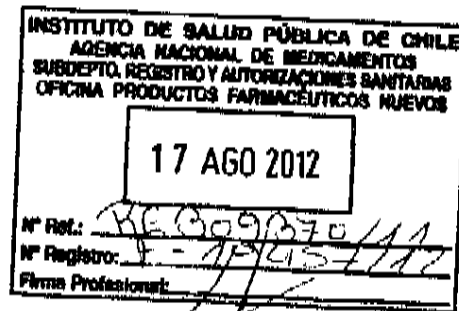


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg**

Zinforo™ (ceftarolina fosamilo) IV, 600 mg
 Información básica sobre el producto
 Fecha: noviembre de 2010

AstraZeneca 

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zinforo™ (ceftarolina fosamilo), polvo para concentrado para solución de infusión IV, 600 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Véase la lista de excipientes en el apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución de infusión.

Polvo de color blanco-amarillento pálido a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Zinforo está indicado en adultos (desde los 18 años de edad) para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas de microorganismos sensibles, ~~y como tratamiento empírico previo a la identificación de los microorganismos patógenos.~~

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando
- Neumonía adquirida en la comunidad

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg**

Zinforo™ (ceftarolina fosamilo) IV, 600 mg
 Información básica sobre el producto
 Fecha: noviembre de 2010

4.2 Posología y forma de administración

En pacientes mayores de 18 años, la dosis recomendada de Zinforo es de 600 mg cada 12 horas, administrada por infusión intravenosa durante 60 minutos. La duración del tratamiento dependerá del tipo de infección tratada, de su gravedad y de la respuesta clínica del paciente.

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

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (minutos)	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano
Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB)	600 mg	Cada 12 horas	60	5-14 días
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	600 mg	Cada 12 horas	60	5-7 días

Poblaciones especiales**Pacientes con insuficiencia renal**

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

Depuración estimada de creatinina (ml/min)	Posología recomendada
De > 30 a ≤ 50	400 mg por vía intravenosa (durante 60 minutos) cada 12 horas
≤ 30 y nefropatía terminal incluyendo hemodiálisis	La información disponible es insuficiente y no permite recomendar un ajuste específico de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal, incluidos los sometidos a hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Traducción de: INF 000-061-812 3 0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg**

Zinforo™ (ceftarolima fosamil) IV, 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

Pacientes pediátricos

No se han establecido la inocuidad y la eficacia de Zinforo en pacientes pediátricos (véase el apartado 5.2).

Reconstitución y compatibilidad

Véase el apartado 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.

Hipersensibilidad a algún otro tipo de antibacterianos betalactámicos (p.ej. penicilinas o carbapenemos).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**Reacciones de hipersensibilidad**

Como con todos los antibacterianos betalactámicos, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves que ocasionalmente son mortales (véanse los apartados 4.3 y 4.8).

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros antibacterianos betalactámicos también podrían mostrar hipersensibilidad a la ceftarolina. Antes de iniciar el tratamiento con Zinforo debe interrogarse claramente al paciente para determinar si ha sufrido previamente reacciones de hipersensibilidad a antibacterianos betalactámicos.

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

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Con casi todos los antibacterianos (incluido Zinforo) se han notificado casos de colitis y colitis pseudomembranosa, cuya intensidad puede ser desde leve hasta potencialmente mortal. En consecuencia, es importante tener en cuenta este diagnóstico si los pacientes presentan diarrea durante o después de la administración de la ceftarolina fosamil (véase el apartado 4.8). En estos casos puede ser conveniente suspender el tratamiento con Zinforo, tomar medidas de apoyo y administrar un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*.

Traducción de: INF.000-061-812.3.0

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF309370/11

Reg. ISP N° F-19457/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg

Zinforo™ (ceftarolina fosamilo) IV, 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

Pacientes con trastornos convulsivos pre-existentes

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

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

Durante el tratamiento con cefalosporinas puede resultar positiva la prueba de antiglobulina directa. La incidencia de seroconversión en los pacientes tratados con la ceftarolina fue del 10.7% en los estudios combinados de Fase 3. No se observaron signos de hemólisis en ninguno de los pacientes tratados con la ceftarolina que tuvieron una prueba positiva de antiglobulina directa.

Una prueba de antiglobulina directa positiva puede alterar los resultados de las pruebas cruzadas.

Pacientes con insuficiencia renal

Es limitada la experiencia adquirida en estudios clínicos sobre el uso de la ceftarolina en pacientes con insuficiencia renal grave y nefropatía terminal. En consecuencia, no se recomienda el uso de Zinforo en esta población de pacientes (véase el apartado 5.2).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se prevé un bajo potencial de interacciones entre la ceftarolina y los medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 dado que, *in vitro*, la ceftarolina no inhibe las formas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4, y no induce las formas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4/5. Dado que la ceftarolina no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450 *in vitro*, la coadministración de inductores o inhibidores de tales enzimas probablemente no 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg**

Zinforo™ (ceftarolina fosamilo) IV, 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

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, OCT1, OCT3 y OAT2; en consecuencia, no se prevén interacciones farmacológicas con medicamentos que inhiben la secreción renal activa (p.ej. el probenecid) ni con fármacos que son sustratos de estos transportadores.

4.6 Embarazo y lactancia**Embarazo**

No se dispone de datos clínicos sobre los efectos de la ceftarolina durante el embarazo. Los estudios en animales con la ceftarolina fosamilo no revelaron efectos nocivos en la fecundidad, la gestación, el parto o el desarrollo posnatal (véase el apartado 5.3). 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.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Zinforo en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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

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

Traducción de: INF 000-061-812.3.0

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg

ZinforoTM (cefazolina fosamil) IV, 600 mg
 Información básica sobre el producto
 Fecha: noviembre de 2010

la cefazolina consistieron en diarrea, cefalea, náuseas y prurito, y fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg**

Zinforo[™] (ceftarolina fosamilo) IV, 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

4.9 Sobredosis

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

La ceftarolina puede eliminarse parcialmente mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas****Mecanismo de acción**

La ceftarolina es una cefalosporina eficaz *in vitro* contra bacterias grampositivas y gramnegativas. La ceftarolina ejerce su efecto bactericida mediante la inhibición de la biosíntesis de la pared celular, uniéndose a las principales proteínas fijadoras de penicilinas (PBP). La ceftarolina tiene un efecto bactericida contra *Staphylococcus aureus* por su gran afinidad de unión a la PBP2a y contra *Streptococcus pneumoniae* por su gran afinidad de unión a la PBP2x.

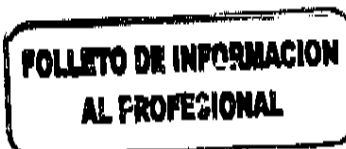
Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia

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

Mecanismos de resistencia

La ceftarolina es eficaz contra bacterias que producen betalactamasas de clase A como TEM-1, TEM-2 o SHV-1; sin embargo, es ineficaz contra bacterias gramnegativas 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).

Traducción de: INF 000-061-812.3.0



Ref.: RF309370/11

Reg. ISP N° F-19457/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg

Zinforo™ (ceftarolina fosamilo) IV, 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

Resistencia cruzada

Si bien puede producirse una resistencia cruzada, algunas cepas resistentes a otras cefalosporinas pueden ser sensibles a la cefarolina.

Interacción con otros antimicrobianos

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

Sensibilidad

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

La sensibilidad a la cefarolina 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.

Microorganismos grampositivos

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

Microorganismos gramnegativos

~~*Citrobacter koseri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*.~~

Microorganismos anaerobios grampositivos

~~*Propionibacterium acnes*, especies del género *Fusobacterium*, especies del género *Peptostreptococcus*.~~

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero su significancia clínica es desconocida. Cefaroline exhibe *in vitro* CIM de 1 mcg/mL o menos contra la mayoría (≥ 90%) de los aislamientos de las siguientes bacterias; sin embargo, la seguridad y la eficacia de Teflaro en el tratamiento de infecciones clínicas debido a las siguientes bacterias no se ha establecido en ensayos clínicos controlados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg

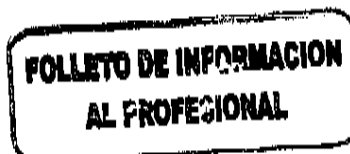
Zinforo[®] (ceftriaxona fosfato) IV, 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

Microorganismos grampositivos***Streptococcus dysgalactiae*****Microorganismos gramnegativos*****Citrobacter koseri******Citrobacter freundii******Enterobacter cloacae******Enterobacter aerogenes******Moraxella catarrhalis******Morganella morganii******Proteus mirabilis******Haemophilus parainfluenzae*****Eficacia y seguridad clínicas****Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando**

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

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

Traducción de: INF.000-061-812.3.0



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg

ZinforoTM (cefturohna fosamilo) IV, 600 mg
 Información básica sobre el producto
 Fecha: noviembre de 2010

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

	Zinforo n/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N(%)	Diferencia entre los tratamientos (IC bilateral del 95%)
Estudio 1			
Población CE	288/316 (91.1)	280/300 (93.3)	-7.2 (-6.6,2.1)
Población ITM	304/351 (86.6)	297/347 (85.6)	1.0 (-4.2,6.2)
Estudio 2			
Población CE	271/294 (92.2)	269/292 (92.1)	0.1 (-4.4,4.5)
Población ITM	291/342 (85.1)	289/338 (85.5)	-0.4 (-5.8,5.0)

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

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

	Zinforo N/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N(%)
Microorganismos grampositivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93.1)	336/356 (94.4)
<i>S. aureus</i> sensible a la meticilina	212/228 (93.0)	225/238 (94.5)
<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina	142/152 (93.4)	115/122 (94.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	56/56 (100.0)	56/58 (96.6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21/22 (95.5)	18/18 (100.0)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	13/13 (100.0)	15/16 (93.8)
<i>Streptococcus anginosus</i>*	13/13 (92.3)	15/16 (93.8)
Microorganismos 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)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg

Zinforo™ (ceftriaxona fosamil) IV, 600 mg
 Información básica sobre el producto
 Fecha: noviembre de 2010

	Zinforo N/N (%)	Vancomicina/Aztreonam n/N(%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10/12 (83.3)	6/6 (100.0)

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

Neumonía adquirida en la comunidad

Un total de 1240 adultos con un diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) participaron en dos estudios multinacionales, multicéntricos y con un diseño aleatorizado y doble ciego, que compararon a Zinforo (600 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 12 horas) con la ceftriaxona (1 g de ceftriaxona por vía intravenosa durante 30 minutos cada 24 horas). Los estudios fueron idénticos salvo por un aspecto: en el estudio 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 estudio 2 no se administró ningún tratamiento complementario. En los estudios participaron pacientes cuya radiografía torácica mostraba la presencia de infiltrados pulmonares nuevos o progresivos, con signos y síntomas clínicos compatibles con una NAC, y que requerían hospitalización y un tratamiento por vía intravenosa. La duración del tratamiento fue de 5 a 7 días. La población por intención de tratar modificada (ITM) incluyó a todos los pacientes que recibieron cualquier cantidad del medicamento en investigación de acuerdo con el tratamiento asignado durante la aleatorización, y que pertenecían a la clase de riesgo III o IV del sistema PORT. La población con datos clínicos evaluables (CE) incluyó a los pacientes de la población ITM con un cumplimiento suficiente del protocolo.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg

Zinforo™ (ceftarolina fosamil) IV, 600 mg
 Información básica sobre el producto
 Fecha: noviembre de 2010

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

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

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

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

	Zinforo n/N (%)	Ceftriaxona n/N(%)
<u>Microorganismos grampositivos</u>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	54/63 (85.7)	41/59 (69.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	18/25 (72.0)	15/27 (55.6)
<i>S. aureus</i> sensible a la meticilina (solamente)	18/25 (72.0)	14/25 (56.0)
<u>Microorganismos gramnegativos</u>		
<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)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La C_{max} y el ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de la ceftarolina aumentan de manera aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg**

ZinforoTM (ceftarolina fosamilo) IV, 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

terapéutico de 50 a 1000 mg. No es apreciable la acumulación de la ceftarolina después de infusiones intravenosas repetidas de 600 mg administradas durante 60 minutos cada 12 horas durante un periodo de hasta 14 días en adultos sanos con función renal normal.

Distribución

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

Metabolismo

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

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

Traducción de: INF.000-061-812.3.0

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Página 13 de 17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg

Zinforo™ (ceftriaxona fosamil) IV, 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal moderada ($DEP_{Cr} > 30$ a 50 ml/min).

La información disponible es insuficiente y no permite incluir recomendaciones específicas sobre el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave ($DEP_{Cr} \leq 30$ ml/min) o nefropatía terminal, incluidos los sometidos a hemodiálisis

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética de la ceftriaxona en pacientes con insuficiencia hepática. En vista de que la ceftriaxona no parece ser objeto de un metabolismo hepático significativo, se prevé que la insuficiencia hepática no afectará de manera importante su depuración sistémica; en consecuencia, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

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

Sexo

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

Raza

La raza se incluyó entre las covariables de un análisis farmacocinético poblacional de los datos derivados de estudios clínicos. No se observaron diferencias significativas en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg**

ZinforoTM (ceftarolina fosamilo) IV, 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

farmacocinética de la ceftarolina entre los pacientes de raza blanca, hispana, negra y otras. No es necesario ajustar la dosis en función de la raza.

5.3 Datos sobre toxicidad preclínica

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

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

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

Toxicología genética

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

Toxicidad durante la reproducción

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

L-arginina.

Traducción de: INF 000 061-8(2.3.0)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF309370/11

Reg. ISP N° F-19457/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg

Zinforo[®] (ceftriaxona fosamil) IV 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Plazo de caducidad

2 años.

Después de la reconstitución:

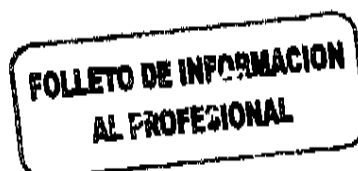
El polvo Zinforo para concentrado para solución de infusión debe reconstituirse con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Una vez efectuada la reconstitución, el frasco debe utilizarse inmediatamente. El tiempo total entre el inicio de la reconstitución y el final de la preparación de la solución para infusión intravenosa no debe superar 30 minutos.

Después de la dilución:

El contenido del frasco debe trasvasarse a una bolsa o frasco de infusión para su dilución. Se ha demostrado que es compatible con 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) o solución Ringer lactada. La solución de Zinforo puede administrarse utilizando una bolsa o frasco para infusión intravenosa de 50 ml, 100 ml o 250 ml.

Una vez que la solución intravenosa se ha preparado en la bolsa o frasco para infusión intravenosa, debe administrarse en las 6 horas siguientes. Los datos de estabilidad durante el uso han demostrado que la solución es estable durante un periodo de 24 horas conservándola en un refrigerador (**entre 2° y 8° C**). Una vez extraído del refrigerador, el producto diluido debe usarse en un plazo de 6 horas a temperatura ambiente.

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZINFORO POLVO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 600 mg**

ZinforoTM (ceftriaxona fosamilo) IV, 600 mg
Información básica sobre el producto
Fecha: noviembre de 2010

6.4 Precauciones especiales de conservación

Consérvese a menos de 25°C.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El medicamento se presenta en envases de ~~10~~ X frascos.

Polvo en un frasco de vidrio (tipo 1) cerrado con un tapón de goma (halobutilica) y sellado con una cápsula de aluminio con tapa desprendible.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y desecho

El polvo debe reconstituirse y el concentrado resultante debe diluirse inmediatamente antes de su uso.

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

El polvo Zinforo para concentrado para solución de infusión debe reconstituirse con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. La solución resultante debe agitarse antes de trasvasarse a una bolsa o frasco para infusión intravenosa que contenga una de las siguientes soluciones: 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) o solución Ringer lactada.

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

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

Cada frasco es exclusivamente para una sola aplicación.

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

Traducción de: INF 000-061-812.3.0

