



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9196

BUENOS AIRES, 02 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008888-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZINFORO / CEFTAROLINA FOSAMIL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, CEFTAROLINA FOSAMIL 600 mg, aprobada por Certificado N° 57.258.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

742 |



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9196

Que a fojas 126 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZINFORO / CEFTAROLINA FOSAMIL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, CEFTAROLINA FOSAMIL 600 mg, aprobada por Certificado N° 57.258 y Disposición N° 5827/13, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 23 a 58, para los prospectos, para las fojas 59 a 73, para la información para el paciente y de fojas 74 a 79, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5827/13 los prospectos autorizados por las fojas 23 a 34, la información para el paciente autorizada por las fojas 59 a 63 y los rótulos



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9 196

autorizados por las fojas 74 y 77, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.258 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008888-15-1

DISPOSICIÓN N° **9 196**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

JUK



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9.196** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.258 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZINFORO / CEFTAROLINA FOSAMIL,
Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, CEFTAROLINA FOSAMIL 600 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5827/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003497-13-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5827/13.	Prospectos de fs. 23 a 58, corresponde desglosar de fs. 23 a 34. Rótulos de fs. 74 a 79, corresponde desglosar fs. 74 y 77. Información para el paciente de fs. 59 a 73, corresponde desglosar de fs. 59 a 63.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
57.258 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **02 NOV. 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-008888-15-1

DISPOSICIÓN N° **9 1 9 6**

Jfs

Ing **ROGELIO LOPEZ**
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

742 ↓

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZINFORO®

CEFTAROLINA FOSAMIL 600 mg

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. Ver *Posibles efectos adversos*.

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. Cómo conservar 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 cefalosporínicos".

Para qué se utiliza ZINFORO®

ZINFORO® se emplea para tratar 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 la ceftarolina fosamil o a cualquiera de los demás componentes de ZINFORO® (incluidos en la sección 6 *Contenido del envase e Información adicional*).
- es alérgico a los antibióticos cefalosporínicos.
- 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 antes de usar ZINFORO®.

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico antes de empezar a usar su medicamento si:

- tiene problemas de riñón (su médico puede tener que recetar una dosis más baja)
- alguna vez ha tenido ataques (convulsiones).
- alguna vez ha tenido alguna reacción alérgica no grave a otros antibióticos como penicilina o carbapenem
- 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®.

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

Niños y adolescentes:

ZINFORO® no debe utilizarse en niños y adolescentes ya que no existen datos suficientes en estas poblaciones.

Otros medicamentos y ZINFORO®:

Informe a su médico o si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los adquiridos sin receta y plantas medicinales.

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 en período de lactancia o planea estarlo, consulte a su médico antes de utilizar ZINFORO®. Su médico puede pedirle que interrumpa la lactancia durante el tratamiento con ZINFORO®.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento si está embarazada o en período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas:

ZINFORO® puede producir efectos adversos como mareo. Esto puede afectar su capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo usar ZINFORO®

ZINFORO® le será administrado por un médico.

Cuánto utilizar:

La dosis habitual para adultos es 600 mg cada 12 horas. Se administra mediante goteo en la vena durante 60 minutos.

GEL ID: [INF.000-142-907]



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Página 2 de 5





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 renales:

Si tiene problemas renales 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 habersele administrado demasiado ZINFORO®, avise a su médico de inmediato.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse de inmediato con el CIAT. Hospital de Clínicas – Av. Italia s/n Tel:1722.

Si omitió una dosis de ZINFORO®:

Si piensa que omitió una dosis, avise a su médico de inmediato.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- 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 poner en riesgo la vida.
- Diarrea que llega a ser grave o no cesa, o heces que contienen sangre o moco durante o tras el tratamiento con ZINFORO®. En esta situación, no debe tomar medicamentos que detengan o enlentezcan el movimiento intestinal.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- 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 (afectan hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Sentirse mareado
- Picazón, erupción cutánea
- Diarrea, dolor de estómago
- Náuseas y/o vómitos

GEL ID: [INF.000-142-907]

CLAUDIA BRUNO MAGMASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

- Mayor producción de enzimas por su hígado (detectado en análisis de sangre)
- Dolor e irritación de la venas
- Enrojecimiento, dolor o hinchazón en el sitio donde se aplicó la inyección.

Poco frecuentes (afectan hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Anemia
- Erupción palpable con picazón (urticaria)
- Un aumento en el nivel de creatinina en 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 de los glóbulos blancos de su sangre (leucopenia y neutropenia).

Si alguno de los efectos adversos es grave o si presenta algún efecto adverso que no se menciona en este prospecto, por favor informe a su médico.

5. Cómo conservar ZINFORO®

- Mantener este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.
- No utilice **ZINFORO®** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura doméstica. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZINFORO®

- Cada frasco ampolla 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 frasco ampolla. Está disponible en envases de 10 frascos ampolla.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

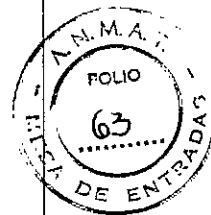
ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

GEL ID: [INF.000-142-907]


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



9 1 9 6



Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

ZINFORO® se encuentra bajo Plan de Gestión de Riesgo.

País de procedencia: Italia

Elaborado en: ACS DOBFAR S.P.A.- V. Le Addetta 4/12 – 20067 Tribiano – Milan - Italia.

Acondicionado en: FACTA FARMACEUTICI S.P.A. - Nucleo Industriale S. Atto (loc. S.Nicolo' A Tordino) – 64020 Teramo – Italia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.258. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Importado, representado y distribuido en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.**, - Yaguarón 1407, of. 1205, Montevideo. Tel: +598 2 901 8900. Fax: +598 2 902 3689. N° Registro: 43.900. Venta bajo receta profesional. Polvo para solución inyectable. Directora Técnica: Q.F. Cecilia Rico.

ZINFORO® es marca registrada del grupo de compañías de AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°:

GEL ID: [INF.000-142-907]

CLAUDIA BRUNO MAGNASOLI
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Página 5 de 5

PROYECTO DE PROSPECTO

ZINFORO®
CEFTAROLINA FOSAMIL 600 mg

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Venta Bajo Receta Archivada

Industria italiana

"Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Ceftarolina fosamil 600 mg. Excipientes: L-arginina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: JO1DI02

Antibacterianos para uso sistémico, otras cefalosporinas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ZINFORO® está indicado en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver Advertencias y precauciones y Propiedades farmacodinámicas):

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

La parte activa tras la administración de ZINFORO® es ceftarolina.

Mecanismo de acción:

Estudios *in vitro* han mostrado que ceftarolina es bactericida y capaz de inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Streptococcus pneumoniae* no sensible a penicilina (PNSP) debido a su afinidad por las proteínas de unión a penicilina (PBPs) alteradas halladas en estos organismos. En consecuencia, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de ceftarolina frente a una proporción de estos organismos comprobados entran en el rango sensible.

Resistencia:

Ceftarolina no es activa frente a cepas de *Enterobacteriaceae* 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 estas 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 estas enzimas. La resistencia puede estar también mediada por la impermeabilidad bacteriana o los mecanismos de la bomba de expulsión de fármacos. Uno o más de estos mecanismos pueden coexistir en un mismo aislamiento 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, levofloxacina, linezolid, meropenem, tigeciclina, y vancomicina).

Puntos de corte de pruebas de sensibilidad:

A continuación se presentan los puntos de corte para la determinación de la sensibilidad según el "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST).

Organismos	Puntos de corte CIM (mg/l)	
	Sensible (≤S)	Resistente (R>)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> Grupos A, B, C, G	Nota ¹	Nota ¹
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5	0,5
Puntos de corte no asociados a especies ²	0,5	0,5

Notas:

1. Sensibilidad deducida de la sensibilidad a bencilpenicilina.
2. Basados en el objetivo PK/PD para organismos Gram-negativos.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD):

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 (CIM) del microorganismo (%T > CMI) es el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia de ceftarolina.

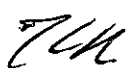
Eficacia clínica frente a patógenos específicos:

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 Gram-positivos

- *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 Gram-negativos

- *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 Gram-positivos

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

Microorganismos Gram-negativos

- *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

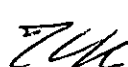
- *Fusobacterium* spp.

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

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

Propiedades farmacocinéticas:

La $C_{máx}$ 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 infusiones intravenosas 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 unión a proteínas plasmáticas 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 las enzimas fosfatasa, y las concentraciones del profármaco son medibles en plasma principalmente durante la infusión 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 las enzimas hepáticas CYP450.

Eliminación:

Ceftarolina se elimina principalmente a través de los riñones. El clearance 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 vida 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 pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (CrCL ≥ 15 a ≤ 50 ml/min) y ESRD, incluyendo pacientes sometidos a hemodiálisis (ver *Posología y Modo de administración*).

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 clearance 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 (≥ 65 años):

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-∞} en los sujetos de edad avanzada que se atribuyó principalmente a los cambios en la

744

función renal asociados a la edad. No se requiere ajuste de dosis para ceftarolina en pacientes de edad avanzada con valores de clearance de creatinina por encima de 50 ml/min.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ceftarolina en niños menores de 18 años.

Sexo:

La farmacocinética de ceftarolina fue similar entre varones y mujeres. No se requiere ajuste de dosis en función del sexo.

Datos pre-clínicos de 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 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 postnatal 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

Para el tratamiento de IPTBc y NAC, la dosis recomendada es 600 mg administrados cada 12 horas mediante perfusión intravenosa, a lo largo de 60 minutos, en pacientes de 18 años



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

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con valores de clearance de creatinina > 50 ml/min (ver Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal:

La dosis debe ser ajustada cuando el clearance de creatinina (CrCL) sea ≤ 50 ml/min, tal como se muestra a continuación (ver Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

Clearance de creatinina ^a (ml/min)	Régimen de dosis	Frecuencia
>30 a ≤ 50	400 mg por vía intravenosa (durante 60 minutos)	Cada 12 horas
≥15 a ≤ 30	300 mg por vía intravenosa (durante 60 minutos)	Cada 12 horas
Enfermedad renal en la etapa terminal (ESRD), incluyendo hemodiálisis ^b	200 mg por vía intravenosa (durante 60 minutos)	Cada 12 horas

^a calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault

^b ceftarolina es hemodializable; por lo que **ZINFORO**[®] debe ser administrado los días de hemodiálisis, después de la correspondiente sesión.

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de **ZINFORO**[®] en niños menores de 18 años. No se dispone de datos (ver Propiedades farmacocinéticas).

Modo de administración:

ZINFORO[®] se administra mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos para todos los volúmenes de perfusión (50 ml, 100 ml o 250 ml) (ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

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.

Cada frasco ampolla 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.

Periodo de validez:

Tras la reconstitución:

El vial reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

Tras la dilución:

Una vez se ha preparado la solución intravenosa con diluyentes incluidos en *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* debe administrarse dentro de las 6 horas siguientes a su preparación. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un periodo de hasta 24 horas a 2-8°C. Una vez retirado de la refrigeración a temperatura ambiente, el producto diluido debe utilizarse en un plazo de 6 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y condiciones antes de usar son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a una temperatura entre 2 a 8°C, a menos que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad:

Son posibles reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (ver Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Los pacientes que presentan antecedentes de hipersensibilidad a cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos pueden ser también hipersensibles a ceftarolina fosamil. **ZINFORO®** está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cefalosporinas. Además, está contraindicado en pacientes con antecedentes de una hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de betalactámico (ver Contraindicaciones). **ZINFORO®** debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de cualquier otro tipo de reacción de hipersensibilidad a penicilinas o carbapenems. Si tiene lugar una reacción alérgica grave durante el tratamiento con **ZINFORO®**, se debe interrumpir el medicamento y tomar medidas adecuadas.

Diarrea asociada a Clostridium difficile:

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 Reacciones adversas). 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_{máx} de ceftarolina en humanos (ver Datos pre-clínicos de seguridad). La experiencia de estudios clínicos con ceftarolina fosamil en pacientes con enfermedad epiléptica preexistente es muy limitada. Por lo tanto, ZINFORO® debe emplearse 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 10,7% en el conjunto de los estudios pivotaes. 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, 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, absceso perirrectal 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.

INTERACCIONES 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 sería de esperar interacciones de ceftarolina con medicamentos que son sustratos o inhibidores (por ejemplo probenecid) de estos transportadores.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No existen datos, o 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 Datos pre-clínicos de seguridad).

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. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con ZINFORO®, teniendo en cuenta el beneficio del tratamiento para la mujer.

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 Datos pre-clínicos de seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

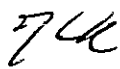
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede tener lugar mareo y esto puede tener un efecto en la conducción y el uso de máquinas (ver Reacciones adversas).

Incompatibilidades:

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:



En cuatro ensayos clínicos pivotaes, 1.305 pacientes adultos fueron tratados con ZINFORO® (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas).

Las reacciones adversas más frecuentes ocurridas en ≥ 3% de los pacientes tratados con ZINFORO® fueron diarrea, cefalea, náuseas, y prurito, y fueron generalmente leves o moderadas en cuanto a gravedad.

Además, un estudio en Asia de 381 pacientes adultos con NAC tratados con ZINFORO® (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) demostró que el perfil de seguridad de ZINFORO® en estos pacientes era similar al observado en el conjunto de los estudios fase 3 en IPTBc y NAC.

Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante los ensayos clínicos con ZINFORO®. Las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y según la frecuencia. Las categorías de frecuencia se obtienen de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000).

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas según la clasificación por órgano y sistema:

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones			Colitis por <i>Clostridium difficile</i> (ver Advertencias y precauciones)
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
Trastornos del sistema inmunológico		Rash, prurito	Anafilaxis (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones), hipersensibilidad (por ejemplo urticaria, hinchazón de labio y cara) (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo	
Trastornos vasculares		Flebitis	

766

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Transaminasas aumentadas	
Trastornos renales y Urinarios			Creatinina en sangre aumentada
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 Advertencias y precauciones)		

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.

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.

Podría tener lugar una sobredosificación relativa en pacientes con insuficiencia renal moderada. El tratamiento de la sobredosis debe seguir la práctica clínica estándar.

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

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

PRESENTACIONES Envases conteniendo 10 frascos ampolla.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. PROTEGER DE LA LUZ.

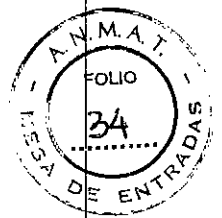
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ZINFORO® se encuentra bajo Plan de Gestión de Riesgo.



AstraZeneca 

9 19 6



País de procedencia: Italia

Elaborado en: ACS DOBFAR S.P.A.- V. Le Addetta 4/12 – 20067 Tribiano – Milan - Italia.

Acondicionado en: FACTA FARMACEUTICI S.P.A. - Nucleo Industriale S. Atto (loc. S.Nicolo´ A Tordino) – 64020 Teramo – Italia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.258. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Importado, representado y distribuido en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.**, - Yaguarón 1407, of. 1205, Montevideo. Tel: +598 2 901 8900. Fax: +598 2 902 3689. N° Registro: 43.900. Venta bajo receta profesional. Polvo para solución inyectable. Directora Técnica: Q.F. Cecilia Rico.

ZINFORO® es marca registrada del grupo de compañías de AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°:

GEL ID: [INF.000-138-674]

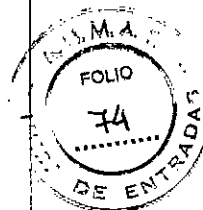
JUK

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Página 12 de 12

AstraZeneca 

9 19 6



PROYECTO DE ESTUCHE

**ZINFORO®
CEFTAROLINA FOSAMIL 600 mg**

Polvo para concentrado para solución para perfusión
Vía intravenosa

AstraZeneca 

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana
10 frascos ampolla

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla contiene: Ceftarolina fosamil 600 mg. Excipientes: L-arginina.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO:

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

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. PROTEGER DE LA LUZ.

LEER EL PROSPECTO PARA EL PERÍODO DE VALIDEZ DEL PRODUCTO RECONSTITUIDO.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

País de procedencia: Italia

Elaborado en: ACS DOBFAR S.P.A.- V. Le Addetta 4/12 – 20067 Tribiano – Milan - Italia.
Acondicionado en: FACTA FARMACEUTICI S.P.A. - Nucleo Industriale S. Atto (loc. S.Nicolo' A Tordino) – 64020 Teramo – Italia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.258. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Importado, representado y distribuido en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.**, - Yaguarón 1407, of. 1205, Montevideo. Tel: +598 2 901 8900. Fax: +598 2 902 3689. N° Registro: 43.900. Venta bajo receta profesional. Polvo para solución inyectable. Directora Técnica: Q.F. Cecilia Rico.

ZINFORO® es marca registrada del grupo de compañías de AstraZeneca.

Lote N°:

Vencimiento:


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

AM

AstraZeneca 

9 19 6



PROYECTO DE ETIQUETA

ZINFORO®
CEFTAROLINA FOSAMIL 600 mg

Polvo para concentrado para solución para perfusión
Vía Intravenosa

AstraZeneca 

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana
1 frasco ampolla

Solo para un único uso.

Leer el prospecto para el período de validez del producto reconstituido.

Certificado N° 57.258

Lote N°:

Vencimiento:

FLK


CLAUDIA BRUNO MAGINASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.