

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zinforo 600 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene ceftarolina fosamil monohidrato solvato de ácido acético equivalente a 600 mg de ceftarolina fosamil.

Tras la reconstitución, 1 ml de la solución contiene 30 mg de ceftarolina fosamil.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo de color blanco-amarillento pálido a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zinforo está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos (ver las secciones 4.4 y 5.1):

- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc)
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La duración recomendada del tratamiento es de 5-14 días para IPTBc y de 5-7 días para NAC.

Tabla 1 Dosis en adultos con función renal normal y aclaramiento de creatinina (ClCr) > 50 ml/min

| Indicaciones | Posología (mg/perfusión) | Tiempo de perfusión (minutos)/Frecuencia |
|---|--------------------------|--|
| Dosis estándar ^a | 600 mg | 5-60 ^b /cada 12 horas |
| Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc) | | |
| Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) | | |
| Dosis alta ^b | | 120/cada 8 horas |
| IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por <i>S. aureus</i> con una CMI de ceftarolina = 2 mg/l o 4 mg/l ^c | | |

^a Para pacientes hiperfiltradores con aclaramiento renal aumentado que reciban dosis estándar, puede ser preferible un tiempo de perfusión de 60 minutos.

^b Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver las secciones 4.4 y 5.1.

^c Para el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es ≤ 1 mg/l se recomienda la dosis estándar

Tabla 2 Dosis en pacientes pediátricos con función renal normal y aclaramiento de creatinina (ClCr) > 50 ml/min*

| Indicaciones | Grupo de edad | Posología (mg/perfusión) | Tiempo de perfusión (minutos)/Frecuencia |
|--|---|------------------------------------|--|
| <u>Dosis estándar^a</u> Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc) Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) | Adolescentes de entre 12 y < 18 años con un peso corporal ≥ 33 kg | 600 mg | 5-60 ^b /cada 12 horas |
| | Adolescentes de entre 12 y < 18 años con un peso corporal < 33 kg y niños de entre ≥ 2 y < 12 años | 12 mg/kg hasta un máximo de 400 mg | 5-60 ^b /cada 8 horas |
| | Lactantes de entre ≥ 2 meses y < 2 años | 8 mg/kg | 5-60 ^b /cada 8 horas |
| | Neonatos desde el nacimiento hasta < 2 meses ^b | 6 mg/kg | 60/cada 8 horas |
| <u>Dosis alta^b</u> IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por <i>S. aureus</i> con una CMI de ceftarolina = 2 mg/l o 4 mg/l ^c | Adolescentes y niños de ≥ 2 años y < 18 años | 12 mg/kg hasta un máximo de 600 mg | 120/cada 8 horas |
| | Lactantes de ≥ 2 meses y < 2 años | 10 mg/kg | 120/cada 8 hora |

^a Para pacientes hiperfiltradores con aclaramiento renal aumentado que reciban dosis estándar, puede ser preferible un tiempo de perfusión de 60 minutos.

^b Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas y para neonatos se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver las secciones 4.4 y 5.1.

^c Para el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es ≤ 1 mg/l se recomienda la dosis estándar.

* Calculado usando la fórmula de Schwartz (en ml/min/1,73 m²) para pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con valores de aclaramiento de creatinina > 50 ml/min (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

La dosis debe ser ajustada cuando el aclaramiento de creatinina (ClCr) sea ≤ 50 ml/min, tal como se muestra en las Tablas 3 y 4 (ver las secciones 4.9 y 5.2). La duración recomendada del tratamiento es de 5-14 días para IPTBc y de 5-7 días para NAC.

Tabla 3 Dosis en adultos con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina (ClCr) ≤ 50 ml/min

| Indicaciones | Aclaramiento de creatinina (ml/min) ^a | Posología (mg/perfusión) | Tiempo de perfusión (minutos)/Frecuencia |
|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| <u>Dosis estándar</u> | > 30 a ≤ 50 | 400 mg | 5-60 ^c /cada 12 horas |
| | ≥ 15 a ≤ 30 | 300 mg | |
| | ESRD, incluida hemodiálisis ^b | 200 mg | |
| <u>Dosis alta^c</u> | > 30 a ≤ 50 | 400 mg | 120/cada 8 horas |
| | ≥ 15 a ≤ 30 | 300 mg | |
| | ESRD, incluida la hemodiálisis ^b | 200 mg | |

^a Calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos. La dosis se basa en el ClCr. El ClCr se debe monitorizar estrechamente y se debe ajustar la dosis de acuerdo con el cambio en la función renal.

^b Ceftarolina es hemodializable; por lo tanto, Zinforo se debe administrar después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

^c Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver las secciones 4.4 y 5.1.

^d Para el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es ≤ 1 mg/l se recomienda la dosis estándar

Las recomendaciones de dosis para neonatos, lactantes, niños y adolescentes están basadas en modelos farmacocinéticos (PK).

No hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en adolescentes de entre 12 a <18 años con peso corporal < 33 kg y en niños de entre 2 y 12 años con Enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés).

No hay suficiente información para recomendar ajustes de dosis en pacientes pediátricos < 2 años con insuficiencia renal moderada o grave o ESRD.

Tabla 4 Dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina (ClCr) ≤ 50 ml/min

| Indicaciones | Grupo de edad | Aclaramiento de creatinina (ml/min) ^a | Posología (mg/perfusión) | Tiempo de perfusión (minutos)/Frecuencia |
|-------------------------------|---|--|--|--|
| <u>Dosis estándar</u> | Adolescentes de entre 12 y < 18 años con un peso corporal ≥ 33 kg | > 30 a ≤ 50 ≥ 15 a ≤ 30 ESRD, incluida la hemodiálisis ^b | 400 mg 300 mg 200 mg | 5-60 ^c /cada 12 horas |
| | Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc) | Adolescentes de entre 12 y < 18 años con un peso corporal < 33 kg y niños de entre ≥ 2 y < 12 años | > 30 a ≤ 50 ≥ 15 a ≤ 30 | |
| | Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) | | 8 mg/kg hasta un máximo de 300 mg 6 mg/kg hasta un máximo de 200 mg | |
| <u>Dosis alta^c</u> | Niños y adolescentes de ≥ 2 y < 18 años | > 30 a ≤ 50 | 10 mg/kg hasta un máximo de 400 mg | 120/cada 8 horas |
| | | ≥ 15 a ≤ 30 | 8 mg/kg hasta un máximo de 300 mg | |
| | | | | |

^a Calculado utilizando la fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos (en ml/min/1,73 m²). La dosis se basa en el ClCr. El ClCr se debe monitorizar estrechamente y se debe ajustar la dosis de acuerdo con el cambio de la función renal.

^b Ceftarolina es hemodializable; por lo tanto, Zinforo se debe administrar después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

^c Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver las secciones 4.4 y 5.1.

^d Para el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es ≤ 1 mg/l se recomienda la dosis estándar.

Insuficiencia hepática

No se considera necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Forma de administración

Uso intravenoso. Zinforo se administra mediante perfusión intravenosa durante 5 a 60 minutos para la dosis estándar o 120 minutos para la dosis alta (para el tratamiento de IPTBc causadas por *S. aureus* con una CMI de ceftarolina de 2 mg/l o 4 mg/l) en los volúmenes de perfusión de 50 ml, 100 ml o 250 ml (ver sección 6.6). Las reacciones relacionadas con la perfusión (como la flebitis) se pueden controlar prolongando la duración de la perfusión.

Los volúmenes de perfusión para pacientes pediátricos variarán de acuerdo al peso del niño. La concentración de la solución para perfusión durante la preparación y administración no debe exceder de 12 mg/ml de ceftarolina fosamil.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de betalactámico (por ejemplo penicilinas o carbapenems).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Son posibles reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, asociadas al tratamiento con ceftarolina (ver sección 4.8).

Se ha notificado pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA) asociada al tratamiento con antibióticos betalactámicos (incluidas las cefalosporinas).

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas, y se les debe supervisar estrechamente.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con ceftarolina inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción cutánea grave como SSJ, NET o DRESS a causa del uso de ceftarolina, el paciente no debe reanudar el tratamiento con ceftarolina en ningún momento.

Los pacientes que presentan antecedentes de hipersensibilidad a cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos pueden ser también hipersensibles a ceftarolina fosamil. Ceftarolina debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad no-graves a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (p.ej. penicilinas o carbapenems). Si tiene lugar una reacción alérgica grave o RACG durante el tratamiento con Zinforo, se debe interrumpir el medicamento y tomar medidas adecuadas.

Se han notificado, con otros antibióticos betalactámicos, reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arterioespasmos coronarios alérgicos agudos que pueden resultar en infarto de miocardio, ver sección 4.8).

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD)

Con ceftarolina fosamil se ha notificado colitis asociada a antibacterianos y colitis pseudomembranosa, y puede variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de ceftarolina fosamil (ver sección 4.8). En dicha circunstancia, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ceftarolina fosamil y el empleo de medidas de soporte junto con la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*.

Organismos no sensibles

Pueden tener lugar sobreinfecciones durante o tras el tratamiento con Zinforo.

Pacientes con enfermedad epiléptica preexistente

En estudios toxicológicos se han producido crisis epilépticas a niveles 7-25 veces la C_{max} de ceftarolina en humanos (ver sección 5.3). La experiencia de estudios clínicos con ceftarolina fosamil en pacientes con enfermedad epiléptica preexistente es muy limitada. Por lo tanto, Zinforo se debe emplear con precaución en esta población de pacientes.

Seroconversión del test de antiglobulina (test de Coombs) directo y riesgo potencial de anemia hemolítica

Durante el tratamiento con cefalosporinas puede tener lugar el desarrollo de un test de antiglobulina directo (DAGT) positivo. La incidencia de seroconversión del DAGT en pacientes que reciben ceftarolina fosamil fue del 11,2 % en el conjunto de los cinco estudios pivotales con la administración cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y del 32,3 % en un estudio

en pacientes que recibían ceftarolina fosamil cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas), (ver sección 4.8). En estudios clínicos no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollasen un DAGT positivo durante el tratamiento. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que tenga lugar una anemia hemolítica en asociación con tratamiento con cefalosporinas incluyendo Zinforo. Se debe estudiar esta posibilidad en pacientes que presenten anemia durante o tras el tratamiento con Zinforo.

Limitaciones de los datos clínicos

No hay experiencia con ceftarolina en el tratamiento de NAC en los siguientes grupos de pacientes: los inmunocomprometidos, pacientes con sepsis grave/shock séptico, enfermedad pulmonar subyacente grave (p. ej. fibrosis quística, ver sección 5.2), aquellos con riesgo PORT Clase V, y/o NAC que requiera ventilación en el comienzo, NAC debida a *S. aureus* resistente a meticilina o pacientes que requieran cuidados intensivos. Se recomienda precaución cuando se traten dichos pacientes.

No hay experiencia con ceftarolina en el tratamiento de IPTBc en los siguientes grupos de pacientes: los inmunocomprometidos, pacientes con sepsis grave/shock séptico, fascitis necrotizante, abceso perirectal y pacientes con quemaduras de tercer grado y extensas. La experiencia es limitada en el tratamiento de pacientes con infecciones de pie diabético. Se recomienda precaución cuando se traten dichos pacientes.

Hay datos limitados de ensayos clínicos sobre el uso de ceftarolina para tratar la IPTBc causada por *S. aureus* con una CMI > 1 mg/l. Las dosis recomendadas de Zinforo mostradas en las Tablas 1 a 4 para el tratamiento de IPTBc causadas por *S. aureus* con una CMI de ceftarolina de 2 o 4 mg/l se basan en modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos y simulación (ver las secciones 4.2 y 5.1). Zinforo no se debe usar para tratar IPTBc debidas a *S. aureus*, para los cuales la CMI de ceftarolina es > 4 mg/l.

La posología recomendada para Zinforo mostrada en la Tabla 2 para pacientes pediátricos < 2 meses de edad se basan en modelos y simulaciones farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacción fármaco-fármaco con ceftarolina fosamil.

Se espera que la potencial interacción de ceftarolina o ceftarolina fosamil sobre medicamentos metabolizados por enzimas CYP450 sea baja ya que no son inhibidores ni inductores de enzimas CYP450 *in vitro*. Ceftarolina o ceftarolina fosamil no se metabolizan por enzimas CYP450 *in vitro*, por lo que no es probable que la co-administración de inductores o inhibidores CYP450 influya en la farmacocinética de ceftarolina.

Ceftarolina no es ni un sustrato, ni un inhibidor de los transportadores renales de captación (OCT2, OAT1 y OAT3) *in vitro*; por lo tanto no serían de esperar interacciones de ceftarolina con medicamentos que son sustratos o inhibidores (por ejemplo probenecid) de estos transportadores.

Población pediátrica

Al igual que con los adultos, se espera que el potencial de interacción sea bajo en pacientes pediátricos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, sobre la utilización de ceftarolina fosamil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales llevados a cabo en rata y conejo no muestran efectos dañinos respecto a toxicidad reproductiva en exposiciones similares a las concentraciones terapéuticas. Tras la

administración durante el embarazo y lactancia en la rata, no hubo efecto en el peso o crecimiento de la cría, aunque se observaron cambios menores en el peso del feto y retraso en la osificación del hueso interparietal cuando se administró ceftarolina fosamil durante la organogénesis (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Zinforo durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con un antibiótico con el perfil antibacteriano de Zinforo.

Lactancia

Se desconoce si ceftarolina fosamil o ceftarolina se excreta en la leche humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Zinforo tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de ceftarolina fosamil sobre la fertilidad en humanos. Los estudios con ceftarolina fosamil en animales no sugieren efectos perjudiciales en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se pueden producir efectos adversos p.ej. mareo y esto puede tener un efecto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en $\geq 3\%$ de aproximadamente 3.242 pacientes tratados con Zinforo en estudios clínicos fueron diarrea, dolor de cabeza, náuseas y prurito, y generalmente fueron de intensidad leve o moderada. También pueden ocurrir enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) y reacciones graves de hipersensibilidad.

Se observó una mayor incidencia de erupción cutánea en pacientes asiáticos (ver más adelante) y una mayor incidencia de seroconversión de DAGT (ver sección 4.4) en un estudio de pacientes adultos con IPTBc llevado a cabo con Zinforo 600 mg durante 120 minutos cada 8 horas.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización con Zinforo. Las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo con la Clasificación por Órganos y Sistemas y según la frecuencia. Las categorías de frecuencia se obtienen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5 Frecuencia de reacciones adversas según la clasificación por órgano y sistema en ensayos clínicos y experiencia poscomercialización

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Frecuencia no conocida |
|-------------------------------------|----------------|------------|--|-------|------------------------|
| Infecções e infestaciones | | | Colitis por <i>Clostridium difficile</i> (ver sección 4.4) | | |

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Frecuencia no conocida |
|---|-----------------------|--|---|--------------------------------|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Anemia, leucopenia, neutropenia,* trombocitopenia, tiempo de protrombina (PT) prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) prolongado, cociente normalizado internacional (INR) aumentado | Agranulocitosis,* eosinofilia* | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Rash, prurito | Anafilaxis, hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, hinchazón de labio y cara) (ver las secciones 4.3 y 4.4) | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea, mareo | Encefalopatía* ⁺ | | |
| Trastornos vasculares | | Flebitis | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | Neumonía eosinofílica* |
| Trastornos gastrointestinales | | Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | Transaminasas aumentadas | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | | Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, necrólisis epidérmica tóxica (NET)*, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)* (ver sección 4.4) |
| Trastornos renales y urinarios | | | Creatinina en sangre aumentada | | |

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Frecuencia no conocida |
|--|---|--|-----------------|-------|------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | Pirexia, reacciones en el lugar de la perfusión (eritema, flebitis, dolor) | | | |
| Exploraciones complementarias | Test de Coombs Directo Positivo (ver sección 4.4) | | | | |

* Reacción adversa medicamentosa (RAM) identificada después de la comercialización.

⁺ El riesgo de encefalopatía es mayor en pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis de ceftarolina no se ha reducido adecuadamente (ver las secciones 4.2 y 4.9).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de Kounis

Se ha notificado síndrome coronario agudo asociado a una reacción alérgica (síndrome de Kounis) con otros antibióticos betalactámicos.

Rash

Se observó rash de manera frecuente en los estudios conjuntos de Fase III en IPTBc con la administración de Zinforo cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y en el estudio en IPTBc con la administración cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Sin embargo, la frecuencia de rash en el subgrupo de pacientes asiáticos que recibieron Zinforo cada 8 horas fue muy frecuente (18,5%).

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en pacientes pediátricos está basada en los datos de seguridad de 2 ensayos en los cuales 227 pacientes de 2 meses a 17 años de edad con IPTBc o NAC recibieron Zinforo. En general, el perfil de seguridad en estos 227 pacientes fue similar al observado en la población adulta.

Adicionalmente, la evaluación de seguridad en neonatos se basa en los datos de seguridad de 2 ensayos clínicos en los que 34 pacientes (con edades comprendidas desde el nacimiento hasta menos de los 60 días) recibieron Zinforo; 23 de estos pacientes recibieron sólo una dosis de Zinforo. En general, los efectos adversos notificados en estos estudios fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de Zinforo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Datos limitados en pacientes que reciben dosis de Zinforo más altas que las recomendadas muestran reacciones adversas similares a las observadas en pacientes que reciben dichas dosis recomendadas. El tratamiento de la sobredosis debe seguir la práctica clínica estándar.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Ceftarolina se puede eliminar mediante hemodiálisis; a lo largo de un periodo de diálisis de 4 horas, aproximadamente se recupera en el dializado el 74% de una dosis administrada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otras cefalosporinas y penemes, código ATC: J01DI02

La parte activa tras la administración de Zinforo es ceftarolina.

Mecanismo de acción

Ceftarolina es una cefalosporina antibacteriana con actividad *in vitro* frente a bacterias Grampositivas y Gramnegativas. La acción bactericida de ceftarolina es mediada a través de la unión a proteínas de unión de penicilina (PBPs) esenciales. Estudios bioquímicos han mostrado que ceftarolina tiene una alta afinidad por PBP2a de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y a PBP2x de *Streptococcus pneumoniae* no sensible a penicilina (PNSP). En consecuencia, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) de ceftarolina frente a una proporción de estos organismos comprobados entran en el rango sensible (ver sección Resistencia a continuación).

Resistencia

Ceftarolina no es activa frente a cepas de *Enterobacterias* que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de las familias TEM, SHV o CTX-M, serina carbapenemasas (como KPC), metalobetalactamasas clase B, o cefalosporinasas clase C (AmpC). Los microorganismos que expresan estos enzimas y que son por lo tanto resistentes a ceftarolina pueden variar geográficamente y entre hospitales situados en un mismo país. Si ceftarolina se inicia antes de que los resultados de las pruebas de sensibilidad estén disponibles, entonces se debe tener en cuenta la información local sobre el riesgo de encontrar organismos que expresen estos enzimas. La resistencia puede estar también mediada por la impermeabilidad bacteriana o los mecanismos de la bomba de expulsión de fármaco. Uno o más de estos mecanismos pueden coexistir en un mismo aislado bacteriano.

Interacción con otros agentes antibacterianos

Los estudios *in vitro* no han demostrado ningún antagonismo entre ceftarolina en combinación con otros agentes antibacterianos habitualmente empleados (por ejemplo, amikacina, azitromicina, aztreonam, daptomicina, levofloxacino, linezolid, meropenem, tigeciclina, y vancomicina).

Puntos de corte de pruebas de sensibilidad

Los criterios de interpretación de los test de sensibilidad de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) establecidos por el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) para ceftarolina fosamil se pueden consultar en el siguiente sitio web (solo disponible en inglés):

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Como con otros agentes antimicrobianos betalactámicos, se ha mostrado que para ceftarolina el tiempo que la concentración plasmática de ceftarolina está por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo (%T > CMI) es el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia de ceftarolina.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

En estudios clínicos se ha demostrado eficacia frente a los patógenos enumerados en cada indicación que fueron sensibles a ceftarolina *in vitro*.

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Microorganismos Grampositivos

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

Microorganismos Gramnegativos

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

Neumonía adquirida en la comunidad

No se incluyeron casos de NAC debida a SARM en los estudios. Los datos clínicos disponibles no pueden corroborar la eficacia frente a cepas no sensibles a penicilina de *S. pneumoniae*.

Microorganismos Grampositivos

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (sólo cepas sensibles a meticilina)

Microorganismos Gramnegativos

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

Actividad antibacteriana frente a otros patógenos relevantes

No se ha establecido la eficacia clínica frente a los siguientes patógenos, aunque estudios *in vitro* sugieren que serían sensibles a ceftarolina en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

Microorganismos anaerobios

Microorganismos Gram-positivos

- *Peptostreptococcus* spp.

Microorganismos Gram-negativos

- *Fusobacterium* spp.

Datos *in vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a ceftarolina:

- *Chlamydophila* spp.
- *Legionella* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *Proteus* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La C_{max} y el AUC de ceftarolina aumentan aproximadamente en proporción a la dosis dentro del rango de dosis únicas de 50 a 1.000 mg. No se observa una acumulación apreciable de ceftarolina tras múltiples perfusiones intravenosas de 600 mg cada 8 o 12 horas en adultos sanos con $ClCr > 50$ ml/min.

Distribución

La unión a proteína plasmática de ceftarolina es baja (aproximadamente 20%) y ésta no se distribuye en los eritrocitos. La mediana del volumen de distribución de ceftarolina en el estado estacionario en varones adultos sanos, tras una sola dosis intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamil radiomarcada, fue 20,3 L, similar al volumen de fluido extracelular.

Biotransformación

Ceftarolina fosamil (profármaco), se transforma en ceftarolina activa en plasma por los enzimas fosfatasa, y las concentraciones del profármaco son medibles en plasma principalmente durante la perfusión intravenosa. La hidrólisis del anillo betalactámico de ceftarolina tiene lugar para formar el metabolito microbiológicamente inactivo, de anillo abierto, ceftarolina M-1. La proporción del AUC media en plasma de ceftarolina M-1 frente a ceftarolina, tras una sola perfusión intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamil en sujetos sanos es aproximadamente 20-30 %.

En un conjunto de microsomas hepáticos humanos, la conversión metabólica para ceftarolina fue baja, lo que indica que ceftarolina no se metaboliza por los enzimas hepáticos CYP450.

Eliminación

Ceftarolina se elimina principalmente a través de los riñones. El aclaramiento renal de ceftarolina es aproximadamente igual, o ligeramente inferior que la tasa de filtración glomerular en el riñón, y los estudios *in vitro* de transporte indican que la secreción activa no contribuye a la eliminación renal de ceftarolina.

La semivida media de eliminación terminal de ceftarolina en adultos sanos es aproximadamente 2,5 horas.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética de ceftarolina en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que no parece que ceftarolina sufra metabolismo hepático significativo, no se espera que el aclaramiento sistémico de ceftarolina se vea afectado significativamente por una insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el ajuste de 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 ceftarolina fue similar entre sujetos de edad avanzada sanos (≥ 65 años), y sujetos adultos jóvenes sanos (18-45 años). Hubo un aumento del 33% en el $AUC_{0-\infty}$ en los sujetos de edad avanzada que se atribuyó principalmente a los cambios en la función renal asociados a la edad. No se requiere ajuste de dosis para Zinforo en pacientes de edad avanzada con valores de aclaramiento de creatinina por encima de 50 ml/min.

Población pediátrica

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

Pacientes con fibrosis quística

Los pacientes con fibrosis quística se excluyeron de los ensayos clínicos en NAC.

Algunos casos notificados y estudios publicados sugieren la necesidad de una elevada dosis de ceftarolina fosamil en pacientes con fibrosis quística debido a la posibilidad de una alteración en la farmacocinética de ceftarolina que conduce a niveles subterapéuticos. Los resultados de un estudio farmacocinético poblacional, basado en datos agrupados de varios estudios, en general, no mostraron diferencias significativas clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos de ceftarolina en pacientes con fibrosis quística (de 6 años de edad o más). El aclaramiento de ceftarolina fue similar entre los pacientes con fibrosis quística y los pacientes con NAC o IPTBc mientras que el volumen central de ceftarolina fue similar al de los sujetos sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El riñón fue el principal órgano diana de toxicidad, tanto en mono como en rata. Los hallazgos histopatológicos incluyeron deposición de pigmento e inflamación del epitelio tubular. Los cambios renales no fueron reversibles pero se redujeron en cuanto a gravedad tras un periodo de recuperación de 4 semanas.

Se han observado convulsiones a exposiciones relativamente altas durante estudios a dosis única y multidosis tanto en rata como en mono (≥ 7 veces el nivel de C_{\max} de ceftarolina estimado de 600 mg dos veces al día).

Otros hallazgos toxicológicos importantes detectados en la rata y el mono incluyeron cambios histopatológicos en vejiga y bazo.

Toxicología genética

Ceftarolina fosamil y ceftarolina fueron clastogénicas en un ensayo *in vitro* de aberración cromosomal, sin embargo no hubo evidencia de actividad mutagénica en un test de Ames, linfoma de ratón y ensayo de síntesis de ADN no programada. Además, los ensayos micronucleares *in vivo* en rata y ratón fueron negativos. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad.

Toxicología reproductiva

En general, no se observaron efectos adversos en la fertilidad o el desarrollo posnatal en la rata a exposiciones de hasta 5 veces la exposición clínica observada. Cuando se administró ceftarolina durante la organogénesis, se observaron en la rata cambios menores en el peso del feto y retraso en la osificación del hueso interparietal a exposiciones por debajo de las observadas clínicamente. Sin embargo cuando se administró ceftarolina durante el embarazo y lactancia, no hubo efecto en el peso o crecimiento de la cría. La administración de ceftarolina a conejos hembra preñadas resultó en un aumento de la incidencia fetal de angulación del asta del hioides, una variación esquelética común en fetos de conejo, a exposiciones similares a las observadas clínicamente.

Toxicidad juvenil

Una dosis intravenosa en bolo de ceftarolina fosamil a ratas lactantes desde el día posnatal 7 al día 20 fue bien tolerada a exposiciones plasmáticas de aproximadamente el doble de las de los pacientes

pediátricos. Se observaron quistes corticales renales en todos los grupos, incluidos los controles, en PND50. Los quistes afectaron a una pequeña parte de los riñones y se produjeron en ausencia de cambios significativos en la función renal ni en los parámetros urinarios. Por lo tanto, estos hallazgos no fueron considerados como adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Arginina

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Polvo seco: 3 años

Tras la reconstitución:

El vial reconstituido debe diluirse inmediatamente.

Tras la dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un periodo de hasta 12 horas a 2 °C - 8 °C y 6 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y condiciones antes de usar son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio (Tipo 1) de 20 ml cerrado con un tapón de goma (halobutilo) y sello de aluminio con cápsula de apertura fácil.

El medicamento se suministra en envases de 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y el concentrado resultante debe entonces diluirse inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido que está libre de partículas.

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares.

El polvo de Zinforo debe reconstituirse con 20 ml de agua para preparaciones inyectables. La solución resultante debe ser agitada antes de ser transferida a una bolsa o botella para perfusión que contenga cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección, dextrosa 50 mg/ml (5%) solución para inyección, cloruro sódico 4,5 mg/ml y dextrosa 25 mg/ml solución para inyección (0,45% cloruro

sódico y 2,5% dextrosa) o solución Lactato de Ringer. Se puede utilizar una bolsa para perfusión de 250 ml, 100 ml o 50 ml para preparar la perfusión, basándose en el volumen requerido del paciente. El intervalo de tiempo total entre el comienzo de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

Los volúmenes de perfusión para pacientes pediátricos variarán de acuerdo con el peso del niño. La concentración de la solución para perfusión durante la preparación y administración no debe exceder de 12 mg/ml de ceftarolina fosamil.

Cada vial es sólo para un único uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/785/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de agosto de 2012

Fecha de la última renovación: 24 de abril de 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

ACS Dobfar S.p.A.
Nucleo Industriale S. Atto
64100 Teramo
Italia

ACS Dobfar S.p.A.
Via A. Fleming 2
37135 Verona
Italia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7 de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zinforo 600 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
ceftarolina fosamil

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene ceftarolina fosamil monohidrato solvato de acido acético equivalente a 600 mg de ceftarolina fosamil.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Arginina

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Sólo para un único uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Consultar el prospecto para el periodo de validez del producto tras la reconstitución.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/785/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zinforo 600 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
ceftarolina fosamil
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Zinforo 600 mg polvo para concentrado para solución para perfusión ceftarolina fosamil

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zinforo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zinforo
3. Cómo usar Zinforo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zinforo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zinforo y para qué se utiliza

Qué es Zinforo

Zinforo es un medicamento antibiótico que contiene el principio activo ceftarolina fosamil. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antibióticos cefalosporinas".

Para qué se utiliza Zinforo

Zinforo se emplea para tratar niños (desde el nacimiento) y adultos con:

- infecciones de la piel y tejidos por debajo de la piel
- una infección de los pulmones llamada "neumonía"

Cómo actúa Zinforo

Zinforo actúa destruyendo determinadas bacterias que pueden causar infecciones graves.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zinforo

No use Zinforo

- si es alérgico a ceftarolina fosamil o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es alérgico a las cefalosporinas (una clase de antibióticos)
- si ha tenido reacciones alérgicas graves previas a otros antibióticos como penicilina o carbapenem.

No utilice Zinforo si algo de lo anterior es aplicable a usted. Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de usar Zinforo.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Zinforo:

- Si tiene problemas de riñón (su médico puede tener que recetar una dosis más baja)
- Si ha tenido alguna vez ataques (crisis epilépticas o convulsiones)
- Si ha tenido alguna vez alguna reacción alérgica no grave a otros antibióticos como penicilina o carbapenem
- Si ha tenido diarrea grave al tomar antibióticos en el pasado.

Puede contraer otra infección causada por otra bacteria durante o tras el tratamiento con Zinforo.

Puede desarrollar signos y síntomas de reacciones cutáneas graves, incluidos síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos. Busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritos en la sección 4.

Pruebas de laboratorio

Puede desarrollar una respuesta anormal a una prueba de laboratorio (llamada test de Coombs) que detecta ciertos anticuerpos que pueden actuar frente a los glóbulos rojos. Si el nivel de sus glóbulos rojos disminuye, su médico puede comprobar si estos anticuerpos han causado esta disminución de glóbulos rojos.

Si algo de lo anterior es aplicable a usted (o no está seguro), consulte con su médico o enfermero antes de utilizar Zinforo.

Otros medicamentos y Zinforo

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, consulte a su médico antes de utilizar Zinforo. No utilice este medicamento durante el embarazo a menos que su médico se lo haya indicado.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Zinforo puede producir efectos adversos como mareo. Esto puede afectar a su capacidad para conducir o manejar máquinas.

3. Cómo usar Zinforo

Zinforo le será administrado por un médico o enfermero.

Cuánto utilizar

La dosis habitual recomendada para adultos es 600 mg cada 12 horas. Su médico puede incrementar su dosis a 600 mg cada 8 horas para algunas infecciones. La dosis habitual recomendada para niños depende de la edad y el peso del niño y se administra cada 8 o 12 horas. Se administra mediante un goteo en la vena durante 5 a 60 minutos si recibe la dosis habitual o 120 minutos si recibe una dosis mayor.

Un ciclo de tratamiento normalmente dura de 5 a 14 días para infecciones de la piel y de 5 a 7 días para neumonía.

Pacientes con problemas de riñón

Si tiene problemas de riñón su médico puede disminuir su dosis, ya que Zinforo se elimina de su cuerpo a través de los riñones.

Si usa más Zinforo del que debe

Si piensa que puede haberse administrado demasiado Zinforo, avise a su médico o enfermero inmediatamente.

Si no recibió una dosis de Zinforo

Si piensa que no ha recibido una dosis, avise a su médico o enfermero inmediatamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Con este medicamento pueden ocurrir los siguientes efectos adversos:

Avise a su médico inmediatamente si presenta estos síntomas, ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Reacciones cutáneas graves (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
 - Parches de piel enrojecida no elevadas en el torax, con forma de diana o circular y a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y los ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas pseudogripales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
 - Erupción cutánea generalizada, temperatura corporal elevada y aumento de tamaño de los nódulos linfáticos (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).
- Hinchazón repentina de los labios, cara, garganta o lengua; una erupción grave; y problemas para tragar o respirar. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica grave (anafilaxis) y pueden ser una amenaza para la vida.
- Diarrea que llega a ser grave o no cesa, o heces que contienen sangre o moco durante o tras interrumpir el tratamiento con Zinforo. En esta situación, no debe tomar medicamentos que detengan o enlentezcan el movimiento intestinal.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Cambios en una prueba de sangre llamada “test de Coombs” observados frecuentemente en pacientes que reciben este tipo de antibiótico. Esta prueba detecta ciertos anticuerpos que pueden actuar frente a sus glóbulos rojos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Sentirse mareado
- Picor, erupción cutánea
- Diarrea, dolor de estómago
- Náuseas o vómitos
- Mayor producción de enzimas por su hígado (detectado en análisis de sangre)
- Dolor e irritación de las venas
- Enrojecimiento, dolor o hinchazón en el lugar de la inyección.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Anemia
- Erupción palpable con picor (urticaria)
- Un aumento en el nivel de la creatinina en la sangre. La creatinina indica cómo están funcionando sus riñones
- Sangrado o hematoma mayor de lo habitual. Esto puede ser debido a que el nivel de plaquetas en sangre haya disminuido
- Cambios en pruebas que determinan cómo coagula su sangre
- Un descenso en el número total de glóbulos blancos, o cierto tipo de glóbulos blancos en la sangre (leucopenia y neutropenia).
- Cambios en su estado mental, como confusión, nivel reducido de conciencia, movimientos anormales o ataques (encefalopatía): estos se han producido en personas cuando la dosis que se les ha administrado es demasiado alta, especialmente en personas con problemas de riñón.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Un descenso significativo en el número de ciertos glóbulos blancos de la sangre (agranulocitosis). Puede que le de fiebre, que tenga síntomas parecidos a la gripe, dolor de garganta o alguna otra infección que podría ser grave.
- Un aumento en el número de ciertas células blancas de la sangre (eosinofilia).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Un tipo de enfermedad pulmonar donde los eosinófilos (un tipo de glóbulo blanco) aparecen en los pulmones en mayor número (neumonía eosinofílica).

Dolor repentino en el pecho, que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave, que se ha observado con otros medicamentos del mismo tipo llamada síndrome de Kounis. Si esto sucede, consulte a un médico o enfermero inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zinforo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. El hospital eliminará todos los materiales de desecho de forma segura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional**Composición de Zinforo**

- Cada vial contiene 600 mg de ceftarolina fosamil.
- El otro componente es arginina.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zinforo es un polvo de color blanco-amarillento pálido a amarillo claro para concentrado para solución para perfusión en un vial. Está disponible en envases que contienen 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

Responsable de la fabricación

ACS Dobfar S.p.A.
Nucleo Industriale S. Atto

64100 Teramo
Italia

ACS Dobfar S.p.A.
Via A. Fleming 2
37135 Verona
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:

Importante: Consultar la ficha técnica antes de prescribir.

Se debe emplear una técnica aséptica para preparar la solución de perfusión. El contenido del vial de Zinforo debe reconstituirse con 20 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación, se resumen las instrucciones para la reconstitución del vial de Zinforo:

| Concentración de la dosis (mg) | Volumen de diluyente a añadir (ml) | Concentración aproximada de ceftarolina (mg/ml) | Cantidad a retirar |
|--------------------------------|------------------------------------|---|--------------------|
| 600 | 20 | 30 | Total del volumen |

La solución reconstituida debe ser diluida de forma adicional para dar lugar a la solución para perfusión de Zinforo. Se puede utilizar una bolsa para perfusión de 250 ml, 100 ml o 50 ml para preparar la perfusión, basándose en el volumen requerido del paciente. Los diluyentes apropiados para la perfusión incluyen: cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección, dextrosa 50 mg/ml (5%) solución para inyección, cloruro sódico 4,5 mg/ml y dextrosa 25 mg/ml solución para inyección (0,45% cloruro sódico y 2,5% dextrosa) o solución Lactato de Ringer. La solución resultante debe administrarse según la dosis seleccionada durante 5 a 60 minutos para la dosis estándar o 120 minutos para la dosis alta en los volúmenes de perfusión de 50 ml, 100 ml o 250 ml.

Los volúmenes de perfusión para pacientes pediátricos variarán de acuerdo con el peso del niño. La concentración de la solución para perfusión durante la preparación y administración no debe exceder de 12 mg/ml de ceftarolina fosamil.

El tiempo de reconstitución es de menos de 2 minutos. Mezclar lentamente para reconstituir y comprobar para ver que el contenido se ha disuelto completamente. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en cuanto a partículas antes de la administración.

El color de las soluciones para perfusión de Zinforo varía de transparente, amarillo claro a oscuro dependiendo de la concentración y condiciones de conservación. Está libre de partículas. Cuando se conserva según lo recomendado, la potencia del producto no se ve afectada.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un periodo de hasta 12 horas a 2 - 8 °C y 6 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y condiciones antes de usar son responsabilidad del usuario.

No se ha establecido la compatibilidad de Zinforo con otros medicamentos. Zinforo no debe mezclarse o añadirse físicamente a soluciones que contengan otros fármacos.

Cada vial es sólo para un único uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ceftarolina fosamil, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos sobre reacciones adversas cutáneas graves (RACG) disponibles en publicaciones y en notificaciones espontáneas, en algunos casos con una relación temporal cercana y una prueba de retirada positiva, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre ceftarolina fosamil y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) es, al menos, una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen ceftarolina fosamil debe corregirse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ceftarolina fosamil, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ceftarolina fosamil no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.