



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-9692-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-005490-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005490-17-1 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada **ZINFORO / CEFTAROLINA FOSAMIL**, Forma farmacéutica y concentración: **POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION DE INFUSION IV, 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.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma **ASTRAZENECA S.A.**, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada **ZINFORO / CEFTAROLINA FOSAMIL**, Forma farmacéutica y concentración: **POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION DE INFUSION IV, CEFTAROLINA FOSAMIL 600 mg**, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento **IF-2017-18478075-APN-DERM#ANMAT**; e información para el paciente obrante en el documento **IF-2017-18478400-APN-DERM#ANMAT**.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.258, cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005490-17-1

Digitally signed by **LEDE Roberto Luis**
Date: 2017.09.07 10:31:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by **GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE**
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117304
Date: 2017.09.07 10:31:48 -0300



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

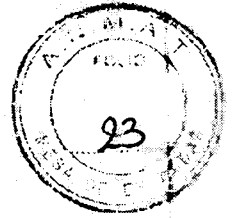
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*

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

IF-2017-18478075-ADP-DEAM#ANMAT
 FARM. JUAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15611 - M.P. 20180



- *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*

Información de estudios clínicos

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zinforo® en la población pediátrica < de 2 meses (ver *Posología y modo de administración* para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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:

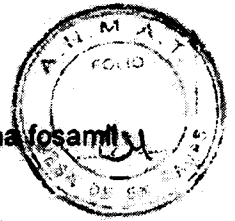
La unión a proteínas plasmáticas de ceftarolina es baja (aproximadamente 20%) y ésta no se distribuye en los eritrocitos. La mediana del volumen de distribución de ceftarolina en el estado estacionario en varones adultos sanos, tras una sola dosis intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamil radiomarcada, 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 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 AUC media en plasma de ceftarolina M-1

IF-2017-18478075-APN-2188-ANMAT

FARM. ALBIN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 2015



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 adultos, adolescentes y niños con CrCLs ≤ 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 niños < 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:

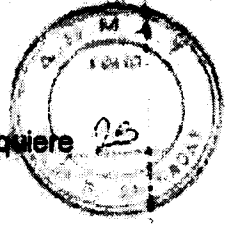
Tras la administración de una sola dosis intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamil, la farmacocinética de ceftarolina fue similar entre sujetos de edad avanzada sanos (≥ 65 años), y sujetos adultos jóvenes sanos (18-45 años). Hubo un aumento del 33% en el AUC₀₋₂₄ en los sujetos de edad avanzada que se atribuyó principalmente a los cambios en la función renal asociados a la edad. No se requiere ajuste de dosis para ceftarolina 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 niños de entre 2 meses a < 12 años y en adolescentes de 12 a < 18 años con peso corporal < 33 kg (ver *Posología y modo de administración*). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zinforo en niños < 2 meses de edad.

Género:

IF-2017-18478075-APR-10-ERM#ANMAT
FARMACIA AN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180



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

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 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 hoides, una variación esquelética común en fetos de conejo, a exposiciones similares a las observadas clínicamente.

Toxicidad juvenil:

Una dosis intravenosa en bolo de ceftarolina fosamil a ratas lactantes desde el día 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:

Adultos y adolescentes de 12 a < 18 años con peso corporal ≥ 33 kg: ver Tabla 1.

Tabla 1 Dosis en adultos y adolescentes de entre 12 y <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de perfusión (minutos)	Duración del tratamiento (días)
IPTBc	600 mg	Cada 12 horas	60	5-14
NAC	600 mg	Cada 12 horas	60	5-7

IF-2017-18478075-APN-DI#ANMAT

FARM. JUAN PIGORI
 Director - Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15811 - M.P. 2012

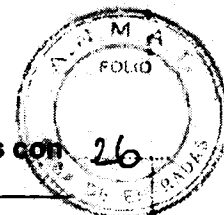


Tabla 2 Dosis en niños de 2 meses a <12 años y adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal <33 kg

Edad y peso corporal	Dosis	Frecuencia	Tiempo de perfusión (minutos)
≥ 12 años a < 18 años y peso corporal < 33 kg	12 mg/kg	Cada 8 horas	60
≥ 2 años a < 12 años	12 mg/kg	Cada 8 horas	60
≥ 2 meses a < 2 años	8 mg/kg	Cada 8 horas	60

* La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder de 400 mg

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 (CrCL) sea ≤ 50 ml/min, tal como se muestra a continuación (ver *Propiedades farmacocinéticas*). Las recomendaciones de dosis para 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 niños de 2 meses a < 2 años con insuficiencia renal moderada o grave o ESRD.

Tabla 3 Dosis en adultos y adolescentes de entre 12 y <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg con insuficiencia renal

Clearance de creatinina ^a (ml/ml)	Dosis	Frecuencia	Tiempo de perfusión (Minutos)
> 30 a ≤ 50	400 mg	Cada 12 horas	60
≥ 15 a ≤ 30	300 mg	Cada 12 horas	60
Enfermedad renal en la etapa terminal (ESRD), incluyendo hemodiálisis ^b	200 mg	Cada 12 horas	60

^a calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault

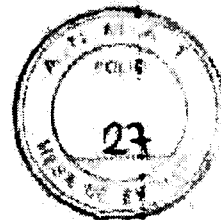
^b Zinforo[®] debe ser administrado los días de hemodiálisis, después de la correspondiente sesión.

Tabla 4 Dosis en niños de entre 2 a < 12 años y adolescentes de entre 12 a < 18 años con peso corporal < 33 kg con insuficiencia renal

Clearance de creatinina ^a (ml/ml)	Edad y peso corporal	Dosis ^b	Frecuencia	Tiempo de perfusión (minutos)
> 30 a ≤ 50	≥ 12 años a < 18 años y peso corporal < 33 kg	8 mg/kg ^c	Cada 8 horas	60

IF-2017-18478075-APN/DERM#ANMAT

FARM. JUAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.



≥ 15 a ≤ 30	≥ 2 años a < 12 años	8 mg/kg ^c	Cada 8 horas	60
	≥ 12 años a < 18 años y peso corporal < 33 kg	6 mg/kg ^d	Cada 8 horas	60
	≥ 2 años a < 12 años	6 mg/kg ^d	Cada 8 horas	60

^a calculado utilizando la fórmula de Schwartz

^b dosis basada en el CrCL. El CrCL se debe monitorizar estrechamente y se debe ajustar la dosis de acuerdo con el cambio en la función renal

^c La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder de 300 mg

^d La dosis administrada cada 8 horas no debe exceder de 200 mg

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 2 meses de edad.

Modo de administración:

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

Los volúmenes de infusión para pacientes pediátricos variarán de acuerdo al 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.

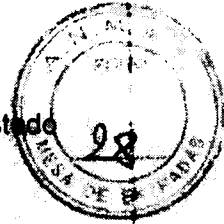
IF-2017-18478075-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIAN FIORI

Director Técnico, Apoderado

AstraZeneca S.A.

15611 - M.P. 20180



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. Zinfofo® 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*). Zinfofo® 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 Zinfofo®, 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*.

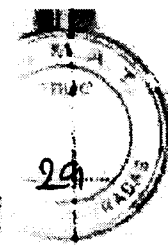
Organismos no sensibles:

Pueden tener lugar sobreinfecciones durante o tras el tratamiento con Zinfofo®.

Pacientes con enfermedad epiléptica preexistente:

IF-2017-18478075-~~FIN~~-DERM#ANMAT

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.



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, Zinfo[®] debe emplearse con precaución en esta población de pacientes.

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

Durante el tratamiento con cefalosporinas puede tener lugar el desarrollo de un test de antioglobulina directo (DAGT) positivo. La incidencia de seroconversión del DAGT en pacientes que reciben ceftarolina fosamil fue del 10,7% en el conjunto de los cuatro estudios pivotaes 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 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 Zinfo[®]. Se debe estudiar esta posibilidad en pacientes que presenten anemia durante o tras el tratamiento con Zinfo[®].

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 perirectal y pacientes con quemaduras de tercer grado y extensas. La experiencia es limitada en el tratamiento de pacientes con infecciones de pie diabético. Se recomienda precaución cuando se traten dichos pacientes.

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

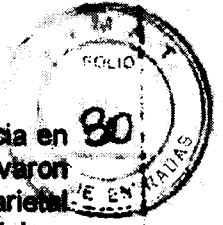
Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

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

IF-2017-18478075-01-DERM#ANMAT

FARM. JULIAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15311 - M.P. 20180



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 Zinfo[®] durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con un antibiótico con el perfil antibacteriano de Zinfo[®].

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 Zinfo[®], 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:

Conjunto de estudios de Fase III:

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

Las reacciones adversas más frecuentes ocurridas en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con Zinfo[®] fueron diarrea, cefalea, náuseas, y prurito, y fueron generalmente leves o moderadas en cuanto a gravedad.

Estudio de Fase III adicionales:

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

Se realizó un estudio con Zinfo[®] en 506 pacientes adultos con IPTBc (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con Zinfo[®] fueron náuseas, dolor de cabeza y rash. El perfil de seguridad de Zinfo[®] fue similar al observado en el conjunto previo de estudios de Fase III, con la excepción de una mayor incidencia de rash en pacientes asiáticos (ver a continuación) y una mayor incidencia de seroconversión del DAGT (ver *Advertencias y precauciones*).

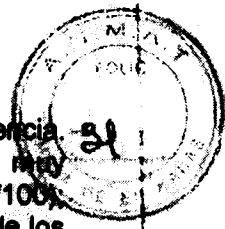
Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización con Zinfo[®]. Las reacciones adversas están

IF-2017-18478075-ANMAT-~~DERM~~#ANMAT

FARM. JUAN FIORI
Director - Apoderado

AstraZeneca S.A.
15511 - M.P. 20120



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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

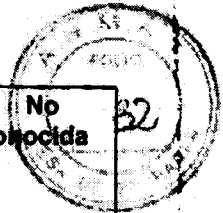
Tabla 5 Frecuencia de reacciones adversas según la clasificación por órgano y sistema en ensayos clínicos y experiencia poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Infecciones e infestaciones			Colitis por <i>Clostridium difficile</i> (ver <i>Advertencias y precauciones</i>)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, tiempo de protrombina (PT) prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) prolongado, cociente normalizado internacional (INR) aumentado	Agranulocitosis	Eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico		Rash, prurito	Anafilaxis (ver <i>Contraindicaciones y Advertencias y precauciones</i>), hipersensibilidad (por ejemplo urticaria, hinchazón de labio y cara) (ver <i>Contraindicaciones y Advertencias y precauciones</i>)		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo			
Trastornos vasculares		Flebitis			
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares		Transaminasas aumentadas			

IF-2017-18478075-AN-DERM#ANMAT

FARM. JUAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 página 11 de 13
 M.N. 15511 - M.P. 20180

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
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)				



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Rash

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

Población pediátrica:

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

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 Zinfofo[®] 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 periodo 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 concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

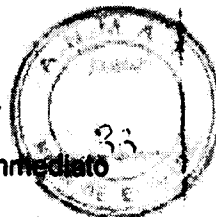
IF-2017-18478075-APN-*AFI*DERM#ANMAT

FARM. JUAN FIORI
Director Técnico Apoderado

página 12 de 13
AstaZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

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 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.

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°:

IF-2017-18478075-APN-DERM#ANMAT

FARM JULIAN FIORI

Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18478075-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Agosto de 2017

Referencia: 5490-17-1 Prospectos Certificado N°57258

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.08.29 16:38:09 -03'00'

E/E Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.08.29 16:38:10 -03'00'