

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceftarolina fosamilo Qilu 600 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 600 mg ceftarolina fosamilo.

Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 30 mg de ceftarolina fosamilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo de color blanco-amarillento a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ceftarolina fosamilo Qilu está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos (ver las secciones 4.4 y 5.1):

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

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

4.2 Posología y forma 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 aclaramiento de creatinina (ClCr) > 50 ml/min

Indicaciones	Posología (mg/perfusión)	Tiempo de perfusión (minutos)/Frecuencia
--------------	-----------------------------	---

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

^a Para pacientes hiperfiltradores con aclaramiento renal aumentado que reciban dosis estándar, puede ser preferible un tiempo de perfusión de 60 minutos.

^b Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver las secciones 4.4 y 5.1.

^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 aclaramiento de creatinina (ClCr) > 50 ml/min*

Indicaciones	Grupo de edad	Posología (mg/perfusión)	Tiempo de perfusión (minutos)/Frecuencia
Dosis estándar ^a	Adolescentes de entre 12 y < 18 años con un peso corporal ≥ 33 kg	600 mg	5-60 ^b /cada 12 horas
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc)	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
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	Neonatos desde el nacimiento hasta < 2 meses ^b	6 mg/kg	60/cada 8 horas
	Adolescentes y niños de ≥ 2 años y < 18 años	12 mg/kg hasta un máximo de 600 mg	120/cada 8 horas
<u>Dosis alta^b</u>	Lactantes de ≥ 2 meses y < 2 años	10 mg/kg	120/cada 8 hora
IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por <i>S. aureus</i> con una CMI de ceftarolina = 2 mg/l o 4 mg/l ^c			

^a Para pacientes hiperfiltradores con aclaramiento renal aumentado que reciban dosis estándar, puede ser preferible un tiempo de perfusión de 60 minutos.

^b Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas y para neonatos se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver las secciones 4.4 y 5.1.

^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 aclaramiento de creatinina > 50 ml/min (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

La dosis debe ser ajustada cuando el aclaramiento de creatinina (ClCr) sea ≤ 50 ml/min, tal como se muestra en las Tablas 3 y 4 (ver las secciones 4.9 y 5.2). 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 aclaramiento de creatinina (ClCr) ≤ 50 ml/min

Indicaciones	Aclaramiento de creatinina (ml/min) ^a	Posología (mg/perfusión)	Tiempo de perfusión (minutos)/Frecuencia
<u>Dosis estándar</u>	> 30 a ≤ 50	400 mg	5-60 ^c /cada 12 horas
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc)	≥ 15 a ≤ 30	300 mg	
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	ESRD, incluida hemodiálisis ^b	200 mg	
<u>Dosis alta^c</u>	> 30 a ≤ 50	400 mg	120/cada 8 horas
IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por <i>S. aureus</i> con una CMI de ceftarolina = 2 mg/l o 4 mg/l ^d	≥ 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, ceftarolina fosamilo se debe administrar después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

^c Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver las secciones 4.4 y 5.1.

^d Para el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es ≤ 1 mg/l se recomienda la dosis estándar

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

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 Enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en ingles).

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 aclaramiento de creatinina (ClCr) ≤ 50 ml/min

Indicaciones	Grupo de edad	Aclaramiento de creatinina (ml/min) ^a	Posología (mg/perfusión)	Tiempo de perfusión (minutos)/Frecuencia
<u>Dosis estándar</u> Infecciones	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	

Indicaciones	Grupo de edad	Aclaramiento de creatinina (ml/min) ^a	Posología (mg/perfusión)	Tiempo de perfusión (minutos)/Frecuencia
complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc)	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
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)		≥ 15 a ≤ 30	6 mg/kg hasta un máximo de 200 mg	
Dosis alta ^c	Niños y adolescentes de ≥ 2 y < 18 años	> 30 a ≤ 50	10 mg/kg hasta un máximo de 400 mg	120/cada 8 horas
IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por <i>S. aureus</i> con una CMI de ceftarolina = 2 mg/l o 4 mg/l ^d		≥ 15 a ≤ 30	8 mg/kg hasta un máximo de 300 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, ceftarolina fosamilo se debe administrar después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

^c Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver las secciones 4.4 y 5.1.

^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 sección 5.2).

Forma de administración

Vía intravenosa.

Tras la reconstitución y la dilución, Ceftarolina fosamilo Qilu se administra mediante perfusión intravenosa 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 perfusión de 50 ml, 100 ml o 250 ml (ver sección 6.6). Las reacciones relacionadas con la perfusión (como la flebitis) se pueden controlar prolongando la duración de la perfusión.

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

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Tenga en cuenta que la reconstitución y la dilución se deben realizar sin demora.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Son posibles reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA) asociadas al tratamiento con antibióticos betalactámicos (incluidas las cefalosporinas).

Los pacientes que presentan antecedentes de hipersensibilidad a cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos pueden ser también hipersensibles a ceftarolina fosamilo. Ceftarolina debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad no-graves a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (p.ej. penicilinas o carbapenems). Si tiene lugar una reacción alérgica grave o RACG durante el tratamiento con ceftarolina fosamilo, se debe interrumpir el medicamento y tomar medidas adecuadas.

Se han notificado, con otros antibióticos betalactámicos, reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arterioespasmos coronarios alérgicos agudos que pueden resultar en infarto de miocardio, ver sección 4.8).

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD)

Con ceftarolina fosamilo 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 fosamilo (ver sección 4.8). En dicha circunstancia, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ceftarolina fosamilo y el empleo de medidas de soporte junto con la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*.

Organismos no sensibles

Pueden tener lugar sobreinfecciones durante o tras el tratamiento con ceftarolina fosamilo.

Pacientes con enfermedad epiléptica preexistente

En estudios toxicológicos se han producido crisis epilépticas a niveles 7-25 veces la C_{max} de ceftarolina en humanos (ver sección 5.3). La experiencia de estudios clínicos con ceftarolina fosamilo en pacientes con enfermedad epiléptica preexistente es muy limitada. Por lo tanto, ceftarolina fosamilo 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 directa (DAGT) positivo. La incidencia de seroconversión del DAGT en pacientes que reciben ceftarolina fosamilo fue del 11,2 % en el conjunto de los cinco 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 fosamilo cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas), (ver sección 4.8). 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 ceftarolina fosamilo. Se debe

estudiar esta posibilidad en pacientes que presenten anemia durante o tras el tratamiento con ceftarolina fosamilo.

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 (p. ej. fibrosis quística, ver sección 5.2), aquellos con riesgo PORT Clase V, y/o NAC que requiera ventilación en el comienzo, NAC debida a *S. aureus* resistente a meticilina o pacientes que requieran cuidados intensivos. Se recomienda precaución cuando se traten dichos pacientes.

No hay experiencia con ceftarolina en el tratamiento de IPTBc en los siguientes grupos de pacientes: los inmunocomprometidos, pacientes con sepsis grave/shock séptico, fascitis necrotizante, absceso perirrectal y pacientes con quemaduras de tercer grado y extensas. La experiencia es limitada en el tratamiento de pacientes con infecciones de pie diabético. Se recomienda precaución cuando se traten dichos pacientes.

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 ceftarolina fosamilo mostradas en las Tablas 1 a 4 para el tratamiento de IPTBc causadas por *S. aureus* con una CMI de ceftarolina de 2 o 4 mg/l se basan en modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos y simulación (ver las secciones 4.2 y 5.1). Ceftarolina fosamilo 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 ceftarolina fosamilo mostrada en la Tabla 2 para pacientes pediátricos < 2 meses de edad se basan en modelos y simulaciones farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacción fármaco-fármaco con ceftarolina fosamilo.

Se espera que la potencial interacción de ceftarolina o ceftarolina fosamilo sobre medicamentos metabolizados por enzimas CYP450 sea baja ya que no son inhibidores ni inductores de enzimas CYP450 in vitro. Ceftarolina o ceftarolina fosamilo 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 se debe esperar interacciones de ceftarolina con medicamentos que son sustratos o inhibidores (por ejemplo probenecid) de estos transportadores.

Población pediátrica

Al igual que con los adultos, se espera que el potencial de interacción sea bajo en pacientes pediátricos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, sobre la utilización de ceftarolina fosamilo 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 fosamilo durante la organogénesis (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ceftarolina fosamilo durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con un antibiótico con el perfil antibacteriano de ceftarolina fosamilo.

Lactancia

Se desconoce si ceftarolina fosamilo o ceftarolina se excreta en la leche humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ceftarolina fosamilo 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 fosamilo sobre la fertilidad en humanos. Los estudios con ceftarolina fosamilo en animales no sugieren efectos perjudiciales en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se pueden producir efectos adversos p.ej. mareo y esto puede tener un efecto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en ≥ 3 % de aproximadamente 3.242 pacientes tratados con ceftarolina fosamilo en estudios clínicos fueron diarrea, dolor de cabeza, náuseas y prurito, y generalmente fueron de intensidad leve o moderada. También pueden ocurrir enfermedad asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD) y reacciones graves de hipersensibilidad.

Se observó una mayor incidencia de erupción cutánea en pacientes asiáticos (ver más adelante) y una mayor incidencia de seroconversión de DAGT (ver sección 4.4) en un estudio de pacientes adultos con IPTBc llevado a cabo con ceftarolina fosamilo 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 poscomercialización con ceftarolina fosamil. Las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas y según la frecuencia. Las categorías de frecuencia se obtienen de acuerdo con 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 órganos y sistemas en ensayos clínicos y experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Colitis por <i>Clostridioides difficile</i> (ver sección 4.4)		
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, hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, hinchazón de labio y cara) (ver las secciones 4.3 y 4.4)		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo	Encefalopatía* ⁺		
Trastornos vasculares		Flebitis			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Neumonía eosinofílica*
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares		Transaminasas aumentadas			
Trastornos renales y urinarios			Creatinina en sangre aumentada		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, reacciones en el lugar de la perfusión (eritema, flebitis, dolor)			
Exploraciones	Test de				

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
complementarias	Coombs Directo Positivo (ver sección 4.4)				

* Reacción adversa medicamentosa (RAM) identificada después de la comercialización.

+ El riesgo de encefalopatía es mayor en pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis de ceftarolina no se ha reducido adecuadamente (ver las secciones 4.2 y 4.9).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado RACG (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantemática aguda generalizada) con el tratamiento con antibióticos betalactámicos, incluyendo las cefalosporinas (ver sección 4.4).

Síndrome de Kounis

Se ha notificado síndrome coronario agudo asociado a una reacción alérgica (síndrome de Kounis) con otros antibióticos betalactámicos.

Rash

Se observó rash de manera frecuente en los estudios conjuntos de Fase III en IPTBc con la administración de ceftarolina fosamilo 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 ceftarolina fosamilo 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 ceftarolina fosamilo. 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 ceftarolina fosamilo; 23 de estos pacientes recibieron sólo una dosis de ceftarolina fosamilo. En general, los efectos adversos notificados en estos estudios fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de ceftarolina fosamilo.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Datos limitados en pacientes que reciben dosis de ceftarolina fosamilo más altas que las recomendadas muestran reacciones adversas similares a las observadas en pacientes que reciben dichas dosis recomendadas. El tratamiento de la sobredosis debe seguir la práctica clínica estándar.

Pacientes con insuficiencia renal

Se puede producir una sobredosificación relativa en pacientes con insuficiencia renal moderada. Se han observado secuelas neurológicas, incluida encefalopatía, en casos en que se administraron antibióticos betalactámicos (incluidas las cefalosporinas) a pacientes con insuficiencia renal sin reducir la dosis (ver sección 4.2).

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otras cefalosporinas y penemes, código ATC: J01DI02

La parte activa tras la administración de Ceftarolina fosamilo Qilu 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). En consecuencia, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de ceftarolina frente a una proporción de estos organismos comprobados entran en el rango sensible (ver sección Resistencia a continuación).

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, entonces se debe tener en cuenta la información local sobre el riesgo de encontrar organismos que expresen estas enzimas. La resistencia puede estar también mediada por la impermeabilidad bacteriana o los mecanismos de la bomba de expulsión de fármaco. Uno o más de estos mecanismos pueden coexistir en un mismo aislado 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, levofloxacino, linezolid, meropenem, tigeciclina, y vancomicina).

Puntos de corte de pruebas de sensibilidad

Los criterios de interpretación de los test de sensibilidad de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) establecidos por el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) para ceftarolina se pueden consultar en el siguiente sitio web (solo disponible en inglés):
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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

- *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 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*

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La C_{max} 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 perfusiones intravenosas de 600 mg cada 8 o 12 horas en adultos sanos con $ClCr > 50$ ml/min.

Distribución

La unión a proteína plasmática 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 fosamilo radiomarcada, fue 20,3 L, similar al volumen de fluido extracelular.

Biotransformación

Ceftarolina fosamilo (profármaco), se transforma en ceftarolina activa en plasma por los enzimas fosfatasa, y las concentraciones del profármaco son medibles en plasma principalmente durante la perfusión intravenosa. La hidrólisis del anillo betalactámico de ceftarolina tiene lugar para formar el metabolito microbiológicamente inactivo, de anillo abierto, ceftarolina M-1. La proporción del AUC media en plasma de ceftarolina M-1 frente a ceftarolina, tras una sola perfusión intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamilo 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 los enzimas hepáticos CYP450.

Eliminación

Ceftarolina se elimina principalmente a través de los riñones. El aclaramiento 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 semivida 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 fosamilo 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 $ClCr \leq 50$ ml/min (ver sección 4.2).

No hay suficiente información para recomendar ajustes de dosis en adolescentes con 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 aclaramiento 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 fosamilo, la farmacocinética de ceftarolina fue similar entre sujetos de edad avanzada sanos (> 65 años), y sujetos adultos jóvenes sanos (18-45 años). Hubo un aumento del 33 % en el AUC_{0-∞} en los sujetos de edad avanzada que se atribuyó principalmente a los cambios en la función renal asociados a la edad. No se requiere ajuste de dosis para ceftarolina fosamilo en pacientes de edad avanzada con valores de aclaramiento 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 sección 4.2).

Pacientes con fibrosis quística

Los pacientes con fibrosis quística se excluyeron de los ensayos clínicos en NAC.

Algunos casos notificados y estudios publicados sugieren la necesidad de una elevada dosis de ceftarolina fosamilo en pacientes con fibrosis quística debido a la posibilidad de una alteración en la farmacocinética de ceftarolina que conduce a niveles subterapéuticos. Los resultados de un estudio farmacocinético poblacional, basado en datos agrupados de varios estudios, en general, no mostraron diferencias significativas clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos de ceftarolina en pacientes con fibrosis quística (de 6 años de edad o más). El aclaramiento de ceftarolina fue similar entre los pacientes con fibrosis quística y los pacientes con NAC o IPTBc mientras que el volumen central de ceftarolina fue similar al de los sujetos sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El riñón fue el principal órgano diana de toxicidad, tanto en mono como en rata. Los hallazgos histopatológicos incluyeron deposición de pigmento e inflamación del epitelio tubular. Los cambios renales no fueron reversibles pero se redujeron en cuanto a gravedad tras un periodo de recuperación de 4 semanas.

Se han observado convulsiones a exposiciones relativamente altas durante estudios a dosis única y multidosis tanto en rata como en mono (≥ 7 veces el nivel de C_{max} 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 fosamilo y ceftarolina fueron clastogénicas en un ensayo *in vitro* de aberración cromosomal, sin embargo no hubo evidencia de actividad mutagénica en un test de 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 posnatal en la rata a exposiciones de hasta 5 veces la exposición clínica observada. Cuando se administró ceftarolina durante la organogénesis, se observaron en la rata cambios menores en el peso del feto y retraso en la osificación del hueso interparietal a exposiciones por debajo de las observadas clínicamente. Sin embargo cuando se administró ceftarolina durante el embarazo y lactancia, no hubo efecto en el peso o crecimiento de la cría. La administración de ceftarolina a conejos hembra preñadas resultó en un aumento de la incidencia fetal de angulación del asta del hioides, una variación esquelética común en fetos de conejo, a exposiciones similares a las observadas clínicamente.

Toxicidad juvenil

Una dosis intravenosa en bolo de ceftarolina fosamilo a ratas lactantes desde el día posnatal 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Arginina

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras la reconstitución:

El concentrado reconstituido debe diluirse inmediatamente.

Tras la dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un periodo de hasta 24 horas a 2—8 °C y 6 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y condiciones antes de usar son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio (Tipo 1) de 20 ml cerrado con un tapón de goma y cápsula de aluminio-polipropileno.

Tamaños de envases: 1 vial y 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares.

El contenido del vial de Ceftarolina fosamilo Qilu debe reconstituirse con 20 ml de agua para preparaciones inyectables estéril. Tras la adición, se debe agitar el vial inmediatamente, y el concentrado resultante se debe diluir inmediatamente antes de su uso. A continuación, se resumen las instrucciones de la reconstitución del vial de Ceftarolina fosamilo Qilu:

Concentración de la dosis (mg)	Volumen de diluyente que se debe añadir (ml)	Concentración aproximada de ceftarolina (mg/ml)	Cantidad que se debe extraer
600	20	30	Adultos: volumen total Pacientes pediátricos: volumen basado en la edad y el peso

El tiempo de reconstitución es inferior a 2 minutos. Mezclar suavemente, pero inmediatamente después de la reconstitución, y comprobar visualmente que el contenido se haya disuelto por completo. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente antes de la administración por si hay partículas en suspensión.

La solución reconstituida se debe diluir aún más para obtener Ceftarolina fosamilo Qilu solución para infusión. Se puede utilizar una bolsa para perfusión de 250 ml, 100 ml o 50 ml para preparar la perfusión, basándose en el volumen requerido del paciente. Los diluyentes apropiados para la perfusión incluyen: solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml), solución inyectable de dextrosa al 5 % (50 mg/ml) y solución inyectable de cloruro de sodio al 0,45 % y de dextrosa al 2,5 % (4,5 mg/ml de cloruro de sodio y 25 mg/ml de dextrosa) o solución Lactato de Ringer. La solución resultante se debe administrar de acuerdo con la dosis seleccionada a lo largo de 5-60 minutos en el caso de la dosis estándar o durante 120 minutos en el de la dosis alta, en volúmenes de perfusión de 50 ml, 100 ml o 250 ml.

El intervalo de tiempo total entre el comienzo de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

El color de la solución para perfusión oscila entre transparente, amarillo claro y amarillo en función de la concentración y las condiciones de conservación, y esta no presenta partículas en suspensión. Cuando se conserva tal y como se recomienda, la potencia del producto no se ve afectada.

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

Tras la administración, se recomienda enjuagar la vía intravenosa con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) para garantizar la administración de toda la dosis.

No se ha establecido la compatibilidad de Ceftarolina fosamilo Qilu con otros medicamentos. Ceftarolina fosamilo Qilu no debe mezclarse con ni añadirse físicamente a soluciones que contengan otros medicamentos.

Cada vial es sólo para un solo 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 - Madrid,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.401

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Junio 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).