

ZINFORO[®] (ceftarolina fosamilo) 600 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zinforo[®] (ceftarolina fosamilo), polvo para infusión intravenosa, 600 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 600 mg de ceftarolina fosamilo, equivalentes a 530 mg de ceftarolina.

Véase la lista de excipientes en el apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para infusión intravenosa.

Polvo de color blanco-amarillento pálido a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zinforo[®] está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones (véanse las secciones 4.4 y 5.1):

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando
- Neumonía adquirida en la comunidad de moderada a severa para mayores de 18 años.

Zinforo está indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 meses.

4.2 Posología y forma de administración

Dosis en adultos

La dosis recomendada de Zinforo[®] es de 600 mg cada 12 horas, administrada por infusión intravenosa durante 60 minutos. La duración del tratamiento dependerá del tipo de infección tratada, de su gravedad y de la respuesta clínica del paciente.

Posología y forma de administración recomendadas en adultos, por tipo de infección:

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (minutos)	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano
Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB)	600 mg	Cada 12 horas	60	5-14 días

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (minutos)	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	600 mg	Cada 12 horas	60	5-7 días

Dosificación en niños > 2 meses y adolescentes < 18 años

La dosificación recomendada de Zinforo se basa en la edad y peso del niño. Se administra cada 8 horas por infusión intravenosa durante 60 minutos, La duración del tratamiento debe estar guiada por el tipo de infección que será tratada, su severidad y la respuesta clínica del paciente.

La dosificación y administración recomendada en niños y adolescentes es como se indica a continuación:

Infección	Rango de edad	Dosificación	Frecuencia	Tiempo de infusión (minutos)	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano
cSSTI	> 2 meses hasta < 24 meses	8 mg/kg	cada 8 horas	60	5-14 días
	≥ 24 meses (≤ 33 kg)	12 mg/kg	cada 8 horas	60	5-14 días
	≥ 24 meses (> 33 kg)	400 mg	cada 8 horas	60	5-14 días
CAP	> 2 meses hasta < 24 meses	8 mg/kg	cada 8 horas	60	5-7 días
	≥ 24 meses (≤ 33 kg)	12 mg/kg	cada 8 horas	60	5-7 días
	≥ 24 meses (> 33 kg)	400 mg	cada 8 horas	60	5-7 días

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con daño renal leve. No existe suficiente información para recomendar un régimen de dosificación para pacientes pediátricos con CrCL ≤ 50 ml/min.

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

Poblaciones especiales

Pacientes adultos con insuficiencia renal

Se recomienda ajustar la dosis de la siguiente manera en los pacientes con insuficiencia renal (véanse los apartados 4.4 y 5.2):

Depuración estimada de creatinina ^a (ml/min)	Posología recomendada
De > 30 a ≤ 50	400 mg por vía intravenosa (durante 60 minutos) cada 12 horas
≥15 a ≤ 30	300 mg por vía intravenosa (durante 60 minutos) cada 12 horas
Enfermedad renal terminal (ESRD), incluyendo hemodiálisis	200 mg por vía intravenosa (durante 60 minutos) cada 12 horas

^a calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault

^b ceftarilina es hemodializable; por consiguiente, Zinfofo se debe administrar después de hemodiálisis en los días en que se realice

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (véase el apartado 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una depuración de creatinina > 50 ml/min (véase el apartado 5.2).

Reconstitución y compatibilidad

Véase el apartado 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.

Hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. reacción anafiláctica) a algún otro tipo de antibacterianos betalactámicos (p.ej. penicilinas o carbapenemos).

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 (véanse los apartados 4.3 y 4.8).

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros antibacterianos betalactámicos también podrían mostrar hipersensibilidad a la ceftarolina fosamilo. Antes de iniciar el tratamiento con **Zinfofo**[®] debe interrogarse claramente al paciente para determinar si ha sufrido previamente reacciones de hipersensibilidad a antibacterianos betalactámicos. Si un paciente ha presentado

previamente una reacción de hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. reacción anafiláctica) a cualquier tipo de antibacterianos betalactámicos, no se le debe administrar ceftarolina fosamilo (véase el apartado 4.3).

Si se produce una reacción alérgica grave, suspender el medicamento y tomar las medidas pertinentes.

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 (véase el apartado 4.8). En estos casos puede ser conveniente suspender el tratamiento con **Zinforo**[®], tomar medidas de apoyo y administrar un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*.

Pacientes con trastornos convulsivos pre-existentes

Como con otras cefalosporinas, en los estudios toxicológicos sobre la ceftarolina se observaron casos de convulsiones epilépticas con concentraciones equivalentes a entre 7 y 25 veces la C_{max} en el ser humano (véase el apartado 5.3). Son limitados los estudios clínicos sobre el uso de la ceftarolina en pacientes con trastornos convulsivos pre-existentes; en consecuencia, **Zinforo**[®] debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Seroconversión en la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs)

Durante el tratamiento con cefalosporinas puede resultar positiva la prueba de antiglobulina directa. La incidencia de seroconversión en los pacientes tratados con la ceftarolina fosamilo fue del 10.7% en los 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 estaban recibiendo ceftarolina fosamilo cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). No hubo evidencia de hemólisis en ningún paciente que estaba recibiendo ceftarolina fosamilo.

No se observaron signos de hemólisis en ninguno de los pacientes tratados con la ceftarolina fosamilo que tuvieron una prueba positiva de antiglobulina directa.

Microorganismos no sensibles

Al igual que con otros antibacterianos, pueden desarrollarse superinfecciones.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacciones farmacológicas con la ceftarolina.

Se prevé un bajo potencial de interacciones entre la ceftarolina y los medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 dado que, *in vitro*, la ceftarolina no inhibe las formas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4, y no induce las formas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8,

CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4/5. Dado que la ceftarolina no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450 *in vitro*, la coadministración de inductores o inhibidores de tales enzimas probablemente no alterará la farmacocinética de la ceftarolina.

In vitro, la ceftarolina no es desplazada por los transportadores de expulsión P-gp (glucoproteína P) o BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama). La ceftarolina no inhibe la P-gp; por lo tanto, no se prevén interacciones con sustratos tales como la digoxina. La ceftarolina es un inhibidor de la BCRP, pero su efecto es tan pequeño que carece de importancia clínica. Los estudios *in vitro* demostraron que la ceftarolina no es un sustrato ni un inhibidor de los transportadores que intervienen en la captación renal, OCT2, OCT1 y OAT3; en consecuencia, no se prevén interacciones farmacológicas con medicamentos que inhiben la secreción renal activa (p.ej. el probenecid) ni con fármacos que son sustratos de estos transportadores.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre los efectos de la ceftarolina durante el embarazo. Los estudios en animales con la ceftarolina fosamilo no revelaron efectos nocivos en la fecundidad, la gestación, el parto o el desarrollo posnatal (véase el apartado 5.3). **Zinfo**[®] no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario y únicamente si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Lactancia

Se desconoce si la ceftarolina se excreta en la leche materna, pero puesto que sí lo hacen numerosos medicamentos betalactámicos, las mujeres que amamantan solo deben recibir **Zinfo**[®] si el tratamiento está claramente indicado. Se recomienda suspender la lactancia.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de **Zinfo**[®] en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Estudios combinados de Fase 3

Cuatro estudios clínicos de Fase 3 (dos estudios sobre infecciones complicadas de la piel y el tejido blando [ICPTB]) y dos estudios sobre la neumonía adquirida en la comunidad [NAC]) incluyeron 1305 adultos tratados con **Zinfo**[®] (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas).

Las incidencias de las reacciones adversas que se manifestaron durante el tratamiento en los estudios combinados de Fase 3 sobre ICPTB y NAC fueron similares entre el grupo de la ceftarolina y el grupo de referencia (del 45.7% frente al 46.7%, respectivamente). Las reacciones adversas más frecuentes que se presentaron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con la ceftarolina consistieron en diarrea, cefalea, náuseas y prurito, y fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Estudios de Fase 3 adicionales

Un estudio realizado en Asia (ASIA NAC), de 381 pacientes adultos con NAC tratados 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 estudios combinados Fase 3 de cSSTI y NAC.

Se llevó a cabo un estudio (COVERS) de 506 pacientes adultos con cSSTI tratados con Zinfofo (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Las reacciones adversas ocurridas con mayor frecuencia en $\geq 3\%$ de pacientes tratados con Zinfofo fueron náuseas, dolor de cabeza y erupción cutánea (rash). El perfil de seguridad de Zinfofo fue similar al observado en estudios previos combinados Fase III, con excepción de una incidencia más elevada de erupción cutánea en pacientes asiáticos (véase más adelante), y una mayor incidencia de seroconversión en la prueba de antiglobulina directa (DAGT) (véase sección 4.4).

Población pediátrica

La evaluación de seguridad en niños se basa en los datos de seguridad de 2 estudios clínicos en los cuales, 227 pacientes pediátricos con edad de 2 meses a 17 años, con cSSTI o CAP, recibieron Zinfofo. En general, el perfil de seguridad en estos 227 niños fue similar al observado en la población adulta.

Durante los estudios clínicos de **Zinforo**[®] se identificaron las siguientes reacciones adversas, clasificadas por frecuencia y por sistema u órgano afectado. Las categorías de frecuencia se asignaron basándose en las reacciones adversas observadas en los estudios combinados de Fase 3 sobre ICPTB y NAC y el estudio de NAC realizado en Asia, y se definieron de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10000, < 1/1000$).

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Frecuencia	Sistema u órgano	Reacción adversa
Muy frecuentes ($\geq 10\%$)	Exploraciones complementarias	Prueba de Coombs directa positiva (véase el apartado 4.4)
Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal
	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, prurito
	Trastornos hepato biliares	Elevación de las transaminasas
	Trastornos vasculares	Flebitis
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Reacciones en el sitio de la infusión (eritema, flebitis, dolor)
	Infrecuentes ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad / anafilaxia (véanse los apartados 4.3 y 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria
Infecciones e infestaciones		Colitis asociada a <i>Clostridium difficile</i> (véase el apartado 4.4)
Exploraciones complementarias		Prolongación del tiempo de protrombina, elevaciones del índice normalizado internacional (INR)
Trastornos renales y urinarios		Elevaciones de la creatinina
Raros ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)		Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Descripción de reacciones adversas selectas

Rash (erupción cutánea)

Se observó rash con frecuencia en los estudios combinados Fase III en cSSTI con la administración de Zinforo cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y en el estudio COVERS en CSSTI con la administración cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Sin embargo, la frecuencia de rash en el subgrupo de pacientes asiáticos que estaban recibiendo Zinforo cada 8 horas (COVERS) fue muy frecuente (18.5%).

4.9 Sobredosis

Mientras que es improbable una sobredosis intencional de ceftarolina fosamilo, podría ocurrir una sobredosis relativa sobre todo en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Los datos limitados de pacientes que recibieron dosis de **Zinforo**[®] mayores a las recomendadas indican que las reacciones adversas fueron similares a las de pacientes tratados con dosis incluidas en el intervalo terapéutico recomendado. En estos casos debe prescribirse un tratamiento adaptado a la práctica médica local.

La ceftarolina puede eliminarse mediante hemodiálisis; durante una sesión de diálisis de 4 horas, se recuperó aproximadamente 74% de una dosis determinada en el dializado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La ceftarolina es una cefalosporina eficaz contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Estudios *in vitro* mostraron que la ceftarolina ejerce su efecto bactericida mediante la inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana, uniéndose a proteínas fijadoras de penicilinas (PBP). La ceftarolina también es eficaz contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y cepas de *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina gracias a su alta afinidad por las PBP alteradas presentes en dichos microorganismos.

Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia

Se ha demostrado que, al igual que con otros antimicrobianos betalactámicos, existe una correlación óptima entre la actividad antimicrobiana de la ceftarolina y el porcentaje de tiempo que su concentración es superior a la concentración inhibidora mínima (CIM) del microorganismo patógeno durante el intervalo de administración (%T > CIM).

Mecanismos de resistencia

La ceftarolina es inactiva contra enterobacterias que producen betalactamasas de amplio espectro de las familias TEM, SHV o CTX-M, así como serina-carbapenemasas (como KPC) y metalo-betalactamasas de clase B o de clase C (cefalosporinasas de tipo AmpC). La resistencia también puede ser mediada por impermeabilidad bacteriana o mecanismos de bomba de eflujo del medicamento. Varios de estos mecanismos pueden coexistir en la misma bacteria.

Resistencia cruzada

Al contrario de otras cefalosporinas, la ceftarolina es eficaz contra la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y de *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, gracias a su capacidad de unión a las PBP alteradas presentes en dichos microorganismos que suelen conferirles resistencia a otros fármacos betalactámicos.

Interacción con otros agentes antibacterianos

Los estudios *in vitro* no han mostrado ningún antagonismo al administrar la ceftarolina junto con otros antibacterianos de uso común (p.ej. amikacina, azitromicina, aztreonam, daptomicina, levofloxacina, linezolid, meropenem, tigeciclina y vancomicina).

Análisis de Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida en especies seleccionadas puede variar en función de la región geográfica y del tiempo. Conviene informarse sobre la resistencia local, sobre todo al tratar infecciones graves. Debe recurrirse a asesoría especializada cuando el grado de prevalencia local de resistencia haga dudar de la utilidad del fármaco.

La sensibilidad a la ceftarolina de una cepa aislada clínica dada debe determinarse por métodos convencionales. La interpretación de los resultados de los análisis debe tener en

cuenta las enfermedades infecciosas locales y las recomendaciones microbiológicas clínicas.

Eficacia clínica contra patógenos específicos

Se ha demostrado eficacia en estudios clínicos contra los patógenos enumerados bajo cada indicación, los cuales fueron susceptibles a ceftarolina *in vitro*.

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Organismos grampositivos

- *Staphylococcus* (incluyendo cepas meticilino-resistentes)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- estreptococos anginosos (que incluyen *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* (incluyendo casos con bacteremia concurrente)
- *Staphylococcus aureus* (sólo cepas meticilino-susceptibles)

Organismos Gram-negativos

- *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 estudios *in vitro* sugieren que serían susceptibles a ceftarolina en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

Organismos anaerobios grampositivos

Especies del género *Peptostreptococcus*

Organismos anaerobios gramnegativos

Especies del género *Fusobacterium*

Los resultados *in vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a la ceftarolina:

- Especies del género *Chlamidophila*
- Especies del género *Legionella*
- Especies del género *Mycoplasma*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Especies del género *Enterococcus* (incluidas las cepas resistentes a la vancomicina)

Eficacia y seguridad clínicas

Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando

Un total de 1396 adultos con infecciones complicadas y documentadas de la piel y del tejido blando participaron en dos estudios idénticos multinacionales, multicéntricos y con un diseño aleatorizado y doble ciego (CANVAS 1 y 2) que compararon a **Zinforo**[®] (600 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con un tratamiento a base de vancomicina más aztreonam (1 g de vancomicina por vía intravenosa durante 60 minutos, seguido de 1 g de aztreonam por vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas). En estos estudios participaron pacientes con celulitis profundas/extensas, abscesos importantes, heridas infectadas (quirúrgicas o traumáticas), mordeduras, quemaduras o úlceras infectadas, o bien pacientes con diabetes o una enfermedad vascular periférica pre-existente y con cualquier infección de las extremidades inferiores. El tratamiento tuvo una duración de 5 a 21 días. La población por intención de tratar modificada (ITM) incluyó a todos los pacientes que recibieron cualquier cantidad del medicamento en investigación de acuerdo con el tratamiento asignado durante la aleatorización, mientras que la población clínica evaluable (CE) incluyó a los pacientes de la población ITM con un cumplimiento suficiente del protocolo.

La variable principal de la eficacia fue la respuesta clínica observada en la visita de evaluación de la curación (EC) en las dos poblaciones principales (CE e ITM) que figuran en la siguiente tabla.

Tabla 2 Porcentajes de curación clínica registrados en la visita EC de los dos estudios de Fase 3 sobre ICPTB, después de 5 a 21 días de tratamiento

	Zinforo® n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N(%)	Diferencia entre los tratamientos (IC bilateral del 95%)
CANVAS 1			
Población CE	288/316 (91.1)	280/300 (93.3)	-2.2 (-6.6,2.1)
Población ITM	304/351 (86.6)	297/347 (85.6)	1.0 (-4.2,6.2)
CANVAS 2			
Población CE	271/294 (92.2)	269/292 (92.1)	0.1 (-4.4,4.5)
Población ITM	291/342 (85.1)	289/338 (85.5)	-0.4 (-5.8,5.0)

A continuación figuran los porcentajes de curación clínica, por patógeno, de los pacientes con datos microbiológicos evaluables, obtenidos en la visita EC.

Tabla 3 Porcentajes de curación clínica, por patógeno, de los pacientes con ICPTB y con datos microbiológicos evaluables (datos de dos estudios de Fase 3 integrados)

Organismo	Zinforo® N/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N(%)
<u>Organismos grampositivos</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93.1)	336/356 (94.4)
MSSA (cepas sensibles a la meticilina)	212/228 (93.0)	225/238 (94.5)
MRSA (cepas resistentes a la 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)
Estreptococos anginosos ^a	12/13 (92.3)	15/16 (93.8)
<u>Organismos gramnegativos</u>		
<i>Escherichia coli</i>	20/21 (95.2)	19/21 (90.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17/18 (94.4)	13/14 (92.9)
<i>Morganella morganii</i>	11/12 (91.7)	5/6 (83.3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10/12 (83.3)	6/6 (100.0)

^a Incluyen *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*

Neumonía adquirida en la comunidad

Un total de 1240 adultos con un diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) participaron en dos estudios (FOCUS 1 y FOCUS 2) multinacionales, multicéntricos y con un diseño aleatorizado y doble ciego, que compararon a Zinforo® (600 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con la ceftriaxona (1 g de ceftriaxona por vía intravenosa durante 30 minutos cada 24 horas). Los

estudios fueron idénticos salvo por un aspecto: en FOCUS 1, los dos grupos recibieron dos dosis de claritromicina por vía oral (500 mg cada 12 horas) como tratamiento complementario a partir del Día 1, mientras que en FOCUS 2 no se administró ningún tratamiento complementario. En los estudios participaron pacientes cuya radiografía torácica mostraba la presencia de infiltrados pulmonares nuevos o progresivos, con signos y síntomas clínicos compatibles con una NAC, y que requerían hospitalización y un tratamiento por vía intravenosa. La duración del tratamiento fue de 5 a 7 días. La población por intención de tratar modificada (ITM) incluyó a todos los pacientes que recibieron cualquier cantidad del medicamento en investigación de acuerdo con el tratamiento asignado durante la aleatorización, y que pertenecían a la clase de riesgo III o IV del sistema PORT. La población con datos clínicos evaluables (CE) incluyó a los pacientes de la población ITM con un cumplimiento suficiente del protocolo.

La variable principal de la eficacia fue la respuesta clínica observada en la visita de evaluación de la curación (EC) en las dos poblaciones principales (CE e ITM) que figuran en la siguiente tabla.

Tabla 4 Porcentajes de curación clínica registrados en la visita EC de los dos estudios de Fase 3 sobre NAC, después de 5 a 7 días de tratamiento

	Zinforo® n/N (%)	Ceftriaxona n/N(%)	Diferencia entre los tratamientos (IC bilateral del 95%)
FOCUS 1			
Población CE	194/224 (86.6)	183/234 (78.2)	8.4 (1.4,15.4)
Población ITM	244/291 (83.8)	233/300 (77.7)	6.2 (-0.2,12.6)
FOCUS 2			
Población CE	193/235 (82.1)	166/215 (77.2)	4.9 (-2.5,12.5)
Población ITM	235/289 (81.3)	206/273 (75.5)	5.9 (-1.0,12.7)

A continuación figuran los porcentajes de curación clínica, por patógeno, de los pacientes con datos microbiológicos evaluables.

Tabla 5 Porcentajes de curación clínica, por patógeno, de los pacientes con NAC y con datos microbiológicos evaluables (datos de dos estudios de Fase 3 integrados)

Organismo	Zinforo® n/N (%)	Ceftriaxona n/N(%)
<u>Organismos grampositivos</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	54/63 (85.7)	41/59 (69.5)
<i>S. aureus</i> (sólo cepas meticilino-susceptibles)	18/25 (72.0)	14/25 (56.0)
<u>Organismos gramnegativos</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)

Organismo	Zinforo® n/N (%)	Ceftriaxona n/N(%)
<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 de NAC realizado en pacientes Asiáticos

Adicionalmente, se enroló un total de 771 adultos con un diagnóstico de NAC en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble-ciego, realizado en Asia, comparando Zinforo (600 mg administrados vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con ceftriaxona (2 g administrados vía intravenosa durante 30 minutos cada 24 horas). La duración del tratamiento fue 5 a 7 días. El objetivo primario fue determinar la no inferioridad de la tasa de curación clínica del tratamiento con ceftarolina comparada con la del tratamiento con ceftriaxona en la visita de TOC (sigla en inglés para test of cure [prueba de curación]) en la población clínica evaluable (CE) de pacientes adultos hospitalizados con NAC (límite inferior del intervalo de confianza 95% para la diferencia en la tasa de respuesta [ceftarolina – ceftriaxona] mayor de -10%).

Se demostró la no inferioridad de ceftarolina 600 mg versus ceftriaxona 2 g tanto en la población CE como en la MITT (Tablas 6 y 7). Además, con base en los criterios predefinidos (límite inferior del intervalo de confianza 95% para la diferencia en la tasa de respuesta mayor de 0%), se demostró la superioridad de ceftarolina 600 mg versus ceftriaxona 2 g en pacientes adultos con NAC Riesgo PORT Clase III/IV en Asia.

Tabla 6 Respuesta clínica en la visita de TOC – No inferioridad (población CE)

Respuesta Clínica	Número de pacientes (%)			Diferencia	IC 95% para la diferencia
	Ceftarolina (N=258)	Ceftriaxona (N=240)			
Curación Clínica	217 (84.1)	178 (74.2)		9.9	(2.8, 17.1)
Fracaso Clínico	41 (15.9)	62 (25.8)			

Tabla 7 Respuesta clínica en la visita de TOC (población MITT)

Población	Respuesta Clínica	Ceftarolina, n (%)	Ceftriaxona, n (%)	Diferencia	IC 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)		
	Indeterminado	23 (6.0)	35 (9.2)		

Tabla 7 Respuesta clínica en la visita de TOC (población MITT)

Población	Respuesta Clínica	Ceftarolina, n (%)	Ceftriaxona, n (%)	Diferencia	IC 95% para la diferencia
-----------	-------------------	--------------------	--------------------	------------	---------------------------

Tabla 8 Tasas de curación clínica por patógeno infectante, en pacientes con NAC microbiológicamente evaluables (datos del estudio de NAC realizado en Asia)

Organismo	Zinforo n/N (%)	Ceftriaxona n/N(%)
<u>Organismo gram-positivo</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/22 (86.4)	13/15 (86.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (solo cepas meticilino-susceptibles)	4/4 (100.0)	2/4 (50.0)
<u>Organismo gram-negativo</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

Se llevó a cabo un estudio en pacientes pediátricos de 2 meses hasta <18 años de edad con cSSTI. El objetivo principal fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de ceftarolina versus vancomicina o cefazolina, con o sin aztreonam.

Se llevó a cabo un estudio en pacientes pediátricos de 2 meses hasta <18 años de edad con NAC. El objetivo principal fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de ceftarolina versus ceftriaxona.

Los estudios demostraron que la ceftarolina es por lo general bien tolerada en pacientes pediátricos desde los 2 meses hasta <18 años de edad. Las tasas de curación clínica en el TOC ('test of cure'[test de curación]) fueron altas y similares para ambos grupos de tratamiento en las poblaciones MITT y CE.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La C_{max} y el ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de la ceftarolina aumentan de manera aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico de 50 a 1000 mg. No es apreciable la acumulación de la ceftarolina después de infusiones intravenosas repetidas de 600 mg administradas durante 60 minutos

cada 12 horas durante un periodo de hasta 14 días en adultos sanos con función renal normal.

Distribución

La ceftarolina se une poco a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 20%) y no se distribuye en los eritrocitos. En varones adultos sanos, la mediana del volumen de distribución de la ceftarolina en el estado de equilibrio tras la administración de una sola dosis intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamilo radiactiva fue de 20.3 litros, es decir, similar al volumen de líquido extracelular.

Metabolismo

Las fosfatasas convierten la ceftarolina fosamilo (promedicamento) en la ceftarolina activa en el plasma, y las concentraciones del promedicamento pueden determinarse en el plasma principalmente durante la infusión intravenosa. La hidrólisis del anillo betalactámico de la ceftarolina da lugar al metabolito de anillo abierto que carece de acción microbiológica, ceftarolina M-1. Tras la administración de una sola infusión intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamilo a sujetos sanos, la razón de ABC media entre la ceftarolina M-1 y la ceftarolina es de aproximadamente un 20-30%.

El recambio metabólico de la ceftarolina fue bajo en microsomas hepáticos humanos combinados, lo cual indica que la ceftarolina no es metabolizada por las enzimas hepáticas del citocromo CYP450.

Excreción

La ceftarolina se elimina principalmente por vía renal. La depuración renal de la ceftarolina es aproximadamente equivalente o ligeramente inferior a la velocidad de filtración glomerular en el riñón y los estudios *in vitro* sobre transportadores indican que la secreción activa no contribuye a la eliminación renal de la ceftarolina.

La vida media de eliminación terminal de la ceftarolina en adultos sanos es de aproximadamente 2.5 horas en promedio.

Tras la administración de una sola dosis intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamilo radiactiva a varones adultos sanos, se recuperó aproximadamente el 88% de la radiactividad en la orina y el 6% en las heces.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Es necesario ajustar la dosis en los pacientes con daño renal moderado a severo ($CrCL \geq 15$ a ≤ 50 ml/min) y ESRD, incluyendo pacientes sometidos a hemodiálisis (véase sección 4.2)

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética de la ceftarolina en pacientes con insuficiencia hepática. En vista de que la ceftarolina no parece ser objeto de un metabolismo hepático significativo, se prevé que la insuficiencia hepática no afectará de manera importante su

depuración sistémica; en consecuencia, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Tras la administración de una sola dosis intravenosa de 600 mg de **Zinforo**[®], la farmacocinética de la ceftarolina fue similar entre sujetos sanos de edad avanzada (≥ 65 años) y adultos jóvenes sanos (entre 18 y 45 años). Los sujetos de edad avanzada presentaron un ligero aumento del 33% del $ABC_{0-\infty}$, que se atribuyó principalmente a los cambios de la función renal debidos a la edad. No es necesario ajustar la dosis de **Zinforo**[®] en pacientes de edad avanzada con una depuración de creatinina superior a 50 ml/min.

Pacientes pediátricos

Datos de un estudio farmacocinético de dosis única en niños desde el nacimiento hasta <12 años de edad, y otros estudios en niños de 2 meses hasta <18 años de edad con cSSTI o NAC demuestran que en sujetos pediátricos se pueden alcanzar las exposiciones a ceftarolina en el rango terapéutico.

Género

La farmacocinética de la ceftarolina fue similar en varones y mujeres. No es necesario ajustar la dosis en función del género.

Raza

La raza se incluyó entre las covariables de un análisis farmacocinético poblacional de los datos derivados de estudios clínicos. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de la ceftarolina entre los pacientes de raza blanca, hispana, negra, asiáticos y otras. No es necesario ajustar la dosis en función de la raza.

5.3 Datos sobre toxicidad preclínica

El riñón fue el principal órgano afectado por la toxicidad en monos y ratas. Los hallazgos histopatológicos incluyeron depósitos pigmentarios e inflamación del epitelio tubular. Los cambios renales no fueron reversibles pero disminuyeron después de un periodo de recuperación de 4 semanas.

Se observaron convulsiones con exposiciones relativamente elevadas en los estudios sobre la administración de dosis únicas y repetidas a ratas y monos (≥ 7 veces la C_{max} estimada tras la administración de una dosis de 600 mg dos veces al día).

Otros hallazgos toxicológicos importantes en ratas y monos consistieron en cambios histopatológicos de la vejiga y el bazo.

Toxicología genética

La ceftarolina fosamilo y la ceftarolina tuvieron efectos clastógenos en un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro*; sin embargo, no hubo indicios de un poder mutágeno en una prueba de Ames con linfomas de ratón y síntesis de ADN no programada. Por otra parte, los ensayos de micronúcleos *in vivo* en ratas y ratones resultaron negativos. No se han realizados estudios sobre el potencial cancerígeno.

Toxicidad durante la reproducción

Los estudios sobre la reproducción en conejas gestantes mostraron un aumento de la incidencia de inclinación de las astas del hioides en los fetos, que constituye una transformación esquelética común en los fetos de conejos, con exposiciones equivalentes a 600 mg administrados dos veces al día al ser humano. En ratas no se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario y fetal, la fecundidad ni el desarrollo posnatal.

Toxicidad juvenil

La administración de ceftarolina fosamilo en bolo intravenoso a ratas lactantes desde el día 7 hasta 20 de su nacimiento fue bien tolerada, a exposiciones plasmáticas aproximadamente 2 veces más altas que aquellas para pacientes pediátricos. Se observaron quistes corticales renales en todos los grupos, incluyendo los controles, en PND50. Los quistes afectaban una pequeña porción del riñón y ocurrieron en ausencia de cambios significativos en la función renal o en los parámetros urinarios. Por lo tanto, no se consideró que estos hallazgos fueran adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-arginina.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos, salvo los mencionados en el apartado 6.6.

6.3 Plazo de caducidad

Véase la fecha de caducidad en la caja externa.

Después de la reconstitución:

Una vez efectuada la reconstitución, el frasco debe utilizarse inmediatamente.

Después de la dilución:

Una vez que la solución intravenosa se ha preparado con los diluentes listados en la sección 6.6, debe administrarse en las 6 horas siguientes. Los datos de estabilidad química y física durante el uso han demostrado que la solución es estable durante un periodo de 24 horas a 2-8 °C. Una vez extraído del refrigerador a temperatura ambiente, el producto diluido debe usarse en un plazo de 6 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente a menos que la reconstitución y la dilución se hayan efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, el usuario es responsable de los tiempos de conservación durante el uso y de las condiciones de conservación antes de su uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar por debajo de 30 °C. Almacenar en el empaque original con el fin de proteger de la luz.

Las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido figuran en el apartado 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio de 20 mL (tipo 1) cerrado con un tapón de goma (halobutílica) y sellado con una cápsula de aluminio con tapa desprendible.

El producto se presenta en cajas con 10 frascos.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y desecho

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y la solución reconstituida resultante debe diluirse inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución amarilla pálida y libre de cualquier partícula.

Durante la preparación y la administración de la solución deben aplicarse técnicas asépticas convencionales.

El polvo **Zinforo**[®] debe reconstituirse con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. La solución reconstituida resultante debe agitarse antes de trasvasarse a una bolsa o frasco para infusión que contenga una de los siguientes diluentes:

- solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0.9 %);
- solución inyectable de dextrosa de 50 mg/ml (5 %)
- solución inyectable con 4.5 mg/ml de cloruro de sodio y 25 mg/ml de dextrosa (0.45% de cloruro de sodio y 2.5% de dextrosa)
- solución Ringer lactada.

Puede emplearse una bolsa para infusión de 250 ml, 100 ml o 50 ml para preparar la infusión. El intervalo total de tiempo entre el inicio de la reconstitución y la finalización de la preparación de la infusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

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

Los volúmenes de infusión para pacientes pediátricos variarán de acuerdo con el peso del niño. La concentración de la solución para infusión durante la preparación y administración no debe ser superior a 12 mg/ml de ceftarolina fosamilo.

Consulte las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido en el apartado 6.3.

Cada frasco es exclusivamente para una sola aplicación.

El producto no utilizado y los residuos deben desecharse de conformidad con la reglamentación local.

Doc ID-000108686 Versión 7.0. Basado en: CDS: 25 Noviembre 2015