

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Zinforo®
Ceftarolina Fosamilo
Solución
600 mg
Inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Zinforo®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Ceftarolina Fosamilo

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Solución Inyectable

Cada frasco con polvo contiene:

Ácido acético ceftarolina fosamilo solvato monohidratado
equivalente a 600 mg
De Ceftarolina Fosamilo

Excipiente cbp 1 Frasco

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Zinforo® está indicado en adultos (≥ 18 años de edad), adolescentes y niños mayores de 2 meses de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (**ICPTB**)
- Neumonía adquirida en la comunidad (**NAC**) (incluidos pacientes con bacteriemia concurrente debido a *Streptococcus pneumoniae*)

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de ceftarolina aumentan de manera aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis única de 50 a 1000 mg. No se observa acumulación apreciable de ceftarolina después de varias infusiones intravenosas de 600 mg cada 8 a 12 horas en adultos sanos con función renal normal.

La exposición sistémica (ABC), $T_{1/2}$, y aclaramiento de la ceftarolina fueron similares seguidas de la administración de 600 mg de ceftarolina fosamilo en un volumen de 50 mL a sujetos adultos saludables cada 8 horas por 5 días en infusiones de 5 o 60 minutos, y el $T_{m\acute{a}x}$ de la ceftarolina ocurrió alrededor de 5 minutos después del final de la infusión de ceftarolina fosamilo para ambas duraciones de infusión. La C_{max} promedio (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 unión a proteínas plasmáticas de ceftarolina es baja (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 (profármaco) en la ceftarolina activa en el plasma, y las concentraciones del profármaco 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, lo cual indica que la ceftarolina no es metabolizada por las enzimas hepáticas del citocromo P450.

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

Se requiere ajuste de dosis en adultos, adolescentes y niños con depuración de creatinina (CrCL) \leq 50 mL/min (ver sección Dosis y Vía de Administración).

No hay información suficiente para recomendar ajustes de la dosis en adolescentes con Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET) de 12 a < 18 años de edad y un peso corporal < 33 kg ni en niños con ERET de 2 a < 12 años de edad. No hay información suficiente para recomendar ajustes de la dosis en pacientes pediátricos de < 2 años de edad con insuficiencia renal moderada o severa o con ERET.

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 ceftarolina fosamilo, 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% del ABC_{0-∞}, que se atribuyó principalmente a los cambios de la función renal debidos a la edad. No es necesario ajustar la dosis de Ceftarolina en pacientes de edad avanzada con una depuración de creatinina superior a 50 mL/min.

Pacientes pediátricos

Son necesarios ajustes de la dosis en niños y adolescentes con un peso corporal < 33 kg (véase Dosis y Vía de Administración).

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 evaluó como una covariable en un análisis farmacocinético poblacional sobre los datos de estudios clínicos. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de ceftarolina en los pacientes de raza blanca, hispana, negra, asiática y otros sujetos. No es necesario ajustar la dosis en función de la raza.

Propiedades Farmacodinámicas.

Mecanismo de acción

La ceftarolina es una cefalosporina con actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Los estudios *in vitro* mostraron que la ceftarolina es bactericida debido a la inhibición de la síntesis de la pared celular, uniéndose a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs por sus siglas en inglés). La ceftarolina es activa contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA por sus siglas en inglés) y *Streptococcus pneumoniae* no susceptible a penicilina (PNSP por sus siglas en inglés) por su gran afinidad hacia las PBPs mutadas que se encuentran en estos organismos.

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 ineficaz contra cepas de *Enterobacterias*, que producen betalactamasas de espectro extendido 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 estar mediada por impermeabilidad bacteriana o mecanismos de la bomba de expulsión del fármaco. En la misma bacteria pueden existir conjuntamente uno o más de estos mecanismos.

Resistencia cruzada

A diferencia de otras cefalosporinas, la ceftarolina es activa contra la mayoría de MRSA y PNSP gracias a su capacidad para unirse a las PBPs mutadas en estos organismos que comúnmente confieren falta de susceptibilidad a otros agentes beta-lactámicos.

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).

Prueba de Susceptibilidad

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 enlistados debajo de cada indicación, los cuales resultaron susceptibles a la ceftarolina *in vitro*.

Infecciones complicadas de la piel y tejido blando

Organismos Gram-positivos

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

Organismos Gram-negativos

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

Neumonía adquirida en la comunidad

Organismos Gram-positivos

- *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo casos con bacteremia concurrente)
- *Staphylococcus aureus* (solamente cepas susceptibles a la meticilina)

Organismos Gram-negativos

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

Actividad antibacteriana contra otros patógenos relevantes

No se ha establecido la eficacia clínica en contra de los siguientes patógenos, aún cuando los estudios *in vitro* sugieren que podrían ser susceptibles a la ceftarolina en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

Organismos anaeróbicos Gram-positivos

Especies *Peptostreptococcus*

Organismos anaeróbicos Gram-negativos

Especies *Fusobacterium*

Eficacia y seguridad clínica

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 CANVAS 2) que compararon a ceftarolina fosamilo (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 se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 1. Porcentaje de curación clínica registrado en la visita EC de los dos estudios de Fase 3 sobre ICPTB, después de 5 a 21 días de tratamiento.

	Ceftarolina 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, se muestran los porcentajes de curación clínica, por patógeno, de los pacientes con datos microbiológicos evaluables, obtenidos en la visita EC.

Tabla 2 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	Ceftarolina N/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N(%)
Organismos Gram-positivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93.1)	336/356 (94.4)
MSSA (cepas susceptibles a la meticilina por sus siglas en inglés)	212/228 (93.0)	225/238 (94.5)
MRSA (cepas resistentes a la meticilina por sus siglas en inglés)	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 de estreptococos anginosos ^a	12/13 (92.3)	15/16 (93.8)
Organismos Gram-negativos		
<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*

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos con respuesta inflamatoria sistémica o comorbilidades subyacentes (COVERS)

Un total de 772 adultos con infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB) con evidencia de inflamación sistémica y / o comorbilidades subyacentes se inscribieron en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego (COVERS) que comparó ceftarolina fosamilo (600 mg administrados por vía intravenosa durante 120 minutos cada 8 horas) con vancomicina más aztreonam. La población de ITM incluyó a todos los pacientes que recibieron cualquier cantidad de fármaco del estudio de acuerdo con su grupo de tratamiento aleatorizado; los pacientes tenían un área promedio de tamaño de lesión de 400 cm², 40% tenían SIRS y 61% tenían Proteína C reactiva elevada (> 50 mg / L). La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. La población CE incluyó pacientes en la población ITM con suficiente adherencia al protocolo. El punto final primario fue la tasa de curación clínica en la visita de EC en las poblaciones de ITM y CE.

Tabla 3 Tasas de curación clínica en EC en el estudio COVERS después de 5 a 14 días de terapia

	Ceftarolina n/N (%)	Vancomicina/ Aztreonam n/N (%)	Diferencia de tratamiento (IC Bilateral del 95%)
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)

Se presentan a continuación las tasas de curación clínica en EC por patógeno en los pacientes microbiológicamente evaluables.

Tabla 4 Las tasas de curación clínica mediante la infección de patógenos en pacientes microbiológicamente evaluables con ICPTB (datos de COVERS)

Organismo	Ceftarolina N/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N(%)
Organismos Gram-positivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	109/119 (91.6)	61/71 (85.9)
MSSA (cepas susceptibles a la meticilina)	88/94 (93.6)	49/57 (86.0)
MRSA (cepas resistentes a la meticilina)	21/25 (84.0)	12/15 (80.0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14/15 (93.3)	7/7 (100)
Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> ^a	16/18 (88.9)	4/4 (100)
Organismos Gram-negativos		
<i>Escherichia coli</i>	11/12 (91.7)	9/10 (90.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5/7 (71.4)	3/4 (75.0)

^a Incluye *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*

Estudios pediátricos

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 de edad.

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

El propósito primario era evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ceftarolina fosamilo. El estudio no tenía potencia estadística para realizar un análisis comparativo interferencial de la eficacia; además, ninguno de los criterios de valoración de la eficacia se identificó como primario.

Las tasas de curación clínica en la prueba de curación (8 a 15 días después del final del tratamiento) en la población ITM 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 un diagnóstico de NAC se inscribieron en dos estudios aleatorizados, doble ciego, multinacionales y multicéntricos (FOCUS 1 Y FOCUS 2), que compararon a ceftarolina fosamilo (600 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con ceftriaxona (1 g de ceftriaxona por vía intravenosa durante 30 minutos cada 24 horas). Los estudios fueron idénticos excepto en un solo aspecto: en el **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 el **FOCUS 2** no se administró ningún tratamiento de macrólidos 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 una adherencia suficiente al protocolo.

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

Tabla 5 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

	Ceftarolina 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 se muestran los porcentajes de curación clínica, por patógeno, de los pacientes con datos microbiológicos evaluables.

Tabla 6 Porcentajes de curación clínica, por patógeno, de los pacientes con NAC con datos microbiológicos evaluables (datos de dos estudios de Fase 3 integrados)

Organismo	Ceftarolina n/N (%)	Ceftriaxona n/N(%)
<u>Organismos Gram-positivos</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	54/63 (85.7)	41/59 (69.5)

Organismo	Ceftarolina n/N (%)	Ceftriaxona n/N(%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (únicamente cepas susceptibles a la meticilina)	18/25 (72.0)	14/25 (56.0)
<u>Organismos Gram-negativos</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 de NAC realizado en pacientes asiáticos

Adicionalmente un total de 771 adultos con diagnóstico de NAC fueron enrolados en un estudio aleatorizado, en múltiples centros, doble ciego, en Asia para comparar ceftarolina fosamil (600 mg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con 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 primario era determinar en la visita de PDC (Prueba de Curación) en la población EC de pacientes adultos hospitalizados con NAC (límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia de la tasa de respuesta [ceftarolina-ceftriaxona] mayor a -10%) la no inferioridad en la tasa de cura clínica del tratamiento con ceftarolina en comparación con el tratamiento con ceftriaxona.

La no inferioridad de ceftarolina 600 mg en comparación con ceftriaxona 2g en Asia fue demostrada tanto en la población EC como en la población ITM (Tablas 7 y 8). Además, en base al criterio predefinido (límite inferior del intervalo de confianza de 95% para la diferencia en la tasa de respuesta mayor a 0%) se demostró la superioridad de ceftarolina 600 mg en comparación con ceftriaxona 2 g esto en pacientes adultos con NAC Riesgo PORT Clase III/IV.

Tabla 7 Respuesta clínica en la PDC – No inferioridad (Población EC)

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

Tabla 8 Respuesta clínica en la PDC (Población ITM)

Población	Respuesta clínica	Número (%) de pacientes		Diferencia	IC 95% para la diferencia
		Ceftarolina n (%)	Ceftriaxona n (%)		
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)		
	No determinado	23 (6.3)	33 (9.0)		

Tabla 9 Tasas de cura clínica por patógeno infeccioso en pacientes con NAC evaluables microbiológicamente (datos del estudio NAC en pacientes asiáticos)

Organismo	Ceftarolina 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> (solamente cepas susceptibles a meticilina)	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)
<u>Organismos Gram-negativos</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>Klebsella pneumoniae</i>	11/14 (78.6)	12/16 (75.0)

Estudios pediátricos

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

Un total de 161 niños diagnosticados con NAC participaron en un ensayo aleatorizado, controlado por principio activo, multicéntrico y multinacional que comparó ceftarolina fosamilo con ceftriaxona. En el ensayo se inscribió a pacientes con infiltrado(s) pulmonar(es) nuevos o progresivos en la radiografía de tórax y con signos y síntomas coherentes con la NAC, incluida la aparición aguda o el empeoramiento de los síntomas de tos, taquipnea, producción de esputo, gruñidos, dolor de pecho, cianosis o mayor trabajo para respirar que requirieran hospitalización y tratamiento I.V. La duración del tratamiento osciló entre 5 y 14 días. Se permitió el cambio a un tratamiento oral con amoxicilina/clavulanato después del Día 4 del estudio. La población ITM incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron cualquier cantidad del medicamento del estudio y con un diagnóstico confirmado de NAC.

El propósito primario era evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ceftarolina fosamilo. El estudio no tenía potencia estadística para realizar un análisis comparativo interferencial de la eficacia; además, ninguno de los criterios de valoración de la eficacia se identificó como primario.

Las tasas de curación clínica en la prueba de curación (8 a 15 días después de la dosis final del medicamento del estudio) en la población ITM 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).

6. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.
- Hipersensibilidad inmediata y severa (p.ej. Reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactámicos (p.ej. penicilinas o carbapenémicos).
- Embarazo, lactancia y en menores de 2 meses de edad.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los antibacterianos betalactámicos, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves que ocasionalmente son mortales (Véase Contraindicaciones y Reacciones secundarias y adversas).

Se han informado reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés) como síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes que reciben antibióticos betalactámicos.

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 Zinfo® debe interrogarse claramente al paciente para determinar si previamente ha presentado reacciones de hipersensibilidad a antibacterianos betalactámicos. Si un paciente ha desarrollado hipersensibilidad inmediata y severa (p. ej. reacción anafiláctica) con anterioridad a cualquier tipo de antibacterianos betalactámicos, no deberá administrarse ceftarolina fosamilo (Véase Contraindicaciones).

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

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Con casi todos los antibacterianos (incluido Zinfo®) 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 Reacciones secundarias y adversas). En estos casos puede ser conveniente suspender el tratamiento con Zinfo®, 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 con concentraciones equivalentes a entre 7-25 veces la C_{max} en el ser humano (Véase Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Son limitados los estudios clínicos sobre el uso de la ceftarolina en pacientes con trastornos convulsivos pre-existentes; en consecuencia, Zinfo® debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Seroconversión de la prueba de antiglobulina directa (Prueba Coombs)

Puede presentarse el desarrollo de una prueba de antiglobulina directa positiva (DAGT) o prueba de Coombs directa, durante el tratamiento con cefalosporinas. La incidencia de seroconversión DAGT en pacientes a los que se administra ceftarolina fosamilo fue del 11.2% en el fondo común de los cinco estudios de Fase 3 con administración cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y 32.3% en un estudio en pacientes recibiendo ceftarolina fosamilo cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). No se observó evidencia de hemólisis en alguno de los pacientes a los que se administró ceftarolina fosamilo que desarrollaron DAGT positiva.

Organismos no susceptibles

Puede presentarse superinfección al igual que con cualesquiera agentes antibacterianos.

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

Se dispone de información clínica limitada para ceftarolina en el tratamiento del ICPTB en adultos causada por *S. aureus* con un CIM > 1 mg/L para ceftarolina y no hay información clínica para el tratamiento de *S. aureus* con un CIM= 2 mg/L a 4 mg/L para ceftarolina. Por lo tanto, las dosis recomendadas de Zinfo® para tratar la ICPTB causada por *S. aureus* con un CIM > 1 mg/L para ceftarolina están basadas en modelos y simulación farmacocinética/farmacodinámica. (Ver Dosis y Vía de Administración)

Efectos sobre la capacidad para conducir y el uso de maquinaria

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Se pueden producir eventos adversos que afecten la capacidad para conducir y utilizar máquinas (véase Reacciones Secundarias y Adversas).

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA 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 “Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad”). 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 sí lo hacen numerosos medicamentos betalactámicos, las mujeres que amamantan solo deben recibir Zinforo® si el tratamiento está claramente indicado. Se recomienda suspender la lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios Fase III combinados

Cuatro estudios clínicos de Fase III (dos estudios sobre ICPTB y dos estudios sobre la NAC) incluyeron 1305 adultos tratados con ceftarolina fosamilo (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas).

La incidencia 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 ceftarolina y el grupo comparador (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, náusea y prurito, y fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Estudios Fase III adicionales

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

En el estudio (COVERS) de 506 pacientes adultos con ICPTB tratados con ceftarolina fosamilo (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas) las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con ceftarolina fosamilo fueron náuseas, cefalea y erupción cutánea. El perfil de seguridad de ceftarolina fosamilo fue similar al que se observó en estudios acumulados previos fase III con la excepción de una mayor incidencia de erupción cutánea en pacientes asiáticos (véase más adelante) y una mayor incidencia de seroconversión DAGT (prueba de antiglobulina directa positiva) (Véase Precauciones Generales).

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

Durante los estudios clínicos de ceftarolina fosamilo y en la experiencia posterior a la comercialización, se identificaron las siguientes reacciones adversas

Tabla 10 Reacciones adversas al medicamento

Tabla de reacciones adversas	
Clasificación por grupos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> (ver sección Precauciones generales)
Trastornos sanguíneos y del Sistema linfático	Agranulocitosis*, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia*, anemia, eosinofilia*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad/anafilaxia (ver sección Contraindicaciones y Precauciones generales)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía,* mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía eosinofílica*
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito
Trastornos hepato biliares	Elevación de las transaminasas
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sarpullido, prurito, urticaria
Trastornos renales y urinarios	Elevación de creatinina en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el sitio de infusión (eritema, flebitis, dolor), fiebre
Investigaciones Alteraciones de laboratorio	Prueba de Coombs directa positiva (ver sección Precauciones generales), elevación del INR (razón normalizada internacional, INR por sus siglas en ingles), tiempo de protrombina prolongado

*Reacción Adversa al Medicamento (RAM) identificada posterior a la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Erupción

Se observó erupción en una frecuencia común en los estudios agrupados de Fase III en ICPTB con administración de ceftarolina fosamillo cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y el estudio COVERS en ICPTB con administración cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Sin embargo, la frecuencia de erupción en el subgrupo de pacientes asiáticos recibiendo ceftarolina fosamillo cada 8 horas (COVERS) fue muy común (18.5%)

Este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos, salvo los mencionados en el apartado de dosis y vía de administración, Instrucciones de uso, manipulación y desecho.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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.

La ceftarolina *in vitro*, no es desplazada por los transportadores de expulsión P-gp (glucoproteína P) o BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama por sus siglas en inglés). 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, OAT1 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.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

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 fue del 10.8% en los estudios combinados de Fase 3. No se observaron signos de hemólisis en ninguno de los pacientes tratados con la ceftarolina que tuvieron una prueba positiva de antiglobulina directa.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

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 su severidad 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 de ceftarolina en ratas y monos (≥ 7 veces la C_{max} estimada 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 evidencia de actividad mutagénica en una prueba de Ames, con linfomas de ratón y un ensayo de síntesis de ADN no programado. Por otra parte, los ensayos de micronúcleos *in vivo* en ratas y ratones resultaron negativos. No se han realizado estudios de carcinogénesis.

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, la fecundidad ni el desarrollo posnatal.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis en adultos y pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Zinforo® es de 600 mg cada 12 horas, administrada por infusión intravenosa de 5 a 60 minutos (dosis estándar), con reducciones adecuadas para los pacientes

pediátricos (véase la Tabla 11). La duración del tratamiento dependerá del tipo de infección tratada, de su gravedad y de la respuesta clínica del paciente.

Para el tratamiento de Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB) que sea confirmada o que se sospeche que sea causada por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) con una concentración inhibidora mínima (CIM) \leq 2 mg/L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrados cada 12 horas por infusión intravenosa durante 5 a 60 minutos (dosis estándar), con reducciones adecuadas para los pacientes pediátricos (véase la Tabla 11).

Para el tratamiento de pacientes con ICPTB que sea confirmada o que se sospeche que sea causada por *S. aureus* con una CIM = 2 mg/mL a 4 mg/L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrados cada 8 horas por infusión intravenosa durante 120 minutos (dosis alta), con reducciones adecuadas para los pacientes pediátricos (véase la Tabla 11).

Tabla 11. Posología en pacientes con Depuración de Creatinina (CrCL) > 50 mL/min*

Indicaciones/Duración Recomendada del Tratamiento (días)	Grupo etario	Posología	Tiempo de infusión (minutos) ^a /Frecuencia
Dosis estándar ICPTB ^b /5-14 NAC ^c /5-7	Adultos y adolescentes de 12 a < 18 años con un peso corporal \geq 33 kg	600 mg	5-60/cada 12 horas
	Adolescentes de 12 años a < 18 años con un peso corporal < 33 kg y niños de \geq 2 años a < 12 años	12 mg/kg a un máximo de 400 mg	5-60/cada 8 horas
	\geq 2 meses a < 2 años	8 mg/kg	5-60/cada 8 horas
Dosis alta ICPTB ^b confirmada o sospecha de que ha sido causada por <i>S. Aureus</i> con un CIM=2 mg/L o 4 mg/L para ceftarolina ^d /5-14	Adultos	600 mg	120/cada 8 horas
	Adolescentes y niños de \geq 2 años a < 18 años	12 mg/kg a un máximo de 600 mg	120/cada 8 horas
	\geq 2 meses a < 2 años	10 mg/kg	120/cada 8 horas

^a El tiempo de infusión de 5 minutos se basa en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

^b Indicación de infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB).

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

^d Las recomendaciones de dosis altas se basan en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Véase las secciones Precauciones Generales y Farmacocinética y Farmacodinamia.

* Calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault para los adultos y con la fórmula de Schwartz (en mL/min/1.73 m²) para los pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis debe ajustarse cuando la depuración de creatinina (CrCL) es ≤ 50 mL / min, como se muestra en la Tabla 12. Las recomendaciones de dosis para niños y adolescentes se basan en el modelado PK. Los pacientes con Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET) solamente pueden recibir la dosis que se establece en la Tabla 12.

En cuanto a la ERET, no hay información suficiente para recomendar ajustes de la dosis en adolescentes de 12 a < 18 años de edad con un peso corporal < 33 kg ni en niños de 2 a 12 años de edad. No hay información suficiente para recomendar ajustes en la dosis en pacientes pediátricos < 2 años con insuficiencia renal moderada o severa o ERET.

Tabla 12. Posología en pacientes con insuficiencia renal (CrCL ≤ 50 mL/min)

Indicaciones/Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Depuración de creatinina (mL/min) ^a	Posología	Tiempo de infusión (minutos) ^b /Frecuencia
Dosis estándar	Adultos y adolescentes de 12 años a < 18 años con un peso corporal ≥ 33 kg	> 30 a ≤ 50	400 mg	5-60/cada 12 horas
		≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
		ERET, incluyendo hemodiálisis ^f	200 mg	
ICPTB ^c /5-14 NAC ^d /5-7	Adolescentes de 12 años a < 18 años con un peso corporal < 33 kg y niños ≥ 2 años a < 12 años	> 30 a ≤ 50	8 mg/kg a un máximo de 300 mg	5-60/cada 8 horas
		≥ 15 a ≤ 30	6 mg/kg a un máximo de 200 mg	
Dosis alta	Adultos	> 30 a ≤ 50	400 mg	120/cada 8 horas
		≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
		ERET, incluyendo hemodiálisis ^f	200 mg	
	Adolescentes y niños ≥ 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		

1)

fórmula de Cockcroft-Gault para los adultos y la fórmula de Schwartz para los pacientes pediátricos (en mL/min/1.73 m²). La dosis se basa en la CrCL. La CrCL se debe monitorear atentamente y se debe ajustar según los cambios en la función renal.

- ^b El tiempo de infusión de 5 minutos se basa en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.
- ^c Indicación de infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB).
- ^d Indicación de neumonía adquirida en la comunidad (NAC).
- ^e Basado en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Véase las secciones Precauciones Generales y Farmacocinética y Farmacodinamia.
- ^f La ceftarolina es hemodializable; así que Zinforo® debe ser administrado después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Véase Farmacocinética y Farmacodinamia)

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una depuración de creatinina (CrCL) > 50 mL/min (Véase Farmacocinética y farmacodinamia).

Reconstitución y compatibilidad

Instrucciones de uso, manipulación y desecho

El polvo debe reconstituirse con agua grado inyectable y la solución reconstituida resultante debe diluirse inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es amarillo pálido libre de partículas.

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 uno de los siguientes diluyentes:

- 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 lactato.

Puede utilizarse una bolsa para infusión de 250 mL, 100 mL o 50 mL para preparar la infusión. El intervalo total entre el inicio de la reconstitución y la terminación de la preparación de la infusión intravenosa no debe superar los 30 minutos.

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

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

Consulte las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido en el apartado de recomendaciones sobre almacenamiento.

Cada frasco ampola es exclusivamente para una sola aplicación.

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

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Es improbable una sobredosis intencional de ceftarolina fosamilo. Los datos limitados de pacientes que recibieron dosis de ceftarolina fosamilo 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

Podría ocurrir una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Se han observado secuelas neurológicas, incluida la encefalopatía, cuando se ha tratado con antibióticos betalactámicos (incluidas las cefalosporinas) a pacientes con una función renal deteriorada sin reducir la dosis (véase la sección Dosis y Vía de Administración).

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

15. PRESENTACIONES

Caja con 1 o 10 frasco(s) con polvo e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C. Protéjase de la luz

Después de la reconstitución:

El frasco reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

Después de la dilución:

Una vez que la solución intravenosa se ha preparado con alguno de los diluyentes enlistados en Dosis y Vía de administración, debe administrarse dentro de las 6 horas siguientes. Los datos de estabilidad físicoquímica durante el uso han demostrado que la solución es estable durante un periodo de 24 horas a 2-8°C. Una vez retirado 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 siempre y cuando 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 y condiciones de almacenaje.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para profesionales de la salud. Su venta requiere receta médica.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es color amarillo pardo, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Este envase no es Multi-Dosis.

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

No se deje al alcance de los niños

No se use en menores de 2 meses de edad.

Medicamento de uso hospitalario.

ANTIBIÓTICO: el uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

y a la línea Pfizer 800 401 2002

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro número SSA: 047M2014 SSA IV

®Marca Registrada

Logo (s)

Clave de IPP: 203300415J0074

Fecha de clave de IPP: 10-Jun-2021

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	01/JUN/2020
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	2-Jun-20
Médico que revisó:	N/A
Fecha de revisión:	
Referencia:	CDSv14.0, 15.0, 16.0, 17.0, 18.0, 19.0 & 20.0
Motivo y descripción del cambio:	Indicación Pediátrica

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Zinforo®
Ceftarolina Fosamilo
Solución
600 mg
Inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Zinforo®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Ceftarolina Fosamilo

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Solución Inyectable

Cada frasco con polvo contiene:

Ácido acético ceftarolina fosamilo solvato monohidratado
equivalente a 600 mg
De Ceftarolina Fosamilo

Excipiente cbp 1 Frasco

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Zinforo® está indicado en adultos (≥ 18 años de edad), adolescentes y niños mayores de 2 meses de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (**ICPTB**)
- Neumonía adquirida en la comunidad (**NAC**) (incluidos pacientes con bacteriemia concurrente debido a *Streptococcus pneumoniae*)

5. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.
- Hipersensibilidad inmediata y severa (p.ej. Reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactámicos (p.ej. penicilinas o carbapenémicos).
- Embarazo, lactancia y en menores de 2 meses de edad.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los antibacterianos betalactámicos, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves que ocasionalmente son mortales (Véase Contraindicaciones y Reacciones secundarias y adversas).

Se han informado reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés) como síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes que reciben antibióticos betalactámicos.

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 Zinforo® debe interrogarse claramente al paciente para determinar si previamente ha presentado reacciones de hipersensibilidad a antibacterianos betalactámicos. Si un paciente ha desarrollado hipersensibilidad inmediata y severa (p. ej. reacción anafiláctica) con anterioridad a cualquier tipo de antibacterianos betalactámicos, no deberá administrarse ceftarolina fosamilo (Véase Contraindicaciones).

Si se produce una reacción alérgica grave o una SCAR, se debe 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 Reacciones secundarias y adversas). 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 con concentraciones equivalentes a entre 7-25 veces la C_{max} en el ser humano (Véase Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). 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 de la prueba de antiglobulina directa (Prueba Coombs)

Puede presentarse el desarrollo de una prueba de antiglobulina directa positiva (DAGT) o prueba de Coombs directa, durante el tratamiento con cefalosporinas. La incidencia de seroconversión DAGT en pacientes a los que se administra ceftarolina fosamilo fue del 11.2% en el fondo común de los cinco estudios de Fase 3 con administración cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y 32.3% en un estudio en pacientes recibiendo ceftarolina fosamilo cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). No se observó evidencia de hemólisis en alguno de los pacientes a los que se administró ceftarolina fosamilo y que desarrollaron DAGT positiva.

Organismos no susceptibles

Puede presentarse superinfección al igual que con cualesquiera agentes antibacterianos.

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

Se dispone de información clínica limitada para ceftarolina en el tratamiento del ICPTB en adultos causada por *S. aureus* con un CIM > 1 mg/L para ceftarolina y no hay información clínica para el tratamiento de *S. aureus* con un CIM= 2 mg/L a 4 mg/L para ceftarolina. Por lo tanto, las dosis recomendadas de Zinforo® para tratar la ICPTB causada por *S. aureus* con un CIM > 1 mg/L para ceftarolina están basadas en modelos y simulación farmacocinética/farmacodinámica. (Ver Dosis y Vía de Administración)

Efectos sobre la capacidad para conducir y el uso de maquinaria

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Se pueden producir eventos adversos que afecten la capacidad para conducir y utilizar máquinas (véase Reacciones Secundarias y Adversas).

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA 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 “Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad”). 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.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios Fase III combinados

Cuatro estudios clínicos de Fase III (dos estudios sobre ICPTB y dos estudios sobre la NAC) incluyeron 1305 adultos tratados con ceftarolina fosamilo (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas).

La incidencia 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 ceftarolina y el grupo comparador (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, náusea y prurito, y fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Estudios Fase III adicionales

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

En el estudio (COVERS) de 506 pacientes adultos con ICPTB tratados con ceftarolina fosamilo (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas) las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con ceftarolina fosamilo fueron náuseas, cefalea y erupción cutánea. El perfil de seguridad de ceftarolina fosamilo fue similar al que se observó en estudios acumulados previos fase III con la excepción de una mayor incidencia de erupción cutánea en pacientes asiáticos (véase más adelante) y una mayor incidencia de seroconversión DAGT (prueba de antiglobulina directa positiva) (Véase Precauciones Generales).

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

Durante los estudios clínicos de ceftarolina fosamilo y en la experiencia posterior a la comercialización, se identificaron las siguientes reacciones adversas

Tabla 10 Reacciones adversas al medicamento

Tabla de reacciones adversas	
Clasificación por grupos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> (ver sección Precauciones generales)
Trastornos sanguíneos y del Sistema linfático	Agranulocitosis*, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia*, anemia, eosinofilia*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad/anafilaxia (ver sección Contraindicaciones y Precauciones generales)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía,* mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía eosinofílica*
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito
Trastornos hepato biliares	Elevación de las transaminasas
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sarpullido, prurito, urticaria
Trastornos renales y urinarios	Elevación de creatinina en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el sitio de infusión (eritema, flebitis, dolor), fiebre
Investigaciones Alteraciones de laboratorio	Prueba de Coombs directa positiva (ver sección Precauciones generales), elevación del INR (razón normalizada internacional, INR por sus siglas en ingles), tiempo de protrombina prolongado

*Reacción Adversa al Medicamento (RAM) identificada posterior a la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Erupción

Se observó erupción en una frecuencia común en los estudios agrupados de Fase III en ICPTB con administración de ceftarolina fosamilo cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y el estudio COVERS en ICPTB con administración cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Sin embargo, la frecuencia de erupción en el subgrupo de pacientes asiáticos recibiendo ceftarolina fosamilo cada 8 horas (COVERS) fue muy común (18.5%)

Este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos, salvo los mencionados en el apartado de dosis y vía de administración, Instrucciones de uso, manipulación y desecho.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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.

La ceftarolina *in vitro*, no es desplazada por los transportadores de expulsión P-gp (glucoproteína P) o BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama por sus siglas en inglés). 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, OAT1 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.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

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 su severidad 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 de ceftarolina en ratas y monos (≥ 7 veces la C_{max} estimada 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 evidencia de actividad mutagénica en una prueba de Ames, con linfomas de ratón y un ensayo de síntesis de ADN no programado. Por otra parte, los ensayos de micronúcleos *in vivo* en ratas y ratones resultaron negativos. No se han realizado estudios de carcinogénesis.

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, la fecundidad ni el desarrollo posnatal.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis en adultos y pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Zinforo® es de 600 mg cada 12 horas, administrada por infusión intravenosa de 5 a 60 minutos (dosis estándar), con reducciones adecuadas para los pacientes pediátricos (véase la Tabla 11). La duración del tratamiento dependerá del tipo de infección tratada, de su gravedad y de la respuesta clínica del paciente.

Para el tratamiento de Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB) que sea confirmada o que se sospeche que sea 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 administrados cada 12 horas por infusión intravenosa durante 5 a 60 minutos (dosis estándar), con reducciones adecuadas para los pacientes pediátricos (véase la Tabla 11).

Para el tratamiento de pacientes con ICPTB que sea confirmada o que se sospeche que sea causada por *S. aureus* con una CIM = 2 mg/mL a 4 mg/L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrados cada 8 horas por infusión intravenosa durante 120 minutos (dosis alta), con reducciones adecuadas para los pacientes pediátricos (véase la Tabla 11).

Tabla 11. Posología en pacientes con Depuración de Creatinina (CrCL) > 50 mL/min*

Indicaciones/Duración Recomendada del Tratamiento (días)	Grupo etario	Posología	Tiempo de infusión (minutos) ^a /Frecuencia
Dosis estándar ICPTB ^b /5-14 NAC ^c /5-7	Adultos y adolescentes de 12 a < 18 años con un peso corporal ≥ 33 kg	600 mg	5-60/cada 12 horas
	Adolescentes de 12 años a < 18 años con un peso corporal < 33 kg y niños de ≥ 2 años a < 12 años	12 mg/kg a un máximo de 400 mg	5-60/cada 8 horas
	≥ 2 meses a < 2 años	8 mg/kg	5-60/cada 8 horas
Dosis alta ICPTB ^b confirmada o sospecha de que ha sido causada por <i>S. Aureus</i> con un CIM=2 mg/L o 4 mg/L para ceftarolina ^d /5-14	Adultos	600 mg	120/cada 8 horas
	Adolescentes y niños de ≥ 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 se basa en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

^b Indicación de infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB).

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

^d Las recomendaciones de dosis altas se basan en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Véase las secciones Precauciones Generales y Farmacocinética y Farmacodinamia.

* Calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault para los adultos y con la fórmula de Schwartz (en mL/min/1.73 m²) para los pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis debe ajustarse cuando la depuración de creatinina (CrCL) es ≤ 50 mL / min, como se muestra en la Tabla 12. Las recomendaciones de dosis para niños y adolescentes se basan en el modelado PK. Los pacientes con Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET) solamente pueden recibir la dosis que se establece en la Tabla 12.

En cuanto a la ERET, no hay información suficiente para recomendar ajustes de la dosis en adolescentes de 12 a < 18 años de edad con un peso corporal < 33 kg ni en niños de 2 a 12 años de edad. No hay información suficiente para recomendar ajustes en la dosis en pacientes pediátricos < 2 años con insuficiencia renal moderada o severa o ERET.

Tabla 12. Posología en pacientes con insuficiencia renal (CrCL ≤ 50 mL/min)

Indicaciones/Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Depuración de creatinina (mL/min) ^a	Posología	Tiempo de infusión (minutos) ^b /Frecuencia
Dosis estándar	Adultos y adolescentes de 12 años a < 18 años con un peso corporal ≥ 33 kg	> 30 a ≤ 50	400 mg	5-60/cada 12 horas
		≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
		ERET, incluyendo hemodiálisis ^f	200 mg	
ICPTB ^c /5-14 NAC ^d /5-7	Adolescentes de 12 años a < 18 años con un peso corporal < 33 kg y niños ≥ 2 años a < 12 años	> 30 a ≤ 50	8 mg/kg a un máximo de 300 mg	5-60/cada 8 horas
		≥ 15 a ≤ 30	6 mg/kg a un máximo de 200 mg	
Dosis alta	Adultos	> 30 a ≤ 50	400 mg	120/cada 8 horas
		≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
		ERET, incluyendo hemodiálisis ^f	200 mg	
	Adolescentes y niños ≥ 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		
ICPTB ^c confirmada o sospecha de que ha sido causada por <i>S. Aureus</i> con un CIM=2 mg/L o 4 mg/L para ceftarolina ^e /5-14				

1)

fórmula de Cockcroft-Gault para los adultos y la fórmula de Schwartz para los pacientes pediátricos (en mL/min/1.73 m²). La dosis se basa en la CrCL. La CrCL se debe monitorear atentamente y se debe ajustar según los cambios en la función renal.

^b El tiempo de infusión de 5 minutos se basa en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

^c Indicación de infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB).

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

^e Basado en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Véase las secciones Precauciones Generales y Farmacocinética y Farmacodinamia.

^f La ceftarolina es hemodializable; así que Zinforo[®] debe ser administrado después de la

hemodiálisis en los días de hemodiálisis. **Pacientes con insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Véase Farmacocinética y Farmacodinamia)

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una depuración de creatinina (CrCL) > 50 mL/min (Véase Farmacocinética y farmacodinamia).

Reconstitución y compatibilidad

Instrucciones de uso, manipulación y desecho

El polvo debe reconstituirse con agua grado inyectable y la solución reconstituida resultante debe diluirse inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es amarillo pálido libre de partículas.

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 uno de los siguientes diluyentes:

- 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 lactato.

Puede utilizarse una bolsa para infusión de 250 mL, 100 mL o 50 mL para preparar la infusión. El intervalo total entre el inicio de la reconstitución y la terminación de la preparación de la infusión intravenosa no debe superar los 30 minutos.

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

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

Consulte las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido en el apartado de recomendaciones sobre almacenamiento.

Cada frasco ampula es exclusivamente para una sola aplicación.

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

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Es improbable una sobredosis intencional de ceftarolina fosamilo. Los datos limitados de pacientes que recibieron dosis de ceftarolina fosamilo 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

Podría ocurrir una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Se han observado secuelas neurológicas, incluida la encefalopatía, cuando se ha tratado con antibióticos betalactámicos (incluidas las cefalosporinas) a pacientes con una función renal deteriorada sin reducir la dosis (véase la sección Dosis y Vía de Administración).

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

13. PRESENTACIONES

Caja con 1 o 10 frasco(s) con polvo e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.
Su venta requiere receta médica.
Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.
No se administre si la solución no es color amarillo pardo, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
No se administre si el cierre ha sido violado.
Este envase no es Multi-Dosis.
No se use en el embarazo ni en la lactancia.
No se deje al alcance de los niños
No se use en menores de 2 meses de edad.
Medicamento de uso hospitalario.

ANTIBIÓTICO: el uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

y a la línea Pfizer 800 401 2002

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro número SSA: 047M2014 SSA IV

®Marca Registrada

Logo (s)

Clave de IPP: 203300415J0074

Fecha de clave de IPP: 10-Jun-2021

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	01/JUN/2020
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	2-Jun-20
Médico que revisó:	N/A
Fecha de revisión:	
Referencia:	CDSv14.0, 15.0, 16.0, 17.0, 18.0, 19.0 & 20.0
Motivo y descripción del cambio:	Indicación Pediátrica