

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### ZINFORO®

Ceftarolina Fosamilo

Solución

Inyectable

600 mg

#### 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 ( $\geq 18$  años 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 bacteremia concurrente por *Streptococcus pneumoniae*)

#### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

##### Propiedades Farmacocinéticas.

La  $C_{max}$  y el ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de ceftarolina aumentan de manera aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico de 50 a 1000 mg. No se observa acumulación apreciable de ceftarolina después de infusiones intravenosas repetidas de 600 mg administradas durante 60 minutos cada 12 horas durante un periodo de hasta 14 días en adultos sanos con función renal normal.

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  $T_{max}$  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 (pro-fármaco) 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 pacientes con CrCL  $\leq$  50 mL/min.

Son necesarios ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (DEPCr  $>$  15 a  $<$ 50 ml/min) y en pacientes con Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET), incluyendo pacientes sometidos a hemodiálisis (ver sección Dosis y Vía de Administración).

#### **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 fosamil, 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<sub>0- $\infty$</sub> , que se atribuyó principalmente a los cambios de la función renal debidos a la edad. No es necesario ajustar la dosis de Ceftaroline en pacientes de edad avanzada con una depuración de creatinina superior a 50 mL/min.

#### **Pacientes pediátricos**

No se han establecido la seguridad y eficacia de Zinforo en pacientes pediátricos. No se use en menores de 18 años de edad.

### **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 de estudios clínicos. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de la ceftarolina entre 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 principales proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). La ceftarolina es activa contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) 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 inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo patógeno durante el intervalo de administración (%T > CIM).

#### **Mecanismos de resistencia**

La ceftarolina es ineficaz contra cepas de *Enterobacteriaceae*, 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 estar medida 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 fosamil (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%)
<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 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 grampositivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93.1)	336/356 (94.4)
MSSA (cepas susceptibles a la metililina)	212/228 (93.0)	225/238 (94.5)
MSSA (cepas susceptibles a la metililina)	142/152 (93.4)	115/122 (94.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	56/56 (100.0)	56/58 (96.6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21/22 (95.5)	18/18 (100.0)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	13/13 (100.0)	15/16 (93.8)
<i>Streptococcus anginosus a</i>	12/13 (92.3)	15/16 (93.8)
Organismos gramnegativos		
<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> 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 fosamil (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 cm<sup>2</sup>, 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 Tasas de curación clínica por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables con ICPTB (datos de COVERS)**

Organismo	Ceftarolina N/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N(%)
<u>Organismos Gram-positivos</u>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	109/119 (91.6)	61/71 (85.9)
MSSA (cepas susceptibles a la metilina)	88/94 (93.6)	49/57 (86.0)
MRSA (cepas resistentes a la metilina)	21/25 (84.0)	12/15 (80.0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14/15 (93.3)	7/7 (100)
<i>Streptococcus anginosus groupa</i>	16/18 (88.9)	4/4 (100)
<u>Organismos Gram-negativos</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)

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

#### Neumonía adquirida en la comunidad

Un total de 1240 adultos con un diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) participaron en dos estudios multinacionales, multicéntricos y con un diseño aleatorizado y doble ciego (FOCUS 1 Y FOCUS 2), que compararon a ceftarolina fosamil (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 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 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%)
<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 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 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)
<i>Staphylococcus aureus</i> (únicamente cepas sensibles 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) contra 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 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 fue demostrada tanto en la población EC como en la población ITTM (Tablas 6 y 7). Además en base al criterio pre definido (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 en Asia.

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

Respuesta clínica	Número (%) de pacientes			IC 95% para la diferencia
	Ceftarolina (N=258)	Ceftriaxona (N=240)	Diferencia	

Cura clínica	217 (84.1)	178 (74.2)	9.9	(2.8. 17.1)
Falla Clínica	41 (15.9)	62 (25.8)		

**Tabla 8 Respuesta clínica en PDC (Población ITTM)**

Población	Respuesta clínica	Número (%) de pacientes		Diferencia	IC 95% para la diferencia
		Ceftarolina n (%)	Ceftriaxona n (%)		
ITTM	n	381	382		
	Cura clínica	305 (80.1)	256 (67.0)	13	(6.8. 19.2)
	Falla clínica	53 (13.9)	91 (23.8)		
	No determinado	23 (6.0)	35 (9.2)		

**Tabla 9 Tasas de curación clínica por patógeno 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 resistentes a meticilina)	4/4 (100.0)	2/4 (50.0)
<u>Organismos Gram-negativos</u>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	11/12 (91.7)	6/7 (85.7)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0/0	4/6 (66.7)
<i>Escherichia coli</i>	3/3 (100.0)	5/6 (83.3)
<i>KleibSELLA pneumoniae</i>	11/14 (78.6)	12/16 (75.0)

## 6. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.
- Hipersensibilidad inmediata y severa (p.ej. Anafiláctica) o a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactámicos (p.ej. penicilinas o carbapenémicos).
- Embarazo, lactancia y en menores de 18 años de edad.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### Reacciones de hipersensibilidad

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

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por sus siglas en inglés) en pacientes que esten tomando antibióticos betalactámicos, como el 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 exantematosa aguda generalizada (PEGA).



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) anteriormente a cualquier tipo de antibacterianos betalactámicos, no deberá administrarse ceftarolina fosamilo (Véase “Contraindicaciones”).

Si se produce una reacción alérgica grave o 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.

#### **ICPTB causada por *S. aureus* con un CMI > 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 CMI > 1 mg/L para ceftarolina y no hay información clínica para el tratamiento de *S. aureus* con un CMI= 2 mg/L a 4 mg/L para ceftarolina. Sin embargo, las dosis recomendadas de Zinforo para tratar la ICPTB causada por *S. aureus* con un CMI > 1 mg/L para ceftarolina están basadas en modelos y simulación farmacocinética/farmacodinámica.

#### **Organismos no susceptibles**

Puede presentarse superinfección al igual que con cualesquiera agentes antibacterianos.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y el uso de maquinaria**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Se pueden producir eventos adversos que afecten la capacidad para conducir y utilizar máquinas.**

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

Se llevó a cabo un estudio (COVERS) de 506 pacientes adultos con ICPTB tratados con ceftarolina fosamil (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 fosamil fueron náuseas, cefalea y erupción cutánea. El perfil de seguridad de ceftarolina fosamil 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).**

Durante los estudios clínicos de ceftarolina fosamil se identificaron las siguientes reacciones adversas

**Tabla 10** Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos

Tabla de reacciones adversas	
Clasificación por grupos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones	<i>Clostridium difficile</i> colitis (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	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Flebitis
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito

Tabla de reacciones adversas	
Clasificación por grupos y sistemas	Reacción adversa
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	Prueba de Coombs directa positiva (ver sección Precauciones generales), elevación del INR, tiempo de protrombina prolongado

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Erupción*

Se observó erupción en una frecuencia común en los estudios combinados Fase III en ICPTB con administración de ceftarolina fosamil 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 fosamil 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.

*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, 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 DAGT en pacientes que recibieron ceftarolina fosamil fue del 11,2% en los cinco estudios de Fase 3 agrupados con administración cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y del 32.3% en un estudio en

pacientes que recibieron 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 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 ( $\geq 7$  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 realizados 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 embrionfetal, la fecundidad ni el desarrollo posnatal.

## 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Zinforo es de 600 mg cada 12 horas, administrada por infusión intravenosa de 5 a 60 minutos. 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 CMI  $< 2$  mg/L de ceftarolina, la dosis de Zinforo es de 600 mg administrados cada 12 horas por infusión intravenosa durante 5 a 60 minutos.

Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB que sea confirmada o que se sospeche que sea causada por *S. aureus* con una CMI = 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.

**Tabla 11** Posología y forma de administración recomendadas, por tipo de infección:

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

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (minutos)	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano (días)
ICPTB en adultos cuando es causado por <i>S. aureus</i> con CMI = 2mg/L a 4mg/L <sup>a</sup>	600 mg	Cada 8 horas	120	5-14
NAC	600 mg	Cada 12 horas	5-60	5-7

<sup>a</sup>Solo para el tratamiento de pacientes adultos para los cuales está confirmada ICPTB o se sospecha que ha sido causada por *S. Aureus con un IMC= 2mg/L a 4 mg/L*

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con insuficiencia renal

La dosis debe ajustarse cuando la depuración de creatinina (CrCL) es  $\leq 50$  ml / min.

**Tabla 12 Posología en Pacientes con insuficiencia renal**

Depuración estimada de creatinina <sup>a</sup> (mL/min)	Posología recomendada para (ICPTB) y (NAC)	Posología recomendada para (ICPTB) causada por <i>S. aureus</i> con IMC= 2 a 4 mg/L <sup>b</sup>
	Administrado durante 5- 60 minutos,cada 12 horas	Administrado durante 120 minutos, cada 8 horas
De > 30 a $\leq 50$	400 mg	400 mg
De >15 a $\leq 30$	300 mg	300 mg
Enfermedad renal en Etapa Terminal (ERET), incluyendo hemodiálisis <sup>c</sup>	200 mg	200 mg

<sup>a</sup> calculado usando la fórmula de Cockcroft - Gault

<sup>b</sup> Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB confirmado o sospechado de ser causado por *S. aureus* con un IMC = 2mg/L a 4 mg/L para ceftarolina

<sup>c</sup>ceftarolina es hemodializable; así 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”).

#### Pacientes pediátricos

No se han establecido la inocuidad y la eficacia de Zinforo en pacientes pediátricos (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 ó 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.

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

Cada frasco 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**

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

La ceftarolina puede eliminarse 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 ó 10 frascos con polvo

#### **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

Su venta requiere receta médica.  
No se use en el embarazo ni en la lactancia.  
No se deje al alcance de los niños  
Literatura exclusiva para profesionales de la salud.  
No se use en menores de 18 años.  
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](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

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

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro número SSA: 047M2014 SSA IV

®Marca Registrada

Logo (s)

Clave de IPP: 193300415J0156

Fecha de clave de IPP: Jun 23, 2020

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	
<b>PCO que revisó:</b>	Victor Cesar Moreno
<b>Fecha de revisión:</b>	23-Oct-19
<b>Médico que revisó :</b>	Gustavo Isidro Martinez
<b>Fecha de revisión:</b>	22-Oct-19
<b>Referencia:</b>	CDSv16.0 (21Ago19) y CDSv17.0 (20Sep19)
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Cambio en las secciones: 4. Indicaciones terapéuticas, 7. Precauciones Generales, 11. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**ZINFORO®**

Ceftarolina Fosamilo

Solución

Inyectable

**600 mg**

## 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 ( $\geq 18$  años 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 bacteremia concurrente por *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. Anafiláctica) o a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactámicos (p.ej. penicilinas o carbapenémicos).
- Embarazo, lactancia y en menores de 18 años de edad.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

### Reacciones de hipersensibilidad

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

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por sus siglas en inglés) en pacientes que esten tomando antibióticos betalactámicos, como el 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 exantematosa aguda generalizada (PEGA).

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) anteriormente a cualquier tipo de antibacterianos betalactámicos, no deberá administrarse ceftarolina fosamilo (Véase “Contraindicaciones”).

Si se produce una reacción alérgica grave o 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.

### **ICPTB causada por *S. aureus* con un CMI > 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 CMI > 1 mg/L para ceftarolina y no hay información clínica para el tratamiento de *S. aureus* con un CMI= 2 mg/L a 4 mg/L para ceftarolina. Sin embargo, las dosis recomendadas de Zinforo para tratar la ICPTB causada por *S. aureus* con un CMI > 1 mg/L para ceftarolina están basadas en modelos y simulación farmacocinética/farmacodinámica.

### **Organismos no susceptibles**

Puede presentarse superinfección al igual que con cualesquiera agentes antibacterianos.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y el uso de maquinaria**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Se pueden producir eventos adversos que afecten la capacidad para conducir y utilizar máquinas.**

## **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 fertilidad, 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.

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

Se llevó a cabo un estudio (COVERS) de 506 pacientes adultos con ICPTB tratados con ceftarolina fosamil (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 fosamil fueron náuseas, cefalea y erupción cutánea. El perfil de seguridad de ceftarolina fosamil 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).**

Durante los estudios clínicos de ceftarolina fosamil se identificaron las siguientes reacciones adversas

**Tabla 10 Tabla de reacciones adversas en estudios clínicos**

<u>Tabla de reacciones adversas</u>	
<b>Clasificación por grupos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e Infestaciones	<i>Clostridium difficile</i> colitis (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	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Flebitis
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito
Trastornos hepatobiliares	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	Prueba de Coombs directa positiva (ver sección Precauciones generales), elevación del INR, tiempo de protrombina prolongado

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Erupción*

Se observó erupción en una frecuencia común en los estudios combinados Fase III en ICPTB con administración de ceftarolina fosamil 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 fosamil 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.

*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, 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 ( $\geq 7$  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 realizados 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

La dosis recomendada de Zinforo es de 600 mg cada 12 horas, administrada por infusión intravenosa de 5 a 60 minutos. 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 CMI <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.

Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB que sea confirmada o que se sospeche que sea causada por *S. aureus* con una CMI = 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.

**Tabla 11 Posología y forma de administración recomendadas, por tipo de infección:**

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (minutos)	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano (días)
Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB)	600 mg	Cada 12 horas	5-60	5-14
ICPTB en adultos cuando es causado por <i>S. aureus</i> con CMI = 2mg/L a 4mg/L <sup>a</sup>	600 mg	Cada 8 horas	120	5-14
NAC	600 mg	Cada 12 horas	5-60	5-7

<sup>a</sup>Solo para el tratamiento de pacientes adultos para los cuales está confirmada ICPTB o se sospecha que ha sido causada por *S. Aureus con un IMC= 2mg/L a 4 mg/L*

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con insuficiencia renal

La dosis debe ajustarse cuando la depuración de creatinina (CrCL) es ≤ 50 ml / min.

**Tabla 12 Posología en Pacientes con insuficiencia renal**

Depuración estimada de creatinina <sup>a</sup> (mL/min)	Posología recomendada para (ICPTB) y (NAC)	Posología recomendada para (ICPTB) causada por <i>S. aureus</i> con IMC= 2 a 4 mg/L <sup>b</sup>
	Administrado durante 5- 60 minutos, cada 12 horas	Administrado durante 120 minutos, cada 8 horas
De > 30 a ≤ 50	400 mg	400 mg

Depuración estimada de creatinina <sup>a</sup> (mL/min)	Posología recomendada para (ICPTB) y (NAC)	Posología recomendada para (ICPTB) causada por <i>S. aureus</i> con IMC= 2 a 4 mg/L <sup>b</sup>
	Administrado durante 5- 60 minutos, cada 12 horas	Administrado durante 120 minutos, cada 8 horas
De >15 a ≤ 30	300 mg	300 mg
Enfermedad renal en Etapa Terminal (ERET), incluyendo hemodiálisis <sup>c</sup>	200 mg	200 mg

<sup>a</sup> calculado usando la fórmula de Cockcroft - Gault

<sup>b</sup> Solo para el tratamiento de pacientes adultos con ICPTB confirmado o sospechado de ser causado por *S. aureus* con un IMC = 2mg/L a 4 mg/L para ceftarolina

<sup>c</sup>ceftarolina es hemodializable; así 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”).

#### Pacientes pediátricos

No se han establecido la inocuidad y la eficacia de Zinforo en pacientes pediátricos (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 ó 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.

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

Cada frasco 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

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

La ceftarolina puede eliminarse 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 ó 10 frascos con polvo

## 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.  
No se use en el embarazo ni en la lactancia.  
No se deje al alcance de los niños  
Literatura exclusiva para profesionales de la salud.  
No se use en menores de 18 años.  
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](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com)

## 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

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

## 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro número SSA: 047M2014 SSA IV

®Marca Registrada

Logo (s)

Clave de IPP: 193300415J0156

Fecha de clave de IPP: Jun 23, 2020

*Para control Interno de Pfizer*

<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	
<b>PCO que revisó:</b>	Victor Cesar Moreno
<b>Fecha de revisión:</b>	23-Oct-19
<b>Médico que revisó :</b>	Gustavo Isidro Martinez

---

<b>Fecha de revisión:</b>	22-Oct-19
<b>Referencia:</b>	CDSv16.0 (21Ago19) y CDSv17.0 (20Sep19)
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Cambio en las secciones: 4. Indicaciones terapéuticas, 7. Precauciones Generales, 11. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

---