

ZINFORO[®]
ceftarolina fosamila

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Pó para solução para infusão

600 mg

ZINFORO[®]
ceftarolina fosamila

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZINFORO[®]
ceftarolina fosamila

APRESENTAÇÕES

Pó para solução para infusão contendo 600 mg de ceftarolina fosamila em embalagens com 10 frascos-ampola.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de **ZINFORO** contém 600 mg de ceftarolina fosamila (equivalente a 530 mg de ceftarolina).

Excipiente: arginina.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ZINFORO é indicado para o tratamento de pacientes adultos (acima de 18 anos de idade), com as seguintes infecções (ver seções Advertências e Precauções e Características Farmacodinâmicas):

- Infecções complicadas de pele e tecidos moles causadas por isolados sensíveis de *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas resistentes à meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus*

anginosus (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius*, e *S. constellatus*), *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* e *Morganella morganii*.

- Pneumonia adquirida na comunidade causada por isolados sensíveis de *Streptococcus pneumoniae* (incluindo casos com bacteriemia concomitante), *Staphylococcus aureus* (apenas cepas sensíveis à m eticillina), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* e *Klebsiella pneumoniae*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infecções complicadas de pele e tecidos moles

Um total de 1396 adultos com infecções complicadas de pele e tecidos moles documentadas foram incluídos em dois estudos idênticos randomizados, multicêntricos, multinacionais, duplo-cegos (CANVAS 1 e CANVAS 2) comparando **ZINFORO** (600 mg administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 12 horas) à vancomicina mais aztreonam (1 g de vancomicina administrada por via intravenosa durante 60 minutos seguido de 1 g de aztreonam administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 12 horas) (Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, Critchley I, Das AF, Thye D. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. Clin Infect Dis. 2010;51:641-650). Pacientes com celulite profunda/extensa, abscesso de grande porte, infecção de ferida (cirúrgica ou traumática), picadas infectadas, queimaduras ou úlceras ou qualquer infecção de extremidade inferior, tanto em pacientes com diabetes mellitus pré-existente, quanto doença vascular periférica, foram elegíveis para os estudos. A duração do tratamento foi de 5 a 21 dias. A população com intenção de tratar modificada (MITT) abrangeu todos os pacientes que receberam qualquer quantidade da droga do estudo de acordo com seu grupo de tratamento. A população clinicamente avaliável (CA) incluiu pacientes da população MITT com suficiente adesão ao protocolo (Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik, on behalf of the CANVAS 1 Investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother. 2010;65(suppl 4):iv41-iv51; e Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T, on behalf of the CANVAS 2 Investigators. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother. 2010;65(suppl 4):iv53-iv65).

O desfecho primário de eficácia foi a resposta clínica na visita do teste de cura (TOC) nas populações co-primárias dos pacientes clinicamente avaliáveis (CA) e com intenção de tratar modificada (MITT), vide tabela abaixo.

Tabela 1 Taxas de cura clínica no TOC de dois estudos Fase 3 em infecções complicadas de pele e tecidos moles depois de 5 a 21 dias de terapia

	ZINFORO n/N (%)	vancomicina/aztreonam n/N(%)	Diferença de tratamento (2 lados 95% de IC)
CANVAS 1			
CA	288/316 (91,1)	280/300 (93,3)	-2,2 (-6,6; 2,1)
MITT	304/351 (86,6)	297/347 (85,6)	1,0 (-4,2; 6,2)
CANVAS 2			
CA	271/294 (92,2)	269/292 (92,1)	0,1 (-4,4; 4,5)
MITT	291/342 (85,1)	289/338 (85,5)	-0,4 (-5,8; 5,0)

Taxas de cura clínica no TOC por patógenos em pacientes microbiologicamente avaliáveis são apresentados abaixo.

Tabela 2 Taxas de cura clínica por patógeno infectante de pacientes passíveis de avaliação microbiológica com infecções complicadas de pele e tecidos moles (dados de dois estudos integrados de Fase 3)

Organismo	ZINFORO n/N (%)	vancomicina/aztreonam n/N(%)
Organismos gram-positivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	352/378 (93,1)	336/356 (94,4)
MSSA (cepas sensíveis a meticilina)	212/228 (93,0)	225/238 (94,5)
MRSA (cepas resistentes a meticilina)	142/152 (93,4)	115/122 (94,3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	56/56 (100,0)	56/58 (96,6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21/22 (95,5)	18/18 (100,0)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	13/13 (100,0)	15/16 (93,8)
Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> ^a	12/13 (92,3)	15/16 (93,8)

Organismo	ZINFORO n/N (%)	vancomicina/aztreonam n/N(%)
Organismos gram-negativos		
<i>Escherichia coli</i>	20/21 (95,2)	19/21 (90,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17/18 (94,4)	13/14 (92,9)
<i>Morganella morganii</i>	11/12 (91,7)	5/6 (83,3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10/12 (83,3)	6/6 (100,0)

^a Inclui *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*

Pneumonias adquiridas na comunidade (PAC)

Um total de 1240 adultos com diagnóstico de PAC foram incluídos em dois estudos (FOCUS 1 e FOCUS 2) randomizados, multicêntricos, multinacionais, duplo-cegos comparando **ZINFORO** (600 mg administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 12 horas) com ceftriaxona (1 g administrada por via intravenosa durante 30 minutos a cada 24 horas) (File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, Llorens L, Critchley I, Thye D. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2010;51:1395-1405). Os estudos foram idênticos, exceto em um aspecto, no FOCUS 1 ambos os grupos receberam duas doses de claritromicina via oral (500 mg a cada 12 horas) como terapia adjuvante, iniciando no dia 1. Nenhuma terapia adjuvante com macrolídeo foi utilizada no FOCUS 2. Pacientes com infiltrado(s) pulmonar novo ou progressivo na radiografia de tórax com sinais e sintomas clínicos compatíveis com PAC, necessitando de hospitalização e terapia intravenosa, foram incluídos nos estudos. A duração do tratamento foi de 5 a 7 dias. A população de eficácia com intenção de tratar modificada (MITTE) abrangeu todos os pacientes que receberam qualquer quantidade da droga do estudo de acordo com seu grupo de tratamento e eram Classe de Risco PORT III ou IV. A população clinicamente avaliável (CA) incluiu pacientes da população MITTE com adesão suficiente ao protocolo (File Jr TM, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, Llorens L, Critchley IA, Thye DA, on behalf of the FOCUS 1 investigators. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2011;66(Suppl 3):iii19-iii32; e Low DE, File Jr TM, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, Llorens L, Critchley IA, Thye DA, on behalf of the FOCUS 2 investigators. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2011;66(Suppl 3):iii33-iii44).

O desfecho primário de eficácia foi a resposta clínica na visita de teste de cura (TOC) nas populações co-primárias dos pacientes clinicamente avaliáveis (CA) e de eficácia com intenção de tratar modificada (MITTE), vide tabela abaixo.

Tabela 3 Taxas de cura clínica no TOC de dois estudos Fase 3 em PAC após 5 a 7 dias de tratamento

	ZINFORO n/N (%)	ceftriaxona n/N(%)	Diferença de tratamento (2 lados 95% de IC)
FOCUS 1			
CA	194/224 (86,6)	183/234 (78,2)	8,4(1,4; 15,4)
MITTE	244/291 (83,8)	233/300 (77,7)	6,2 (-0,2; 12,6)
FOCUS 2			
CA	193/235 (82,1)	166/215 (77,2)	4,9 (-2,5; 12,5)
MITTE	235/289 (81,3)	206/273 (75,5)	5,9 (-1,0; 12,7)

Taxas de cura clínica no TOC por patógenos em pacientes passíveis de avaliação microbiológica são apresentadas na tabela abaixo.

Tabela 4 Taxas de cura clínica por patógeno infectante de pacientes passíveis de avaliação microbiológica com PAC (dados de dois estudos integrados de Fase 3)

Organismos	ZINFORO n/N (%)	ceftriaxona n/N(%)
Organismos gram-positivos		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	54/63 (85,7)	41/59 (69,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> (apenas cepas sensíveis a meticilina)	18/25 (72,0)	14/25 (56,0)
Organismos gram-negativos		
<i>Haemophilus influenzae</i>	15/18 (83,3)	17/20 (85,0)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	16/16 (100,0)	15/17 (88,2)
<i>Escherichia coli</i>	10/12 (83,3)	9/12 (75,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13/13 (100,0)	10/12 (83,3)

Além disso, um total de 771 adultos com diagnóstico de PAC foram incluídos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego na Ásia comparando Zinforo (600 mg administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 12 horas) a ceftriaxona (2 g administrado por via intravenosa durante 30 minutos, a cada 24 horas). A duração do tratamento foi de 5 a 7 dias. O objetivo primário foi determinar a não-inferioridade da taxa de cura clínica do tratamento com ceftarolina comparado com o tratamento com ceftriaxona na visita de teste de cura (TOC) nas populações clinicamente avaliáveis (CA) de pacientes adultos hospitalizados com PAC (limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a diferença na taxa de resposta [ceftarolina - ceftriaxona] superior a 10%).

A não-inferioridade da ceftarolina 600 mg versus ceftriaxona 2 g foi demonstrada tanto nas populações clinicamente avaliáveis (CA) e com intenção de tratar modificada (MITT) (tabelas 5 e 6). Além disso, com base no critério pré-definido (limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a diferença na taxa de resposta superior a 0%), a superioridade da ceftarolina 600 mg versus ceftriaxona 2 g foi demonstrada em pacientes adultos com Classe de Risco PORT III ou IV na Ásia.

Tabela 5 Resposta clínica no TOC- Não-inferioridade (populações clinicamente avaliáveis (CA))

Resposta clínica	Número (%) de pacientes			
	ceftarolina (n=258)	ceftriaxona (n=240)	Diferença	95% IC para diferença
Cura clínica	217 (84,1)	178 (74,2)	9,9	(2,8; 17,1)
Falha clínica	41 (15,9)	62 (25,8)		

Tabela 6 Resposta clínica no TOC- (população com intenção de tratar modificada (MITT))

População	Resposta clínica	Ceftarolina n (%)	Ceftriaxona n (%)	Diferença	95 % IC para diferença
MITT	n	381	382		
	Cura clínica	305 (80,1)	256 (67,0)	13	(6,8; 19,2)
	Falha clínica	53 (13,9)	91 (23,8)		
	Indeterminado	23 (6,0)	35 (9,2)		

Tabela 7 Taxas de cura clínica por patógeno infectante de pacientes passíveis de avaliação microbiológica com PAC (dados do estudo na Ásia em pacientes com PAC)

Organismos	ZINFORO n/N (%)	ceftriaxona n/N(%)
Organismos gram-positivos		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/22 (86,4)	13/15 (86,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (apenas cepas sensíveis a metilicina)	4/4 (100,0)	2/4 (50,0)
Organismos gram-negativos		
<i>Haemophilus influenzae</i>	11/12 (91,7)	6/7 (85,7)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0/0	4/6 (66,7)
<i>Escherichia coli</i>	3/3 (100,0)	5/6 (83,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11/14 (78,6)	12/16 (75,0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Mecanismo de ação

A ceftarolina é uma cefalosporina com atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Estudos in vitro demonstram que a ação bactericida da ceftarolina resulta da inibição da biosíntese da parede celular, pela ligação a proteínas essenciais de ligação à penicilina (PBPs). A ceftarolina também é ativa contra *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) e *Streptococcus pneumoniae* não sensível a penicilina (PNSP), devido à sua alta afinidade para os PBPs alterados encontrados nestes organismos.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Assim como com outros agentes antimicrobianos beta-lactâmicos, a porcentagem de tempo acima da concentração inibitória mínima (CIM) do organismo infectante durante o intervalo de dose (% T > CIM) tem se mostrado a melhor correlação com a atividade antimicrobiana da ceftarolina

Mecanismos de resistência

A ceftarolina não é ativa contra cepas de *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) das famílias TEM, SHV ou CTX-M, carbapenemases serinas (como KPC), metalo-beta-lactamases de classe B ou classe C (cefalosporinas AmpC). Também pode ocorrer resistência por impermeabilidade bacteriana ou por mecanismos de bomba de efluxo da droga. Um ou mais desses mecanismos pode coexistir na mesma bactéria.

A resistência cruzada

Ao contrário de outras cefalosporinas, a ceftarolina é ativa contra a maioria dos MRSA e PNSP devido à capacidade de ligar-se aos PLP alterados nestes organismos que normalmente conferem insensibilidade a outros agentes beta-lactâmicos.

Interação com outros antimicrobianos

Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer antagonismo entre ceftarolina em combinação com outros agentes antibacterianos comumente utilizados (por exemplo, amicacina, azitromicina, aztreonam, daptomicina, levofloxacina, linezolida, meropenem, tigeciclina, e vancomicina).

Teste de sensibilidade

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para as espécies selecionadas. A informação local sobre a resistência é desejável, particularmente no tratamento de infecções graves. Se necessário, deve-se procurar aconselhamento de um profissional quando a prevalência da resistência local é tal, que a utilidade do agente torna-se questionável.

A sensibilidade à ceftarolina de isolados clínicos deve ser determinada por métodos padronizados. Interpretações dos resultados dos testes devem ser feitos de acordo com doenças infecciosas locais e diretrizes de microbiologia clínica.

Resultados de eficácia contra patógenos específicos

Foi demonstrada eficácia em estudos clínicos contra os patógenos sensíveis à ceftarolina *in vitro* listados abaixo de cada indicação:

Infecções complicadas de pele e tecidos moles

Organismos gram-positivos

- *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas resistentes à meticilina);
- *Streptococcus pyogenes*;
- *Streptococcus agalactiae*;
- *Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius*, e *S. constellatus*);
- *Streptococcus dysgalactiae*.

Organismos gram-negativos

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

Pneumonia adquirida na comunidade

Organismos gram-positivos

- *Streptococcus pneumoniae* (incluindo casos com bacteriemia concomitante);
- *Staphylococcus aureus* (apenas cepas sensíveis à meticilina).

Organismos gram-negativos

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

Atividade antibacteriana contra outros patógenos relevantes

Não foi estabelecida eficácia clínica contra os seguintes patógenos, embora estudos in vitro tenham sugerido que são sensíveis à ceftarolina na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:

Organismos anaeróbicos gram-positivos

- Espécies de *Peptostreptococcus*.

Organismos anaeróbicos gram-negativos

- Espécies de *Fusobacterium*.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) e a área sob a curva (AUC) da ceftarolina aumentam quase que proporcionalmente à dose no intervalo de dose única de 50 a 1000 mg. Não é observado acúmulo significativo de ceftarolina após múltiplas infusões intravenosas de 600 mg administradas durante 60 minutos a cada 12 horas por até 14 dias em adultos saudáveis com função renal normal.

Distribuição

A ligação de ceftarolina às proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 20%) e a ceftarolina não é distribuída nos eritrócitos. O volume médio de distribuição da ceftarolina no estado de equilíbrio em adultos saudáveis após uma dose única de 600 mg de ceftarolina fosamila radiomarcada por via intravenosa foi de 20,3 L, semelhante ao volume do fluido extracelular.

Metabolismo

A ceftarolina fosamila (pró-droga) é convertida em ceftarolina ativa no plasma por enzimas fosfatase e concentrações da pró-droga são mensuráveis no plasma primariamente durante a infusão intravenosa. A hidrólise do anel beta-lactâmico da ceftarolina ocorre formando o metabólito microbiologicamente inativo de anel aberto, ceftarolina M-1. A razão da AUC plasmática média da ceftarolina M-1 em relação à AUC plasmática média da ceftarolina após uma única infusão de 600 mg intravenosa de ceftarolina fosamila em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 20 a 30%.

Num conjunto de microsossomos de fígado humano, a alteração metabólica foi baixa para ceftarolina, indicando que a ceftarolina não é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450 hepático.

Excreção

A ceftarolina é eliminada principalmente pelos rins. A depuração renal da ceftarolina é aproximadamente igual ou ligeiramente inferior à taxa de filtração glomerular nos rins, e estudos de transportador in vitro indicam que a secreção ativa não contribui para a eliminação renal da ceftarolina.

A meia-vida média de eliminação terminal da ceftarolina em adultos saudáveis é de aproximadamente 2,5 horas.

Após a administração de uma dose única de 600 mg da ceftarolina fosamila radiomarcada por via intravenosa em adultos saudáveis, cerca de 88% da radioatividade foi recuperada na urina e 6% nas fezes.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal

O ajuste da dose é necessário em pacientes com insuficiência renal moderada ($CLCr > 30$ a 50 mL/min).

Não há dados suficientes para recomendações de ajuste de dose específicas para pacientes com insuficiência renal grave ($CLCr \leq 30$ mL/min) e fase terminal da doença renal crônica, incluindo pacientes em hemodiálise.

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética da ceftarolina em pacientes com insuficiência hepática não foi estabelecida. Como a ceftarolina não parece sofrer metabolização hepática significativa, não é esperado que a depuração sistêmica da ceftarolina seja significativamente afetada pela disfunção hepática. Portanto, nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes idosos

Após a administração de uma dose única de 600 mg por via intravenosa de **ZINFORO**, a farmacocinética da ceftarolina foi semelhante entre idosos saudáveis (≥ 65 anos de idade) e adultos saudáveis jovens (18 a 45 anos de idade). Houve um ligeiro aumento de 33% na $AUC_{0-\infty}$ em idosos, o que foi principalmente atribuível a

mudanças na função renal relacionadas à idade. Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos com depuração de creatinina acima de 50 mL/min.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de **ZINFORO** em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Sexo

A farmacocinética da ceftarolina foi semelhante entre homens e mulheres. Não é necessário ajuste de dose com base no sexo.

Raça

A raça foi avaliada como uma co-variável na análise farmacocinética da população em dados de estudos clínicos. Não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética da ceftarolina em brancos, hispânicos, negros, asiáticos ou outros pacientes. Não é recomendado ajuste de dose com base na raça.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

O rim foi o principal órgão alvo de toxicidade, em macacos e ratos. Achados histopatológicos incluíram deposição de pigmentos e inflamação do epitélio tubular. As alterações renais não foram reversíveis, mas tiveram sua severidade reduzida após um período de recuperação de 4 semanas.

Convulsões foram observadas em exposições relativamente altas durante os estudos de dose única e múltipla em ratos e macacos (≥ 7 vezes a C_{\max} estimada de uma dose de 600 mg duas vezes ao dia).

Outros achados toxicológicos importantes em ratos e macacos incluíram alterações histopatológicas na bexiga e baço.

Toxicologia genética

A ceftarolina fosamila e a ceftarolina foram clastogênicas em um ensaio in vitro de aberração cromossômica, porém não houve nenhuma evidência de atividade mutagênica em ensaios de Ames de linfoma de camundongo

e síntese de DNA não programada. Além disso, ensaios de micronúcleos in vivo em ratos e camundongos foram negativos. Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos.

Toxicologia reprodutiva

Estudos de reprodução em coelhas grávidas resultou em um aumento da incidência fetal do osso hióide angulado, uma variação esquelética comum em fetos de coelho, com uma exposição similar a 600 mg duas vezes ao dia em humanos. No rato, não foram observados efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário, fertilidade ou o desenvolvimento pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes.

Hipersensibilidade à classe de antibacterianos cefalosporinas.

Hipersensibilidade imediata ou grave (por exemplo, choque anafilático) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (por exemplo, penicilinas ou carbapenêmicos).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade

Como com todos os agentes antibacterianos beta-lactâmicos, reações graves de hipersensibilidade e ocasionalmente fatais podem ocorrer (ver itens Contraindicações e Reações Adversas).

Pacientes com histórico de hipersensibilidade às cefalosporinas, penicilinas ou outros antibacterianos beta-lactâmicos também podem ser hipersensíveis à ceftarolina. Antes de iniciar a terapia com **ZINFORO**, deve ser feita uma investigação cuidadosa sobre prévias reações de hipersensibilidade aos antibacterianos beta-lactâmicos. Se um paciente já apresentou hipersensibilidade imediata ou grave (por exemplo, choque anafilático) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico, a ceftarolina fosamila não deve ser administrada (ver item Contraindicações).

Se ocorrer uma reação alérgica grave, o medicamento deve ser interrompido e medidas apropriadas tomadas.

Diarreia associada a *Clostridium difficile*

Colite associada a antibacterianos e colite pseudomembranosa foram relatadas com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo **ZINFORO**, e pode variar em gravidade de leve a gravíssima. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia durante ou após a administração de ceftarolina fosamila (ver item Reações Adversas). Em tal circunstância, a interrupção da terapia com **ZINFORO** e o uso de medidas de suporte concomitantes à administração do tratamento específico para o *Clostridium difficile* deve ser considerada.

Pacientes com histórico de convulsão pré-existente

Como com outras cefalosporinas, convulsões ocorreram em estudos toxicológicos de ceftarolina em 7 a 25 vezes os níveis da $C_{\text{máx}}$ em humanos (ver item Dados de segurança pré-clínica). A experiência em estudos clínicos com ceftarolina em pacientes com histórico de convulsão pré-existente é limitada. Portanto, **ZINFORO** deve ser utilizado com precaução nesta população de pacientes.

Taxa de soroconversão ao teste de antiglobulina direto (teste de Coombs)

O desenvolvimento de um teste de antiglobulina direto positivo (DAGT) pode ocorrer durante o tratamento com cefalosporinas. A incidência de soroconversão DAGT em pacientes recebendo ceftarolina foi de 10,7% nos estudos de Fase 3 combinados. Não houve evidência de hemólise em qualquer paciente recebendo ceftarolina que desenvolveu DAGT positivo.

Pacientes com insuficiência renal

Experiência em estudos clínicos com ceftarolina em pacientes com insuficiência renal grave e doença renal terminal é limitada. Portanto, o uso de **ZINFORO** não é recomendado para estes pacientes (ver item Propriedades Farmacocinéticas).

Organismos não susceptíveis

Superinfecções podem ocorrer, assim como com outros agentes antibacterianos.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a gravidez disponíveis para ceftarolina. Estudos em animais com ceftarolina fosamila não indicaram efeitos nocivos sobre a fertilidade, gravidez, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver item Dados de segurança pré-clínica). **ZINFORO** não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se claramente necessário e apenas se o potencial benefício superar o possível risco.

Lactação

Não se sabe se a ceftarolina é excretada no leite humano, mas como muitos beta-lactâmicos são excretados no leite materno, as mulheres que estão amamentando devem ser tratadas com **ZINFORO** somente se claramente indicado. Interrupção do aleitamento materno é recomendado.

É importante utilizar este medicamento durante todo o tempo prescrito pelo médico, mesmo que os sinais e sintomas da infecção tenham desaparecido, pois isso não significa a cura. A interrupção do tratamento pode contribuir para o aparecimento de infecções mais graves.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microorganismos sensíveis a este medicamento.

Atenção: o uso incorreto deste medicamento pode causar resistência microbiana e falha no tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com ceftarolina.

O potencial de interação da ceftarolina com fármacos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 deve ser baixa, uma vez que a ceftarolina não é inibidora (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4) nem indutora (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4/5) das enzimas P450 in vitro. A ceftarolina não é metabolizada pelas enzimas P450 in vitro, assim não se espera que a co-administração de indutores ou inibidores do citocromo P450 influencie a farmacocinética da ceftarolina.

In vitro, a ceftarolina não é transportada por transportadores de efluxo P-gp ou BCRP. A ceftarolina não inibe a P-gp, portanto, não é esperada uma interação com substratos, tais como a digoxina. A ceftarolina é um inibidor fraco do BCRP, mas o efeito é muito pequeno para ser clinicamente relevante. Os estudos in vitro demonstraram que a ceftarolina não é um substrato de, nem inibe os transportadores de recaptação renal OCT2, OAT1 e OAT3; não são esperadas interações medicamentosas com drogas que inibem a secreção renal ativa (por exemplo, o probenecide) ou com medicamentos que são substratos destes transportadores.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZINFORO deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz.

ZINFORO tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ZINFORO é um pó para solução para infusão branco amarelado pálido a amarelo claro.

Após a reconstituição (frasco-ampola)

O frasco-ampola reconstituído deve ser utilizado imediatamente. . O tempo total entre o início da reconstituição e a completa diluição em frasco ou bolsa de infusão não deve exceder 30 minutos.

Após diluição (frasco ou bolsa de infusão)

Uma vez preparada com os diluentes listados no item Posologia e Modo de Usar, a solução intravenosa deve ser administrada nas primeiras 6 horas após a preparação. A estabilidade físico-química foi demonstrada durante 24 horas entre 2°C e 8°C. Uma vez retirado do refrigerador para a temperatura ambiente, o produto diluído deve ser usado dentro de 6 horas.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser usado imediatamente, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após preparo, o produto diluído pode ser mantido por 24 horas entre 2°C e 8°C.

Após preparo ou retirada do refrigerador, o produto diluído pode ser utilizado dentro de 6 horas na temperatura ambiente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de **ZINFORO** é de 600 mg administrados a cada 12 horas por infusão intravenosa durante 60 minutos em pacientes ≥ 18 anos de idade. A duração do tratamento deve ser orientada pelo tipo de infecção a ser tratada, sua gravidade e da resposta clínica do paciente.

A dose recomendada e administração por infecções é a seguinte:

Infecção			Dose	Frequência	Tempo de infusão (minutos)	Duração recomendada do tratamento antimicrobiano
Infecções complicadas de pele e tecidos moles			600 mg	A cada 12 horas	60	5-14 dias
Pneumonia adquirida na comunidade			600 mg	A cada 12 horas	60	5-7 dias

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal

O seguinte ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência renal (ver itens Advertências e Precauções e Propriedades Farmacocinéticas):

Depuração de creatinina estimada (mL/min)	Regime de dose recomendado
> 30 a ≤ 50	400 mg por via intravenosa (por 60 minutos) a cada 12 horas
≤ 30 e doença renal terminal	Informações insuficientes para estabelecer recomendações específicas de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal grave e em fase terminal da doença renal, incluindo pacientes em hemodiálise

Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes com insuficiência hepática (ver item Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para os idosos com depuração de creatinina (CLCr) > 50 mL/min (ver item Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas (ver item Propriedades Farmacocinéticas).

Reconstituição e compatibilidade

O pó deve ser reconstituído com água para injeção e a solução resultante deve ser diluída imediatamente antes do uso. A solução reconstituída é amarela pálida livre de qualquer partícula.

Técnicas padrão de assepsia devem ser utilizadas para preparação de soluções e administração.

ZINFORO pó deve ser reconstituído com 20 mL de água para injeção esterilizada. A solução reconstituída resultante deve ser agitada antes de ser transferida para um frasco ou bolsa de infusão e, então, deve ser imediatamente diluída em um dos seguintes diluentes:

- solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%);
- solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%);
- solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/mL e glicose 25 mg/mL (cloreto de sódio 0,45% e glicose 2,5%);
- solução de Ringer lactato.

Uma bolsa de infusão de 250 mL deve ser utilizada para preparar a infusão. Bolsas de infusão de 50 mL ou 100 mL devem ser utilizadas apenas em pacientes excepcionais nos quais haveria grande preocupação relacionada ao volume infundido. O intervalo de tempo total entre o início da reconstituição e a finalização da preparação da solução diluída para infusão intravenosa não deve exceder 30 minutos.

Um mL da solução reconstituída contém 30 mg de ceftarolina fosamila.

A solução diluída (frasco ou bolsa de infusão) deve ser administrada em até 6 horas quando mantida à temperatura ambiente. Esta solução pode ser armazenada por até 24 horas em 2°C a 8°C. No entanto, uma vez removida da refrigeração, a solução diluída deverá ser utilizada em até 6 horas.

Cada frasco é para uma única utilização.

O limite máximo diário de **ZINFORO** é de 1200 mg.

ZINFORO deve ser usado por infusão intravenosa, outra via de administração não é recomendada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os quatro estudos clínicos de fase 3 (dois em Infecções complicadas de pele e tecidos moles e dois em Pneumonia adquirida na comunidade) incluíram 1305 pacientes adultos tratados com **ZINFORO** (600 mg administrados durante 60 minutos a cada 12 horas).

A incidência de eventos adversos emergentes do tratamento na fase 3 combinada para ambas indicações foram similares nos grupos ceftarolina e grupos comparadores (45,7% vs 46,7%, respectivamente). As reações adversas mais comuns que ocorrem em $\geq 3\%$ dos pacientes tratados com ceftarolina foram diarreia, cefaleia, náuseas e prurido e eram geralmente leves ou moderados em gravidade.

Além disso, um estudo na Ásia de 381 pacientes adultos com PAC tratados com Zinforo (600 mg, administrado durante 60 minutos, a cada 12 horas) demonstrou que o perfil de segurança do Zinforo nestes pacientes foi semelhante ao observado na fase 3 combinada para ambas indicações.

As seguintes reações adversas foram identificadas durante os estudos clínicos com **ZINFORO**. As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência e Sistema de Classe de Órgãos. As categorias de frequências são obtidas a partir dos eventos adversos observados nos estudos de Fase 3 agrupados e no estudo na Ásia em pacientes com PAC e são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito comum ($\geq 1 / 10$), Comum ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$), Incomum ($\geq 1 / 1000$, $< 1 / 100$), Raro ($\geq 1 / 10000$, $< 1 / 1000$).

Tabela 8 Frequência de reações adversas em estudos clínicos

Frequência	Sistema de classe de órgãos	Evento
Muito comum ($\geq 10\%$)	Investigações	Teste de Coombs Direto Positivo (ver item Advertências e Precauções)
Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, náusea, vômito, dor abdominal
	Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, tontura
	Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Rash, prurido
	Distúrbios hepatobiliares	Transaminases aumentadas

Frequência	Sistema de classe de órgãos	Evento
Incomum (≥ 0.1% e < 1%)	Distúrbios vasculares	Flebite
	Distúrbios gerais e condições do local de administração	Pirexia, reações no local de infusão (eritema, flebite, dor)
	Distúrbios do sangue e sistema linfático	Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
	Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade/anafilaxia (ver itens Contraindicações e Advertências e Precauções)
	Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Urticária
	Infecções e infestações	Colite por <i>Clostridium difficile</i> (ver item Advertências e Precauções)
	Investigações	Tempo de protrombina prolongado, aumento na taxa internacional normalizada
	Distúrbios renais e urinários	Creatinina sanguínea aumentada

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdose intencional por ceftarolina fosamila é improvável, embora overdose relativa possa ocorrer principalmente em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. Dados limitados em pacientes que receberam doses superiores a recomendada de **ZINFORO** demonstraram reações adversas similares as observadas em pacientes que receberam as doses recomendadas. Tratamento sob tais circunstâncias devem seguir a prática médica padrão local.

A ceftarolina pode ser parcialmente removida por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0247

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: ACS Dobfar S.p.A. – Tribiano – Itália

Envasado e embalado por: Facta Farmaceutici S.p.A.– Teramo – Itália

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

ZINFORO é uma marca licenciada pelo grupo de empresas AstraZeneca.

ZIN005

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/01/2015.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2014	0802223142	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2013	0258442/13-5	1458 – MEDICAMENTO NOVO – Registro de Medicamento Novo (Cumprimento de Exigência)	20/01/2014	NA – Lançamento do Produto	VP e VPS	Pó para solução para infusão 600 mg
11/12/2014	1112405/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2014	1112405/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2014	Resultados de Eficácia; Características Farmacológicas; Reações Adversas e Dizeres Legais	VP e VPS	Pó para solução para infusão 600 mg
20/01/2015	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2015	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2015	Resultados de Eficácia	VP e VPS	Pó para solução para infusão 600 mg