



## DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

**Título del Documento de producto:** Ceftarolina fosamil  
**Fecha de CDS que reemplaza:** 14 de octubre de 2019  
**Fecha Efectiva:** 03 de marzo 2020  
**Versión CDS:** 15+16+19+20.0

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

ZINFORO® (ceftarolina fosamil), polvo para infusión intravenosa, 600 mg.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada frasco contiene 600 mg de ceftarolina fosamil, equivalentes a 530 mg de ceftarolina. Ver lista de excipientes en sección 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 en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB).
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

#### 4.2. Posología y forma de administración.

##### Dosificación en adultos y pacientes pediátricos.

La dosis recomendada de Zinforo® es de 600 mg administrados cada 12 horas mediante infusión intravenosa durante 5 a 60 minutos (dosis estándar) con reducciones apropiadas para pacientes pediátricos (ver Tabla 1). La duración del tratamiento debe guiarse por el tipo de infección a tratar, su gravedad, y la respuesta clínica del paciente.

Para el tratamiento de la ICPTB confirmada o sospechada causada por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) con una concentración inhibitoria mínima (CIM) <2 mg/L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrada cada 12 horas mediante infusión intravenosa durante 5 a 60 minutos (dosis estándar), con reducciones apropiadas para pacientes pediátricos (ver tabla 1).

Para el tratamiento de pacientes con ICPTB confirmada o sospechada causada por *S. aureus* con una CIM = 2 mg/L a 4 mg/L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrada cada 8 horas por infusión intravenosa durante 120 minutos (dosis alta) con reducciones apropiadas para pacientes pediátricos (ver tabla 1).

**Tabla 1 Dosificación en pacientes Depuración de creatinina (CrCL) > 50 mL/min.**

Indicaciones / Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Posología	Tiempo de infusión (minutos) <sup>a</sup> / Frecuencia
Dosis estándar ICPTB <sup>b</sup> / 5 – 14  NAC <sup>c</sup> / 5 – 7	Adultos y adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal ≥33 kg.	600 mg	5 – 60/cada 12 horas
	Adolescentes de 12 años a <18 años de peso corporal <33 kg y niños ≥2 años a <12 años	12 mg/kg hasta un máximo de 400 mg	5 – 60/cada 8 horas
	≥2 meses a <2 años	8 mg/kg	5 – 60/cada 8 horas
	Nacimiento a <2 meses <sup>d</sup>	6 mg/kg	60 / cada 8 horas
Dosis alta  ICPTB <sup>b</sup> confirmado o sospechoso de ser causado por <i>S. aureus</i> con un CIM = 2 mg/L o 4 mg/L a ceftarolina / 5 - 14	Adultos	600 mg	120 / cada 8 horas
	Adolescentes y niños con edades desde ≥ 2 años a < 18 años	12 mg/kg a un máximo de 600 mg	120 / cada 8 horas
	≥ 2 meses a < 2 años	10 mg/kg	120 / cada 8 horas

a El tiempo de infusión de 5 minutos está basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

b Indicación de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ICPTB).

c Indicación de neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

d Las recomendaciones de dosis altas y neonatales se basan en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos (ver secciones 4.4 y 5.1).

\* Calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y la fórmula de Schwartz (en mL / min / 1.73 m<sup>2</sup>) para pacientes pediátricos.

## Poblaciones especiales

### Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis debe ajustarse cuando el aclaramiento de creatinina (CrCL) es  $\leq 50$  ml/min como se muestra en la Tabla 2. Las recomendaciones de dosis para niños y adolescentes se basan en modelos de PK. Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD por sus siglas en inglés) solo se pueden dosificar como en la Tabla 2.

Para la ESRD, no hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal <33 kg y en niños de 2 a 12 años. No hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en pacientes pediátricos <2 años con insuficiencia renal moderada o grave o ESRD.

**Tabla 2 Dosificación en pacientes con insuficiencia renal (CrCL  $\leq 50$  mL / min)**

Indicaciones / Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Depuración de creatinina (mL/min) <sup>a</sup>	Posología	Tiempo de infusión (minutos) <sup>b</sup> / Frecuencia
Dosis estandar ICPTB <sup>c</sup> / 5 – 14	Adultos y adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal $\geq 33$ kg.	>30 a $\leq 50$	400 mg	5 – 60/cada 12 horas
		$\geq 15$ a $\leq 30$	300 mg	
		ESRD, incluyendo hemodialisis <sup>f</sup>	200 mg	
NAC <sup>d</sup> / 5 – 7	Adolescentes de 12 años a <18 años de peso corporal <33 kg y niños $\geq 2$ años a <12 años	>30 a $\leq 50$	8 mg/kg hasta un máximo de 300 mg	5 – 60/cada 8 horas
		$\geq 15$ a $\leq 30$	6 mg/kg hasta un máximo de 200 mg	
Dosis alta  ICPTB <sup>c</sup> confirmado o sospechoso de ser causado por <i>S. aureus</i> con un CIM	Adultos	>30 a $\leq 50$	400 mg	120/ cada 8 horas
		$\geq 15$ a $\leq 30$	300 mg	
		ESRD, incluyendo hemodialisis <sup>f</sup>	200 mg	

Indicaciones / Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Depuración de creatinina (mL/min) <sup>a</sup>	Posología	Tiempo de infusión (minutos) <sup>b</sup> / Frecuencia
= 2 mg/L o 4 mg/L a ceftarolina <sup>e</sup> / 5 - 14	Adolescentes y niños con edades desde ≥2 años a <18 años	>30 a ≤50	10 mg/kg a un máximo de 400 mg	120 / cada 8 horas
		≥15 a ≤30	8 mg/kg a un máximo de 300 mg	

a Calculado utilizando la fórmula Cockcroft-Gault para adultos y la fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos (en mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). La dosis se basa en CrCL. CrCL debe ser monitoreado de cerca y la dosis ajustada de acuerdo con la función renal cambiante.

b El tiempo de infusión de 5 minutos está basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

c Indicación de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ICPTB).

d Indicación de neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

e Basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver secciones 4.4 y 5.1.

f Ceftarolina es hemodializable; por lo tanto, Zinforo debe administrarse después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática.**

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

#### **Reconstitución y compatibilidad**

Ver sección 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 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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

Reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamentos con eosinofilia y

síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) han sido reportadas en pacientes que usan antibióticos betalactámicos.

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros antibacterianos betalactámicos también podrían mostrar hipersensibilidad a la ceftarolina fosamil. Antes de iniciar el tratamiento con Zinforo® 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 fosamil (ver sección 4.3).

Si se produce una reacción alérgica grave o RACS, 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 fosamil (ver sección 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 preexistentes.**

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 (ver sección 5.3). Son limitados los estudios clínicos sobre el uso de la ceftarolina en pacientes con trastornos convulsivos preexistentes; 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 (DAGT, por sus siglas en inglés). La incidencia de seroconversión en los pacientes tratados con la ceftarolina fosamil fue del 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 estaban recibiendo ceftarolina fosamil cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). No se observaron signos de hemólisis en ninguno de los pacientes tratados con la ceftarolina fosamil que tuvieron una prueba positiva de antiglobulina directa.

#### **Organismos no susceptibles.**

Pueden ocurrir superinfecciones como con otros agentes antibacterianos.

#### **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).

#### Pacientes pediátricos <2 meses de edad.

Hay datos clínicos limitados en pacientes menores de 2 meses de edad. Por lo tanto, la dosis recomendada de Zinforo® que se muestra en la Tabla 1 para pacientes pediátricos <2 meses de edad se basa en el modelado y simulación farmacocinético-farmacodinámico (ver sección 4.2).

### **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 alteran 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 fosamil no revelaron efectos nocivos en la fecundidad, la gestación, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Zinforo® 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, si lo hacen numerosos medicamentos betalactámicos, las mujeres que amamantan solo deben recibir Zinforo® 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 Zinforo® en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden ocurrir efectos indeseables que pueden tener un efecto sobre la habilidad para conducir vehículo y operar maquinaria (ver sección 4.8).

### **4.8. Reacciones adversas.**

### **Estudios combinados de Fase III**

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

La incidencia de las reacciones adversas que se manifestaron durante el tratamiento de ICPTB y NAC en los estudios combinados de Fase 3 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 III adicionales.**

Un estudio realizado en Asia (ASIA NAC), de 381 pacientes adultos con NAC tratados con Zinforo® (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) demostró que el perfil de seguridad de Zinforo® en estos pacientes fue similar al observado en estudios combinados Fase III de ICPTB y NAC.

Se llevó a cabo un estudio (COVERS) de 506 pacientes adultos con ICPTB tratados con Zinforo® (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Las reacciones adversas ocurridas con mayor frecuencia en  $\geq 3\%$  de pacientes tratados con Zinforo® fueron náuseas, dolor de cabeza y erupción cutánea (rash). El perfil de seguridad de Zinforo® 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).

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos está basada en la información de seguridad de 2 pruebas en las cuales 227 pacientes con edades desde los 2 meses a los 17 años con ICPTB o NAC recibieron ceftarolina fosamil. En general, el perfil de seguridad en estos 227 pacientes fue similar a aquel observado en la población adulta.

Además, la evaluación de seguridad en neonatos y lactantes (rango de edad desde el nacimiento hasta <2 meses) se basa en los datos de seguridad de 2 ensayos en el que 11 pacientes con sepsis de inicio tardío recibieron ceftarolina fosamil a 4 o 6 mg/kg como una infusión de 60 minutos cada 8 horas (q8h) y 23 pacientes con una infección bacteriana sospechada o confirmada recibieron solo una dosis única de ceftarolina fosamil a 8 mg/kg como una infusión de 60 minutos. En general, los eventos adversos informados en este estudio fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido para ceftarolina fosamil.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante los ensayos clínicos y experiencia post comercialización con Zinforo®.

### **Tabla 3 Frecuencia de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos.**

#### **Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) por Sistema de Clasificación de Órganos y Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias**

**Médicas (CIOMS) Categoría de frecuencia enumerada en orden de disminución de la gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y (SOC).**

Clasificación Sistema - Organo	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1,000 a <1/100	Rara ≥1/10,000 a <1/1,000	Muy Rara <1/10,000	Frecuencia Desconocida (No se puede estimar con la información disponible)
Infecciones e infestaciones			Colitis asociada a <i>Clostridium difficile</i>			
Trastornos de la sangre y Sistema linfático			Trombocitopenia, Leucopenia , Anemia Tiempo de prototrombina prolongado (PT).  Incremento en el tiempo parcial de prototrombina activada (APTT).  Incremento en el cociente internacional normalizado (INR)	Eosinofilia		Neutropenia Agranulocitosis
Trastornos del Sistema inmune			Hipersensibilidad (p.e., urticaria, hinchazón de los labios y la cara) / anafilaxis			



<b>Clasificación Sistema - Organo</b>	<b>Muy Común ≥1/10</b>	<b>Común ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco Común ≥1/1,000 a &lt;1/100</b>	<b>Rara ≥1/10,000 a &lt;1/1,000</b>	<b>Muy Rara &lt;1/10,000</b>	<b>Frecuencia Desconocida (No se puede estimar con la información disponible)</b>
Trastornos del Sistema nervioso		Dolor de cabeza, mareo	Encefalopatía*			
Trastornos vasculares		Flebitis				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.						Neumonía eosinofílica*
Trastornos Gastrointestinales		Diarrea, Náusea, Vómito, Dolor abdominal				
Trastornos hepatobiliares		Incremento de transaminasas				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción, Prurito	Urticaria			
Trastornos renales y urinarios			Incremento de la creatinina sérica			
Trastornos generales y del sitio de administración		Reacciones en el sitio de infusión (eritema, flebitis, dolor), Pirexia				
Investigaciones	Prueba directa de Coombs Positiva		Incremento en el cociente internacional normalizado, Tiempo de protrombina prolongado			

\* Reacción adversa al medicamento (ADR) identificada después de la comercialización.

## **Descripción de reacciones adversas selectas.**

### *Erupción cutánea*

Se observó erupción cutánea con frecuencia 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 erupción cutánea 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 fosamil. 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.

### *Pacientes con insuficiencia renal.*

Se puede producir una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Se han observado secuelas neurológicas, incluida la encefalopatía, en los casos en que se administraron antibióticos betalactámicos (incluidas las cefalosporinas) a pacientes con insuficiencia renal sin reducir la dosis (ver sección 4.2).

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.**

### **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 (MRSA por sus siglas en inglés) y cepas de *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina (PNSP, por sus siglas en inglés) 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 inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo patógeno durante el intervalo de administración (%T > CIM).

### **Mecanismos de resistencia.**

La ceftarolina es inactiva contra *enterobacterales* 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 junta 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 deben 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, las cuales fueron susceptibles a ceftarolina *in vitro*.

#### Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

##### Organismos grampositivos.

*Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas meticilino-resistentes).

*Streptococcus pyogenes*.

*Streptococcus agalactiae*.

*Streptococcus anginosus* (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* (solo cepas meticilino-susceptibles).

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 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 *Chlamydophila*  
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 preexistente 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 4 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.**

	Ceftarolina Fosamil n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N (%)	Diferencia entre tratamientos (IC Bilateral del 95%)
<b>CANVAS 1</b>			
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)
<b>CANVAS 2</b>			
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 5 Porcentajes de curación clínica, por patógeno, de los pacientes con ICPTB y con datos microbiológicos evaluables (datos de dos estudios de Fase 3 integrados).**

Organismos	Ceftarolina Fosamil N/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N (%)
<u>Organismos Grampositivos</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93.1)	336/356 (94.4)
MSSA (cepas meticilino-resistentes)	212/228 (93.0)	225/238 (94.5)
MRSA (cepas meticilino-resistentes)	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)
Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> <sup>a</sup>	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)

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

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos con respuesta inflamatoria sistémica o comorbilidades subyacentes (COVERS por sus siglas en inglés).

Un total de 772 adultos con ICPTB con evidencia de inflamación sistémica y/o comorbilidades subyacentes se inscribieron en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego (COVERS) que comparó ceftarolina fosamil (600 mg administrados por vía intravenosa durante 120 minutos cada 8 horas) con vancomicina más aztreonam. La población ITM incluyó a todos los pacientes que recibieron cualquier cantidad de fármaco del estudio según su grupo de tratamiento aleatorizado; los pacientes tenían un área de lesión promedio de tamaño de 400 cm<sup>2</sup>, el 40% tenía SIRS y el 61% tenía PCR elevada (> LLD\_Col\_CDSv15+CDSv16+CDSv19.0+CDSv20\_03mar2020\_v1.0

50 mg/L). La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. La población de CE incluyó pacientes en la población ITM con suficiente adherencia al protocolo. El criterio de valoración principal fue la tasa de curación clínica en la visita de EC en las poblaciones de ITM y CE.

**Tabla 6 Tasas de curación clínica en PDC en el estudio COVERS después de 5 a 14 días de terapia.**

	<b>Ceftarolina</b>	<b>Vancomicina/Aztreonam</b>	<b>Diferencia del tratamiento</b>
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>(IC de 2-extremos 95%)</b>
CE	342/395 (86.6)	180/211 (85.3)	1.3 (-4.3, 7.5)
ITM	396/506 (78.3)	202/255 (79.2)	-1.0 (-6.9, 5.4)

Las tasas de curación clínica a EC por patógeno en los pacientes evaluables microbiológicamente son presentadas a continuación.

**Tabla 7 Tasas de curación clínica por patógeno infeccioso para pacientes evaluables microbiológicamente con ICPTB (datos de COVERS).**

<b>Organismo</b>	<b>Ceftarolina N/N (%)</b>	<b>Vancomicina/Aztreona m n/N (%)</b>
<u>Organismos Grampositivos</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	109/119 (91.6)	61/71 (85.9)
MSSA (cepas meticilino-susceptibles)	88/94 (93.6)	49/57 (86.0)
MRSA (cepas meticilino-resistentes)	21/25 (84.0)	12/15 (80.0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14/15 (93.3)	7/7 (100)
Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> <sup>a</sup>	16/18 (88.9)	4/4 (100)
<u>Organismos Gramnegativos</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.

El estudio clínico pediátrico para ICPTB fue un estudio clínico aleatorizado, de grupos paralelos, con activo, controlado en pacientes pediátricos de 2 meses a <18 años de edad.

Un total de 163 niños de 2 meses a <18 años de edad con ICPTB clínicamente documentado fueron enlistados en un estudio clínico aleatorizado, de grupos paralelos, con activo, controlado comparando ceftarolina fosamil con vancomicina o cefazolina (cada uno

con aztreonam opcional). La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. Se permitió el cambio a la terapia oral con cefalexina, clindamicina o linezolid después del día de estudio 3. La población ITM incluyó a todos los pacientes que recibieron cualquier cantidad de medicamento de estudio con un diagnóstico confirmado de ICPTB.

El objetivo principal fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ceftarolina fosamil. El estudio no fue alimentado para el análisis comparativo de eficacia inferencial, y ningún punto final de eficacia fue identificado como primario.

Los porcentajes de curación clínica en la prueba de curación (8 a 15 días después del final de la terapia) en la población ITM fueron de 94.4% (101/107) para ceftarolina fosamil y 86.5% (45/52) para el comparador, con una diferencia de tratamiento de 7.9 (95% IC-1.2, 20.2).

#### 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 de tórax 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 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 8 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.**

	<b>Ceftarolina n/N (%)</b>	<b>Ceftriaxona n/N (%)</b>	<b>Diferencia entre tratamientos (IC Bilateral del 95%)</b>
<b>FOCUS 1</b>			
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)
<b>FOCUS 2</b>			
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 9 Porcentajes de curación clínica, por patógeno, de los pacientes con NAC y con datos microbiológicos evaluables (datos de dos estudios de Fase 3 integrados)**

<b>Organismo</b>	<b>Zinforo® n/N (%)</b>	<b>Ceftriaxona n/N (%)</b>
<u>Organismos Grampositivos</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	54/63 (85.7)	41/59 (69.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> (solo cepas meticilino-resistentes)	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)
<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**

Se inscribieron un total de 771 adultos con un diagnóstico de NAC en un estudio aleatorizado, multicentrico, 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 EC [Evaluación de la 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 ITM (Tablas 12 y 13). 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 Riesgo PORT Clase III/IV en Asia.

**Tabla 10 Respuesta clínica a EC– no-inferioridad (Población CE)**

<b>Respuesta Clínica</b>	<b>Número (%) de pacientes</b>		<b>Diferencia</b>	<b>IC para la diferencia del 95%</b>
	<b>Ceftarolina (N=247)</b>	<b>Ceftriaxona (N=231)</b>		
Cura clínica	208 (84.2)	170 (73.6)	10.6	(3.3, 18.0)
Falla Clínica	39 (15.8)	61 (26.4)		



**Tabla 11 Respuesta clínica a EC (Poblacion ITM).**

Población	Respuesta clínica	Ceftarolina n (%)	Ceftriaxona n (%)	Diferencia	IC para la diferencia del 95%
ITM	n	366	366		
	Cura clínica	293 (80.1)	244 (66.7)	13.4	(7.0, 19.7)
	Falla Clínica	50 (13.7)	89 (24.3)		
	Indeterminado	23 (6.3)	33 (9.0)		

**Tabla 12 Tasas de curación clínica mediante la infección de patógenos de pacientes microbiológicamente evaluables con NAC (datos del estudio Asia NAC).**

Organismo	Ceftarolina n/N (%)	Ceftriaxona n/N (%)
<u>Organismos Grampositivos</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/22 (86.4)	13/15 (86.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (solo cepas meticilino-resistentes)	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)
<u>Organismos Gramnegativos</u>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	9/10 (90.0)	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

El estudio clínico pediátrico NAC un estudio clínico aleatorizado, de grupos paralelos, con activo, controlado en pacientes pediátricos de 2 meses a <18 años.

Un total de 161 con NAC fueron inscritos en un estudio clínico aleatorizado, multicentrico, multinacional, activo, controlado comparando ceftarolina fosamil con ceftriaxona. Los pacientes con infiltrado(s) pulmonares nuevos o progresivos observados mediante radiografía de tórax, así como signos y síntomas consistentes con NAC incluyendo inicio agudo o empeoramiento de los síntomas de tos, taquipnea, producción de esputo, sonidos al respirar, dolor en el pecho, cianosis o trabajo respiratorio incrementado con necesidad de hospitalización y terapia IV fueron enrolados en el estudio. La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. Se permitió el cambio a terapia oral con amoxicilina clavulanato después del día 3 del estudio. La población ITM incluyó todos los pacientes aleatorizados que recibieron cualquier cantidad del medicamento con un diagnóstico confirmado de NAC.

El objetivo principal fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ceftarolina fosamil. El estudio no fue alimentado para el análisis comparativo de eficacia inferencial, y ningún punto final de eficacia fue identificado como primario.

Los porcentajes de curación clínica en la prueba de curación (8 a 15 días después del final de la terapia) en la población ITM fueron de 87.9% (94/107) para ceftarolina fosamil y 88.9% (32/36) para el comparador, con una diferencia de tratamiento de -1.0 (95% IC-11.5, 14.1).

## **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 cada 8 o 12 horas en adultos sanos con función renal normal.

La exposición sistémica (ABC),  $T_{1/2}$  y el aclaramiento de ceftarolina fueron similares posterior a una administración de 600 mg de ceftarolina fosamil en un volumen de 50 mL a pacientes sanos cada 8 horas por 5 días en infusiones de 5 minutos o 60 minutos, y el  $T_{max}$  de ceftarolina ocurrió alrededor de 5 minutos después del final de la infusión de ceftarolina fosamil para ambas duraciones de infusión. La  $C_{max}$  media (DE) de ceftarolina fue 32.5 (4.82) mg/L para la duración de infusión de 5 minutos (n=11) y 17.4 (3.87) mg/L para la duración de infusión de 60 minutos (n=12).

### **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 fosamil radiactiva fue de 20.3 L, es decir, similar al volumen de líquido extracelular.

### **Metabolismo.**

Las fosfatasas convierten la ceftarolina fosamil (profármaco) 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 fosamil 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.

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

### **Poblaciones especiales.**

LLD\_Col\_CDSv15+CDSv16+CDSv19.0+CDSv20\_03mar2020\_v1.0

### **Pacientes con insuficiencia renal.**

Se requieren ajustes de la dosis en adultos, adolescentes y niños con CrCL  $\leq 50$  ml/min (véase la sección 4.2).

No hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en adolescentes con ESRD de 12 a <18 años y con peso corporal <33 kg y en niños con ESRD de 2 a <12 años. No hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en pacientes pediátricos menores de 2 años con insuficiencia renal moderada o grave o ESRD.

### **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 afecta 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 ( $\geq 65$  años) y adultos jóvenes sanos (entre 18 y 45 años). Los sujetos de edad avanzada presentaron un ligero aumento del 33% de  $ABC_{0-\infty}$ , 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.**

Se requieren ajustes de dosis para neonatos, lactantes, niños y adolescentes con peso corporal <33 kg (ver sección 4.2).

### **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 seguridad 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 múltiples a ratas y monos ( $\geq 7$  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 fosamil 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 realizado 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 conejas, 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.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS.**

### **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. Vida útil.**

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 la sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase.**

Frasco de vidrio de 20 mL (tipo I) cerrado con un tapón de goma (halobutilica) 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 de lactato de Ringer.

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 fosamil.

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 fosamil.

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.