República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9343-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-84895682-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-84895682-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos con la nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada ZINFORO / CEFTAROLINA FOSAMIL Forma farmacéutica y concentración: POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, CEFTAROLINA FOSAMIL 600 mg; aprobada por Certificado Nº 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.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZINFORO / CEFTAROLINA FOSAMIL Forma farmacéutica y concentración: POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, CEFTAROLINA FOSAMIL 600 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT; con la nueva indicación como se detalla a continuación: Zinforo está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos: Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc). Neumonia adquirida en la comunidad (NAC). Se deben tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 57.258, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-84895682-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.19 09:45:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.19 09:45:23 -03:00

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: J01DI02
Antibacterianos para uso sistémico, otras cefalosporinas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Zinforo está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos (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:
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) debido a su afinidad por las proteínas de unión a penicilina (PBPs). En consecuencia, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) de ceftarolina frente a una proporción de estos organismos comprobados entran en el rango sensible.

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 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, 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:

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

Los estudios *in vitro* no han demostrado ningún antagonismo entre ceftarolina en combinación con otros agentes antibacterianos habitualmente empleados (por ej. 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 CMI (mg/l)**	
	Sensible (≤S)	**Resistente (R>)**
Staphylococcus aureus	1[1]	1[2]
Streptococcus pneumoniae	0,25	0,25
Streptococcus Grupos A, B, C, G	Nota[3]	Nota[3]
Haemophilus influenzae	0,03	0,03
Enterobacteriaceae	0,5	0,5

1 se refiere a la dosis de adultos o adolescentes (a partir de 12 años y 33 kg) con ceftarolina cada 12 en infusión de 1 hora (ver Posología y Modo de Administración). Para tener en cuenta: no hay datos de ensayos clínicos con respecto al uso de ceftarolina para tratar la NAC debido a *S. aureus* con CMI de ceftarolina> 1 mg/l
2 se refiere a la dosis de adultos o adolescentes (a partir de los 12 años y 33 kg) con ceftarolina cada 8 horas en infusión de 2 horas para tratar IPTBc (ver Posología y Modo de Administración). *S. aureus* con CMI de ceftarolina ≥ 4 mg/l son raros. Los análisis de PK-PD sugieren que la dosificación para adultos o adolescentes (a partir de los 12 años y 33 kg) con ceftarolina cada 8 horas en infusión de 2 horas puede tratar IPTBc debido a *S. aureus* para el cual la CMI de ceftarolina es de 4 mg/ml.
3 sensibilidad deducida de la sensibilidad a bencilpenicilina.

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

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

- *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 Grampositivos
- *Peptostreptococcus* spp.

Microorganismos Gramnegativos
- *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 ABC 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 endovenosas de 600 mg cada 8 o 12 horas en adultos sanos con CL_{cr} > 50 ml/min.

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 endovenosa 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 endovenosa. La hidrólisis del anillo betalactámico de ceftarolina tiene lugar para formar el metabolito microbiológicamente inactivo, de anillo abierto, ceftarolina M-1. La proporción del ABC media en plasma de ceftarolina M-1 frente a ceftarolina, tras una sola infusión endovenosa 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

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

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 endovenosa 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 $CL_{cr} \leq 50$ ml/min (ver *Posología y Modo de Administración*).

No hay suficiente información para recomendar ajustes de dosis en adolescentes con Enfermedad renal en la etapa terminal (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 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
Tras la administración de una sola dosis endovenosa 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 $ABC_{0-\infty}$ 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 clearance 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 *Posología y Modo de Administración*).

Datos preclínicos 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 disminuyeron su 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 $C_{máx}$ 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

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

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 de la asta del hioides, una variación esquelética común en fetos de conejo, a exposiciones similares a las observadas clínicamente.

Toxicidad juvenil:
Una dosis endovenosa en bolo de ceftarolina fosamil a ratas lactantes desde el día postnatal 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.

POSOLOGÍA Y MODO 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 clearance de creatinina (CL_{cr}) >50 ml/min

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

[a] Para pacientes hiperfiltradores con clearance renal aumentado que reciban dosis estándar, puede ser preferible un tiempo de infusión de 60 minutos.
[b] Los tiempos de infusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas.
[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 clearance de creatinina (ClCr) > 50 ml/min*

Indicaciones	Grupo de edad	Posología (mg/infusión)	Tiempo de infusión (minutos)/Frecuencia
Dosis estándar[a] Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc) Neumonía adquirida en la	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

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

Indicaciones	Grupo de edad	Posología (mg/infusión)	Tiempo de infusión (minutos)/Frecuencia
comunidad (NAC)	Neonatos desde el nacimiento hasta < 2 meses[b]	6 mg/kg	60/cada 8 horas
Dosis alta[b] IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por *S. aureus* con una CMI de ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/L[c]	Adolescentes desde 12 años a < 18 años con peso corporal ≥ 33 kg	600 mg	120/cada 8 horas

[a] Para pacientes hiperfiltradores con clearance renal aumentado que reciban dosis estándar, puede ser preferible un tiempo de infusión de 60 minutos.
[b] Los tiempos de infusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas y para neonatos se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas.
[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 clearance de creatinina > 50 ml/min (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal:
La dosis debe ser ajustada cuando el clearance de creatinina (Cl_{cr}) sea ≤ 50 ml/min, tal como se muestra en las tablas 3 y 4 (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).
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 clearance de creatinina (ClCr) ≤ 50 ml/min

Indicaciones	Clarance de creatinina (ml/min)[a]	Posología (mg/infusión)	Tiempo de infusión (minutos)/Frecuencia
Dosis estándar Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc) Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	> 30 a ≤ 50	400 mg	5-60[c]/cada 12 horas
	≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
	ESRD, incluida hemodiálisis[b]	200 mg	
Dosis alta[c] IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por *S. aureus* con una CMI de ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/L[d]	> 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 infusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas.
[d] Para el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es ≤ 1 mg/L se recomienda la dosis estándar

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

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

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 ESRD.

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 clearance de creatinina (ClCr) ≤ 50 ml/min

Indicaciones	Grupo de edad	Clearance de creatinina (ml/min)[a]	Posología (mg/infusión)	Tiempo de infusión (minutos)/Frecuencia
Dosis estándar 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	> 30 a ≤ 50	400 mg	5-60[c]/cada 12 horas
		≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
		ESRD, incluida la hemodiálisis[b]	200 mg	
	Adolescentes de entre 12 y < 18 años con un peso corporal < 33 kg y niños de entre ≥ 2 y < 12 años	> 30 a ≤ 50	8 mg/kg hasta un máximo de 300 mg	5-60[c]/cada 8 horas
		≥ 15 a ≤ 30	6 mg/kg hasta un máximo de 200 mg	
Dosis alta[c] IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por *S. aureus* con una CMI de ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/L[d]	Adolescentes desde 12 a < 18 años con peso corporal ≥ 33 kg	> 30 a ≤ 50	400 mg	120/cada 8 horas
		≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
		ESRD, incluída la hemodiálisis[b]	200 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 infusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas
[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 *Propiedades farmacocinéticas*).

Modo de administración:
Uso intravenoso. Zinforo se administra mediante infusión endovenosa 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 infusión de 50 ml, 100 ml o 250 ml (ver sección 6.6). Las reacciones relacionadas con la infusión (como la flebitis) se pueden controlar prolongando la duración de la infusión.

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

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

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 infusión 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 infusión de 250 ml, 100 ml o 50 ml para preparar la infusión, 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 infusión endovenosa no debe exceder los 30 minutos.
Los volúmenes de infusión para pacientes pediátricos variarán de acuerdo con el peso del niño. La concentración de la solución para infusión durante la preparación y administración no debe exceder de 12 mg/ml de ceftarolina fosamil.
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 endovenosa 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 2-8ºC. 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 8ºC, 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 ej. reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de betalactámico (por ej. 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. Ceftarolina debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad no-graves a cualquier otro

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

tipo de antibiótico betalactámico (p.ej. 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 preclínicos 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 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 *Reacciones adversas*). En estudios clínicos no hubo evidencia de hemolisis 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, abceso 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.
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 y 3 para el tratamiento de IPTBc causadas por *S. aureus* con una CMI de ceftarolina de 2 ó 4 mg/l se basan en modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos y simulación (ver Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacodinámicas). 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 infusión de menos de 60 minutos se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

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 coadministración 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 ej. probenecid) de estos transportadores.

Población Pediátrica
Al igual que con los adultos, se espera que le potencial de interacción sea bajo en pacientes pediátricos

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 preclínicos 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, 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 *Datos preclínicos de seguridad*).

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:
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. También puede ocurrir enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (DACD) y reacciones de hipersensibilidad.

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

Se observó una mayor incidencia de erupción cutánea en pacientes asiáticos (ver más adelante) y una mayor incidencia de seroconversión de DAGT (ver Advertencias y Precauciones) 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 postcomercialización 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), 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 postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones			Colitis por *Clostridium difficile* (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	Agranulocitosis Eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico		Erupción, prurito	Anafilaxis, hipersensibilidad (por ej. urticaria, hinchazón de labio y cara) (ver *Contraindicaciones* y *Advertencias y precauciones*)	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo		
Trastornos vasculares		Flebitis		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal		
Trastornos hepatobiliares		Transaminasas aumentadas		

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
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 infusión (eritema, flebitis, dolor)		
Exploraciones complementarias	Test de Coombs Directo Positivo (ver *Advertencias y precauciones)*			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Erupción

Se observó erupción 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 la erupción 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 de Farmacovigilancia del ANMAT

http://www.anmat.gov.ar/farmaco/farmacovigilancia.asp

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.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-85323119-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.
En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse de inmediato con el CIAT. Hospital de Clínicas – Av. Italia s/n Tel:1722

PRESENTACIONES
Envases con 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.

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

Importado en Argentina por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.258. Dirección Técnica: Farmacéutica Sandra B. Maza.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al (011) 4788 7000.

Fecha de última revisión:
LPD: 25 Jul 2019

Importado y representado en Uruguay por Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 – Montevideo.
D.T. QF Laura Conti – Nro MSP: 43900
VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL
Polvo para solución inyectable.

En caso de sospecha de intoxicación, comunicarse con el CIAT al teléfono 1722.

LLD_Arg_EUSpc_25Jul2019_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Farmacéutica

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-89588781-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-84895682- PFIZER - Prospectos - Certificado N57258

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.02 08:23:58 -03:00

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.02 08:23:59 -03:00