microbiológicamente inactiva, con metabolito de anillo abierto, ceftarolina M-1. La ceftarolina M-1 media en plasma al ratio ABC de ceftarolina tras una perfusión intravenosa única de ceftarolina fosamil 600 mg en sujetos sanos es aproximadamente del 20 al 30%.

En los microsomas hepáticos humanos agrupados, el recambio metabólico fue bajo para ceftarolina, lo que indica que las enzimas hepáticas de CYP450 no metabolizan ceftarolina.

**Excreción**

La ceftarolina se elimina principalmente por los riñones. La depuración renal de ceftarolina es aproximadamente igual o levemente menor que la tasa de filtración glomerular, y estudios *in vitro* de transportadores señalan que la secreción activa no contribuye a la eliminación renal de ceftarolina.

La vida media de eliminación terminal de ceftarolina es de aproximadamente 2,5 horas en adultos sanos.

Tras la administración de la dosis única intravenosa de ceftarolina fosamil radiomarcada de 600 mg en adultos de sexo masculino sanos, se recuperó aproximadamente el 88% de la radiactividad en la orina y el 6% en las heces.

**Poblaciones especiales****Pacientes con disfunción renal**

Se precisan ajustes en la dosificación para adultos, con CrCL  $\leq 50$  mL/min (consulte la sección 4.2).

Se requiere realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa y enfermedad renal en etapa terminal (ERET) ( CrCL  $\geq 15$  to  $\leq 50$  mL/min), incluyendo los pacientes que están en hemodiálisis. (ver sección 4.2)

**Pacientes con deterioro hepático**

No se ha establecido la farmacocinética de ceftarolina en los pacientes con deterioro hepático. Ceftarolina no parece experimentar un metabolismo hepático significativo, por lo que no se espera que la eliminación sistémica de ceftarolina se vea afectada en gran medida por el deterioro hepático. Por eso, no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático.

**Pacientes de edad avanzada**

Tras la administración de la dosis única intravenosa de Zinfo 600 mg, la farmacocinética de ceftarolina fue similar entre los sujetos adultos mayores sanos ( $\geq 65$  años de edad) y los adultos jóvenes sanos (de 18 a 45 años de edad). Se produjo un leve aumento del 33% en el ABC<sub>0-∞</sub> en los adultos mayores, que se atribuyó principalmente a los cambios en la función renal

relacionados con la edad. No se precisó un ajuste en la dosis de Zinfofo para los adultos mayores con depuración de creatinina superior a 50 mL/min.

### **Pacientes pediátricos**

No se ha establecido la inocuidad y la eficacia de Zinfofo en pacientes pediátricos.

### **Sexo**

La farmacocinética de ceftarolina fue similar entre los hombres y las mujeres. No se requiere un ajuste de la dosis en función del sexo.

### **Raza**

Se evaluó la raza como una covariante en análisis de farmacocinética poblacional sobre los datos de los estudios clínicos. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de ceftarolina en los pacientes de raza blanca, hispana, negra y otras. No se recomienda un ajuste de la posología en función de la raza.

## **5.3 Datos Preclínicos de Seguridad**

El riñón fue el principal órgano afectado por la toxicidad tanto en monos como en ratas. Los hallazgos de histopatología incluyeron deposición de pigmentos e inflamación del epitelio tubular. Los cambios renales no fueron reversibles pero se redujeron en severidad después del periodo de recuperación de 4 semanas.

Se observaron convulsiones con exposiciones relativamente altas durante estudios con dosis únicas y múltiples tanto en ratas como en monos ( $\geq 7$  veces el nivel de  $C_{m\acute{a}x}$  estimado de 600 mg dos veces al día).

Otro importante hallazgo toxicológico en ratas y monos fueron cambios histopatológicos en la vejiga y en el bazo.

### Toxicología genética

Ceftarolina fosamil y ceftarolina fueron clastogénicas en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro*; sin embargo, no hubo evidencia de actividad mutagénica en un ensayo de Ames, con linfoma de ratón y un ensayo de síntesis de ADN no programado. Además, los ensayos *in vivo* de micronúcleo en ratas y ratones fueron negativos. No se han realizado estudios de carcinogénesis.

### Toxicología reproductiva

Los estudios reproductivos en conejas preñadas provocaron un aumento en la incidencia fetal de ala de hioides angulada, una variación esquelética común en fetos de conejo, con exposición a dosis similares a 600 mg dos veces al día en humanos. En ratas, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal, la fertilidad o el desarrollo posnatal.

## **6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**

### **6.1 Lista de excipientes**



L-arginina

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

## **6.3 Periodo de validez**

Polvo seco: 24 meses.

Después de la constitución:

El vial constituido se debe utilizar de inmediato.

Después de la dilución:

Una vez preparada la solución intravenosa con los diluyentes que se detallan en la sección 6.6, debe administrarse dentro de las 6 horas de la preparación. La estabilidad química y física en uso se demostró durante hasta 24 horas a entre 2 °C y 8 °C. Una vez que sale de la refrigeración y pasa a temperatura ambiente, el producto diluido debe utilizarse dentro de las 6 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe administrar de inmediato, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se administra de inmediato, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones de almacenamiento en uso previos a la administración son responsabilidad del usuario.

## **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Consérvese a menos de 25°C

Consérvese en el empaque original, para protegerlo de la luz.

Para obtener las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido y diluido, consulte la sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenidos del envase**

frasco de vidrio (Tipo I) cerrado con un tapón de goma (halobutilo) y sellado con una cápsula de aluminio con tapa desprendible.

El medicamento se suministra en paquetes de 10 viales.

## **6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación**

El polvo se debe reconstituir con agua para inyección y la solución resultante se debe diluir de inmediato antes de administrar.

Se deben utilizar técnicas asépticas estándar para preparar y administrar la solución.

Zinforo polvo debe reconstituirse con 20 mL de agua para inyección estéril. La solución reconstituida resultante se debe agitar antes de transferirse a una bolsa de perfusión o frasco que contenga uno de los siguientes diluyentes:

- cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) solución para inyección
- dextrosa 50 mg/mL (5%) solución para inyección
- cloruro de sodio 4,5 mg/mL y dextrosa 25 mg/mL solución para inyección (cloruro de sodio al 0,45% y dextrosa al 2,5%)
- solución de Ringer Lactato

Se puede utilizar una bolsa de perfusión de 250 mL, 100 mL o 50 mL para preparar la perfusión. El intervalo de tiempo total entre el inicio de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

Un mL de la solución reconstituida contiene 30 mg de ceftarolina fosamil.

Para obtener las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido y diluido, consulte la sección 6.3.

Cada vial es solamente para uso único.

Cualquier producto no utilizado o material residual se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

**Documento de referencia utilizado para realizar la actualización: CDS con fecha del 11 de agosto de 2016**

## 7 Referencias

1. Clinical Overview. Zinforo (ceftaroline fosamil): Dilution in Different perfusion Volumes. 5 August 2013. [INF.000-145-901] Doc ID-000107779
2. Study D3720C00002, 26 February 2014. A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous Ceftriaxone Versus Intravenous Ceftaroline Fosamil in the Treatment of Adult Hospitalised Patients with Community-Acquired Bacterial Pneumonia in Asia. [INF.000-151-820] Doc ID-000112314
3. Clinical Overview on ceftaroline fosamil and the overall safety profile in a study of Asian patients with Community Acquired Pneumonia. Doc ID-000108701
4. Clinical Overview on ceftaroline fosamil and neutropenia, 8 April 2014. Doc ID-000109521
5. Justification for a 36 month shelf life for Zinforo 600 mg. [INF.000-155-248] Doc ID-000116202
6. Clinical Overview: Zinforo™ (ceftaroline fosamil): Study D3720C00012 submission [Doc ID-000769877]
7. *SERM-associated* Clinical Overview on Rash in Asian population Doc ID-002634265
8. *SERM-associated* Clinical Overview on positive Coombs Test Doc ID-002634240
9. A multicentre, randomized, observer-blinded, active-controlled study to evaluate the safety, tolerability, efficacy, and pharmacokinetics of ceftaroline versus comparator in paediatric subjects with acute bacterial skin and skin structure infections. Doc ID-001746142
10. A multicentre, randomized, observer blinded, active-controlled study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of ceftaroline versus ceftriaxone in paediatric subjects with community-acquired bacterial pneumonia requiring hospitalization. Doc ID-001731916
11. Clinical Overview, Zinforo™ (ceftaroline fosamil) Dosing Recommendations for the Treatment of Paediatric Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) and Complicated Skin and Soft Tissue Infections (cSSTI) Doc ID-002818749
12. Clinical Overview of Agranulocytosis Doc ID-003011775
13. Clinical Overview on the addition of a statement in Section 4.8 of the Zinforo Core Data Sheet summarising the safety findings from the COVERS (D3720C00001) study Doc ID-003062315

14 Clinical Overview – Addition of statement in Section 4.8 of the Zinforo Core Data Sheet regarding the safety profile in paediatric patients Doc ID-003062316

15 Addendum to 2.5 Clinical Overview. Zinforo (Ceftaroline Fosamil) for the Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections: revision of *Staphylococcus aureus* breakpoints and addition of every 8 hours dosing schedule. Doc ID-002405885

16 2.5 Clinical Overview. Zinforo™ (ceftaroline fosamil) Dosing Recommendations for the Treatment of Paediatric Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) and Complicated Skin And Soft Tissue Infections (cSSTI) Addendum. Doc ID-003290357 (for new applications)

17 2.5 Clinical Overview. Zinforo™ (ceftaroline fosamil) Dosing Recommendations for the Treatment of Paediatric Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) and Complicated Skin And Soft Tissue Infections (cSSTI). Doc ID-003290352 (for updated applications)

18 2.5 Clinical Overview. Zinforo™ (ceftaroline fosamil). Justification for Change to Special warnings and special precautions for use - Direct antiglobulin test (Coombs test) seroconversion. Doc ID-003303808

19 ZINFORO™ (ceftaroline fosamil). SIRCassociated Clinical Overview on effects on ability to drive and use machines. Doc ID-003277356

20 Core Data Sheet: Justification for Change to Preclinical Safety Data Zinforo (ceftaroline fosamil). Doc ID-003283526