

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES**  
**Zinforo™, Polvo para solución concentrada para perfusión 600mg.**  
**(Ceftarolina fosamilo)**

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

Zinforo™ (ceftarolina fosamilo) polvo para solución concentrada para perfusión 600mg.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada vial contiene ceftarolina fosamilo 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 CLÍNICAS.

#### 4.1 Indicaciones Terapéuticas.

Zinforo está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas de microorganismos sensibles (consulte las secciones 4.4 y 5.1):

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

Zinforo está indicado en adultos, adolescentes y niños de más de 2 meses.<sup>22</sup>

#### 4.2 Posología y método de administración.

##### **Dosificación en adultos y adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal $\geq 33$ kg**

La dosis normal recomendada de Zinforo es de 600 mg cada 12 horas, administrada por perfusión intravenosa durante 5 a 60 minutos.<sup>23</sup> La duración del tratamiento dependerá del tipo de infección tratada, de su gravedad y de la respuesta clínica del paciente.

Para el tratamiento de las ICPTB que se sospeche o se haya confirmado que fueron causadas por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) con una CIM <2 mg/L a ceftarolina, la dosis de Zinforo es de 600 mg cada 12 horas, administrada por perfusión intravenosa durante 5 a 60 minutos.

Solamente en el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB que se sospeche o se haya confirmado que fueron causadas por *S. aureus* con una CIM=2 mg/L a 4 mg/L a ceftarolina, la

dosis de Zinforo es de 600 mg cada 8 horas, administrada por perfusión intravenosa durante 120 minutos.<sup>24</sup>

Los adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal  $\geq 33$  kg pueden recibir el régimen de dosis que se indica en la Tabla 1 o en la Tabla 2.

**Tabla 1 Dosificación en adultos y adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal  $\geq 33$  kg**

<b>Infección</b>	<b>Dosificación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Tiempo de perfusión (minutos)</b>	<b>Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano (días)</b>
ICPTB <sup>b</sup>	600 mg	Cada 12 horas	5-60	5-14
ICPTB en adultos cuando son causadas por <i>S. aureus</i> con una CIM=2 mg/L a 4 mg/L <sup>a</sup>	600 mg	Cada 8 horas	120	5-14
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	600 mg	Cada 12 horas	5-60	5-7

<sup>a</sup> Solamente para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB que se sospeche o se haya confirmado que fueron causadas por *S. aureus* con una CIM=2 mg/L a 4 mg/L para ceftarolina.

<sup>b</sup> ICPTB: Infecciones Complicadas de la Piel y del Tejido Blando.

**Dosificación en niños de 2 meses a <12 años y en adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal <33 kg<sup>22</sup>**

La dosificación recomendada de Zinforo se basa en la edad y en el peso del niño. Zinforo se administra mediante perfusión intravenosa durante 5 a 60 minutos cada 8 horas. La duración del tratamiento dependerá del tipo de infección tratada, de su severidad y de la respuesta clínica del paciente.<sup>22</sup>

Las duraciones recomendadas del tratamiento por indicación son las mismas que se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 2 Dosificación en niños de 2 meses a <12 años y en adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal <33 kg**

<b>Edad ICPTB y NAC</b>	<b>Dosificación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Tiempo de perfusión (minutos)<sup>b</sup></b>
$\geq 12$ años a <18 años	12 mg/kg <sup>a</sup>	Cada 8 horas	5-60
$\geq 2$ años a <12 años	12 mg/kg <sup>a</sup>	Cada 8 horas	5-60
$\geq 2$ meses a <2 años	8 mg/kg	Cada 8 horas	5-60

<sup>a</sup> La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder los 400 mg

<sup>b</sup> El tiempo de perfusión de 5 minutos se basa en los análisis de farmacocinética y farmacodinámica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 meses (consulte la sección 5.1).<sup>22</sup>

## **Poblaciones especiales**

### **Pacientes con disfunción renal**

Se debe ajustar la dosis cuando la depuración de creatinina (CrCL) es  $\leq 50$  mL/min.<sup>22</sup> Las recomendaciones de dosis para niños y adolescentes se basan en el modelado PK. Los adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal  $\geq 33$  kg pueden recibir el régimen de dosis que se indica en la Tabla 3 o el régimen que se indica en la Tabla 4. Los pacientes con una Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET) solamente pueden recibir la dosis que se muestra en la Tabla 3.

En el caso de la ERET, no existe información suficiente para recomendar un ajuste de la dosis en adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal <33 kg ni en niños de 2 a 12 años. Tampoco existe información suficiente para recomendar un ajuste de la dosis en niños de 2 meses a <2 años con disfunción renal moderada o severa o, con ERET.

### **Dosificación en adultos y adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal $\geq 33$ kg con disfunción renal<sup>6</sup>**

Los adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal  $\geq 33$  kg pueden recibir el régimen de dosis que se indica en la Tabla 3 o el que se indica en la Tabla 4.

**Tabla 3 Dosificación en adultos y adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal  $\geq 33$  kg con disfunción renal**

Depuración de creatinina <sup>a</sup> (mL/min)	Dosificación ICPTB y NAC	Dosificación ICPTB causada por <i>S. aureus</i> con una CIM= 2 mg/L a 4 mg/L <sup>b</sup>
	Administrada durante 5 a 60 minutos, cada 12 horas.	Administrada durante 120 minutos, cada 8 horas
De >30 a $\leq 50$	400 mg	400 mg
De $\geq 15$ a $\leq 30$	300 mg	300 mg
Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET), incluso hemodiálisis <sup>c</sup>	200 mg	200 mg

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

<sup>b</sup> Solamente para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB que se sospeche o se haya confirmado que fueron causadas por *S. aureus* con una CIM=2 mg/mL a 4 mg/L para ceftarolina

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

**Dosificación en niños de 2 a <12 años y en adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal <33 kg con disfunción renal<sup>22</sup>**

**Tabla 4 Dosificación en niños de 2 a <12 años y en adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal <33 kg con disfunción renal**

Depuración de creatinina <sup>a</sup> (mL/min)	Edad	Dosificación	Frecuencia	Tiempo de perfusión (minutos) <sup>d</sup>
De >30 a $\leq 50$	$\geq 12$ años a <18 años	8 mg/kg <sup>b</sup>	Cada 8 horas	5-60
	$\geq 2$ años a <12 años	8 mg/kg <sup>b</sup>	Cada 8 horas	5-60
De $\geq 15$ a $\leq 30$	>12 años a <18 años	6 mg/kg <sup>c</sup>	Cada 8 horas	5-60
	$\geq 2$ años a <12 años	6 mg/kg <sup>c</sup>	Cada 8 horas	5-60

<sup>a</sup> Calculado con la fórmula de Schwartz

<sup>b</sup> La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder los 300 mg

<sup>c</sup> La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder los 200 mg

<sup>d</sup> El tiempo de perfusión de 5 minutos se basa en los análisis de farmacocinética y farmacodinámica

**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<sup>1</sup>**

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 carbapenémicos).

**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 fosamilo. 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 fosamilo (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 fosamilo (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 fosamilo 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 fosamilo cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). No hubo evidencia de hemólisis en ningún paciente que haya recibido ceftarolina fosamilo y desarrollado DAGT positivo.<sup>18</sup>

**ICPTB causada por *S. aureus* con una CIM >1 mg/L para ceftarolina**

Existe información limitada para ceftarolina en el tratamiento de ICPTB en adultos causada por *S. aureus* con una CIM >1 mg/L para ceftarolina, y no existe información clínica sobre el tratamiento de *S. aureus* con una CIM = 2 mg/L a 4 mg/L para ceftarolina. Por lo tanto, las dosis recomendadas de ZINFORO para tratar las ICPTB causadas por *S. aureus* con una CIM >1 mg/L para ceftarolina se basan en la simulación y el modelado farmacocinético/farmacodinámico (consulte la sección 4.2).<sup>24</sup>

**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 fosamilo 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).<sup>19</sup>

## 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 ceftarolina fosamilo (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 ceftarolina fosamilo (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) demostró que el perfil de seguridad de ceftarolina 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).<sup>13</sup>

La evaluación de seguridad en niños se basa en los datos de seguridad de 2 ensayos en los que 227 pacientes pediátricos de 2 meses a 17 años con ICPTB o NAC recibieron ceftarolina fosamilo. En general, el perfil de seguridad en estos 227 niños fue similar al que se observó en la población adulta.<sup>22</sup>

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante los ensayos clínicos con ceftarolina fosamilo.

**Tabla 5. Reacciones Adversas al Medicamento y frecuencias numéricas en orden decreciente según su frecuencia dentro de cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)<sup>21</sup>**

Clasificación por órganos y sistemas	Término de RAM	Frecuencia n/N (%)
Infecciones e infestaciones	Colitis por <i>Clostridium difficile</i>	2/1305 (0,153)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	12/1305 (0,919)
	Trombocitopenia	4/1305 (0,306)
	Leucopenia	2/1305 (0,153)
	Eosinofilia <sup>26</sup>	1/1305 (0,076)
	Agranulocitosis	Frecuencia desconocida
	Neutropenia	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad/anafilaxia	11/1305 (0,842)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	58/1305 (4,444)
	Mareos	17/1305 (1,302)
Trastornos vasculares	Flebitis	20/1305 (1,532)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	60/1305 (4,597)
	Náuseas	55/1305 (4,214)
	Vómitos	27/1305 (2,068)
	Dolor abdominal	27/1305 (2,068)
Trastornos hepato biliarios	Aumento de las transaminasas	30/1305 (2,298)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	43/1305 (3,295)
	Prurito	40/1305 (3,065)
	Urticaria	12/1305 (0,919)
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	8/1305 (0,613)
Trastornos generales y alteraciones en el	Reacciones en el lugar de la perfusión (eritema, flebitis,	41/1305 (3,141)



lugar de la administración	dolor)	
	Pirexia	13/1305 (0,996)
Pruebas complementarias	Prueba de Coombs directa positiva	120/1117 (10,743)
	Prolongación del tiempo de protrombina	2/1305 (0,153)
	Aumento de la relación normalizada internacional	6/1305 (0,459)

## 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 ceftarolina fosamilo 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 ceftarolina fosamilo cada 8 horas (COVERS) fue muy común (18,5%).<sup>7</sup>

## 4.9 Sobredosis

La sobredosificación intencional con ceftarolina fosamilo 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 ceftarolina fosamilo 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.<sup>6</sup>

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**ATC: J01DI02**

**Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otras cefalosporinas y penemes, código**

### 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 betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de las familias TEM, SHV o CTX-M, las carbapenemasas serinas (como la KPC), metalobetalactamasas de clase B o de clase C (AmpC cefalosporinas). 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, linezolid, 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 ceftarolina fosamilo (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 coprimarias de los pacientes CE e MITT que aparecen en la siguiente tabla.

**Tabla 6. Tasas de curación clínica en la TOC de dos estudios de Fase 3 de ICPTB después de 5 a 21 días de tratamiento**

	<b>Ceftarolina n/N (%)</b>	<b>Vancomicina/Aztreonam n/N (%)</b>	<b>Diferencia de tratamiento (IC 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 7. 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>Ceftarolina N/N (%)</b>	<b>Vancomicina/Aztreonam n/N (%)</b>
<u>Organismo grampositivo</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93,1)	336/356 (94,4)
SAMS(cepas susceptibles a metilina)	212/228 (93,0)	225/238 (94,5)
SAMR (cepas resistentes a metilina)	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 ceftarolina fosamilo (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.<sup>24</sup>

**Tabla 8. Tasas de curación clínica en la TOC en el estudio COVERS después de 5 a 14 días de tratamiento**

	<b>Ceftarolina n/N (%)</b>	<b>Vancomicina/Aztreonam n/N (%)</b>	<b>Diferencia de tratamiento (IC del 95% bilateral)</b>
<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 9. Tasas de curación clínica de pacientes microbiológicamente evaluables con ICPTB por patógeno que infecta (información del estudio COVERS)**

Organismo	Ceftarolina N/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N (%)
<u>Organismo grampositivo</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	109/119 (91,6)	61/71 (85,9)
SAMS (cepas susceptibles a metilicina)	88/94 (93,6)	49/57 (86,0)
SAMR (cepas resistentes a metilicina)	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*

#### Estudios pediátricos<sup>9,22</sup>

El ensayo pediátrico de ICPTB fue un ensayo aleatorizado, controlado por principio activo y con grupos en paralelo en pacientes pediátricos de 2 meses a <18 años.

Se inscribió a un total de 163 niños de 2 meses a <18 años con ICPTB clínicamente documentada en un ensayo aleatorizado, controlado por principio activo, multinacional, con grupos en paralelo y multicéntrico que comparó ceftarolina fosamilo con vancomicina o cefazolina (cada uno con aztreonam opcional). La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. Se permitió cambiar a un tratamiento oral con cefalexina, clindamicina o linezolidina luego del Día 3 del Estudio. La población MITT incluyó a todos los pacientes con un diagnóstico confirmado de ICPTB que recibieron cualquier cantidad del medicamento del estudio.

El propósito primario fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de ceftarolina fosamilo. El estudio no se potenció para realizar un análisis comparativo inferencial de la eficacia y no se identificó ningún criterio de valoración de la eficacia como primario.

Las tasas de cura clínica en la prueba de curación (8 a 15 días después de la finalización de la terapia) en la población MITT fueron del 94,4% (101/107) para ceftarolina fosamilo y del 86,5% (45/52) para el comparador, con una diferencia entre los tratamientos de 7,9 (IC del 95%: -1,2; 20,2).

### 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 ceftarolina fosamilo (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 10. Tasas de curación clínica en la TOC de dos estudios de Fase 3 de NAC después de 5 a 7 días de tratamiento**

	Ceftarolina n/N (%)	Ceftriaxona n/N(%)	Diferencia de tratamiento (IC del 95% bilateral)
<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 11. Tasas de curación clínica de pacientes microbiológicamente evaluables con NAC por patógeno que infecta (información de dos estudios de Fase 3 integrados)**

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

**Tabla 11. 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>Ceftarolina n/N (%)</b>	<b>Ceftriaxona n/N(%)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (cepas sensibles a meticilina, 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<sup>2</sup>

Un total de 771 adultos con diagnóstico de NAC se inscribieron en un estudio aleatorizado, multicéntrico y doble ciego en Asia que comparó ceftarolina fosamilo (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 6 y 7). 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 12. 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 13. Respuesta clínica en la TOC (población MITT)**

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 14. 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)

Estudios pediátricos<sup>10,22</sup>

El ensayo pediátrico de NAC fue un ensayo aleatorizado, controlado por principio activo y con grupos paralelos en pacientes pediátricos de 2 meses a <18 años.

Se inscribió a un total de 161 niños con un diagnóstico de NAC en un ensayo aleatorizado, controlado por principio activo, multinacional y multicéntrico que comparó ceftarolina fosamilo con ceftriaxona. En este ensayo, se inscribió a pacientes con infiltrados pulmonares nuevos o progresivos en la radiografía de tórax y con signos y síntomas coherentes con NAC, incluido el comienzo o empeoramiento agudo de los síntomas de tos, taquipnea, producción de esputo, quejidos, dolor de pecho, cianosis o que presentaron un aumento del esfuerzo respiratorio, con necesidad de hospitalización y tratamiento intravenoso. La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. Se permitió cambiar a un tratamiento oral con amoxicilina clavulanato luego del Día 3 del Estudio. La población MITT incluyó a todos los pacientes aleatorizados con un diagnóstico confirmado de NAC que recibieron cualquier cantidad del medicamento del estudio.

El propósito primario era evaluar la seguridad y tolerabilidad de ceftarolina fosamilo. El estudio no se potenció para realizar un análisis comparativo inferencial de la eficacia y no se identificó ningún criterio de valoración de la eficacia como primario.

Las tasas de cura clínica en la prueba de curación (8 a 15 días después de la dosis final del medicamento del estudio) en la población MITT fueron del 87,9% (94/107) para ceftarolina fosamilo y del 88,9% (32/36) para el comparador, con una diferencia entre los tratamientos de -1,0 (IC del 95%: -11,5; 14,1).

## 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.

La exposición sistémica (ABC), la  $T_{1/2}$  y la depuración de ceftarolina fueron similares luego de la administración de ceftarolina fosamilo 600 mg a adultos sanos en un volumen de 50 mL cada 8 horas durante 5 días como perfusiones de 5 o 60 minutos y la  $T_{m\acute{a}x}$  de ceftarolina se produjo aproximadamente 5 minutos después de la finalización de la perfusión de ceftarolina fosamilo con ambas duraciones de perfusión. La media (DE) de la  $C_{m\acute{a}x}$  de ceftarolina fue de 32,5 (4,82) mg/L para la duración de perfusión de 5 minutos (n=11) y de 17,4 (3,87) mg/L para la duración de perfusión de 60 minutos (n=12).<sup>23</sup>

### 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 fosamilo radiomarcada fue de 20,3 L, similar al volumen de fluido extracelular.

### Metabolismo

La ceftarolina fosamilo (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 fosamilo 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*

*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 fosamilo 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, adolescentes y niños con CrCL  $\leq 50$  mL/min (consulte la sección 4.2).<sup>6</sup>

No existe información suficiente para recomendar un ajuste de la dosis en adolescentes con ERET de 12 a <18 años y con un peso corporal <33 kg ni en niños con ERET de 2 a <12 años. Tampoco existe información suficiente para recomendar un ajuste de la dosis en niños <2 años con disfunción renal moderada o severa o, con ERET.

#### **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 ceftarolina fosamilo 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 ceftarolina para los adultos mayores con depuración de creatinina superior a 50 mL/min.

#### **Pacientes pediátricos**

Se requiere realizar ajustes de la dosis en niños de 2 meses a <12 años y en adolescentes de 12 a <18 años con un peso corporal <33 kg (consulte la sección 4.2). No se ha establecido la inocuidad y la eficacia de ceftarolina en niños recién nacidos y <2 meses.

#### **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<sup>20</sup>**

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 fosamilo 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: 36 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 no más de 30°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. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido exenta de partículas.

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.<sup>1</sup>

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

Los volúmenes de perfusión de los pacientes pediátricos variarán según el peso del niño. La concentración de la solución para perfusión durante la preparación y la administración no debe exceder los 12 mg/mL de ceftarolina fosamilo.

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: CDSv14**

## 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. -Reemplazada por la referencia 18
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. Reemplazada por la referencia 22.
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 Reemplazada por la referencia 22

15 Reemplazada por la referencia 22

16 -Reemplazada por la referencia 22.

17 -Reemplazada por la referencia 22.

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

21. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document, Ceftaroline Fosamil, July 2018

22. Ceftaroline Fosamil Core Data Sheet Update – Paediatric Studies, 2.5 Clinical Overview, March 2018

23. Ceftaroline Fosamil Core Data Sheet Update – 5 Minute Infusion, 2.5 Clinical Overview, March 2018

24. Ceftaroline Fosamil Core Data Sheet Update – High Dose, 2.5 Clinical Overview, March 2018

25.Ceftaroline Fosamil Core Data Sheet Update – Adverse Drug Reaction Frequencies for Agranulocytosis and Neutropenia, 2.5 Clinical Overview, March 2018

26.Ceftaroline Fosamil Core Data Sheet Update – Section 4.8 (Addition of ADR Eosinophilia), 2.5 Clinical Overview, July 2018