



Antibiótico betalactámico de la familia de las cefalosporinas de quinta generación, de amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Presenta actividad frente a microorganismos grampositivos multirresistentes, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (SARV), GISA, hGISA, estafilococos coagulasa negativa (SCN) resistentes a oxacilina y neumococo resistente a penicilina al unirse también a las PBP2a y PBP2x. No tiene actividad frente a *Pseudomonas spp* o *Acinetobacter spp* ni *C. difficile*. La ceftarolina fosamil es un profármaco que se transforma en ceftarolina bioactiva mediante la acción de las enzimas plasmáticas. Es un antibiótico tiempo-dependiente, por lo que el parámetro PK/PD que mejor mide su actividad antibacteriana es el tiempo por encima de la CMI.

## USO CLÍNICO

La ceftarolina está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en neonatos, lactantes, niños, adolescentes:

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

## DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes Pediátricos con función renal normal y aclaramiento de creatinina (CICr) >50 ml/min*				
Edad	Indicación	Posología	Tiempo de perfusión/frecuencia	Dosis
Neonatos (nacimiento hasta <2 meses) <sup>a</sup>	IPTBc, NAC	6 mg/kg iv	60 min cada 8h	Estándar <sup>b</sup>
Lactantes (≥2 meses y <2 años)	NAC	8 mg/kg iv	5-60 min <sup>a</sup> cada 8 h	Estándar <sup>b</sup>
	IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por <i>S. aureus</i> con una CMI de ceftarolina = 2 mg/l o 4 mg/l	10 mg/kg iv	120 min cada 8 h	Alta <sup>a</sup>
Niños (≥2 años y <12 años)	IPTBc, NAC	12 mg/kg iv Máx. 400 mg	5-60 min <sup>a</sup> cada 8 h	Estándar <sup>b</sup>
	IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por <i>S. aureus</i> con una CMI de ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/L	12 mg/kg iv Máx. 600 mg	120 min cada 8 h	Alta <sup>a</sup>
Adolescentes (≥12 años y < 18 años)				
<33 kg	IPTBc, NAC	12 mg/kg iv Máx. 400 mg	5 - 60 min <sup>a</sup> cada 8 h	Estándar <sup>b</sup>
≥33 kg	IPTBc, NAC	600 mg iv	5 - 60 min <sup>a</sup> cada 8 h	Estándar <sup>b</sup>

Todos	IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por <i>S. aureus</i> con una CMI de ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/l	12 mg/kg ivMáx. 600 mg	120 min cada 8 h	Alta <sup>a</sup>
-------	--	------------------------	------------------	-------------------

\*Calculado utilizando la fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup>Para el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es  $\leq 1$  mg/l se recomienda la dosis estándar.

La duración recomendada es de:

- 5-14 días para IPTBc.
- 5-7 días para NAC.

### Insuficiencia renal:

La dosis debe ser ajustada cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 50 ml/min.

No hay suficiente información para recomendar ajustes de dosis en pacientes pediátricos < 2 años con insuficiencia renal moderada o grave.

Pacientes Pediátricos con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina (CICr) $\leq 0$ ml/min*					
Edad	Indicación	Aclaramiento de creatinina (ml/min) <sup>a</sup>	Posología	Tiempo de perfusión/frecuencia	Dosis
Adolescentes (12 y <18 años con un peso corporal $\geq 33$ kg)	IPTBc, NAC	>30 a $\leq 50$	400 mg	5-60 min <sup>b</sup> cada 12 h	Estándar <sup>c</sup>
Adolescentes (12 y <18 años con un peso corporal <33 kg) y niños ( $\geq 2$ y <12 años)		$\geq 15$ a $\leq 30$	300 mg	5-60 min <sup>b</sup> cada 8 h	
		ESRD, incluida hemodiálisis <sup>a</sup>	200 mg		
		>30 a $\leq 50$	8 mg/kg hasta un máximo de 300 mg		
		$\geq 15$ - $\leq 30$	6 mg/kg hasta un máximo de 200 mg		
Niños y adolescentes desde $\geq 2$ y <18 años	IPTBc confirmadas o presuntamente causadas por <i>S. aureus</i> con una CMI de ceftarolina = 2 mg/l o 4 mg/l	>30- $\leq 50$	10 mg/kg hasta un máximo de 400 mg	120 min cada 8 h	Alta <sup>b</sup>
		$\geq 15$ - $\leq 30$ /td>	8 mg/kg hasta un máximo de 300 mg		

\*Calculado utilizando la fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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.

<sup>a</sup>La ceftarolina es hemodializable; por lo tanto, se debe administrar después de la sesión de hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

<sup>b</sup>Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

<sup>c</sup>Para el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es  $\leq 1$  mg/l se recomienda la dosis estándar.

### **Insuficiencia hepática:**

No se considera necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

## **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).

## **PRECAUCIONES**

### **Hipersensibilidad:**

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

### **Diarrea asociada a *Clostridium difficile*:**

Se ha notificado colitis asociada a antibacterianos y colitis pseudomembranosa, y puede variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal.

### **Pacientes con enfermedad epiléptica preexistente:**

En estudios toxicológicos se han producido crisis epilépticas.

### **Seroconversión del test de antiglobulina (test de Coombs) directo y riesgo potencial de anemia hemolítica:**

Durante el tratamiento puede tener lugar el desarrollo de un test de antiglobulina directo (DAGT) positivo.

### **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, 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. Se recomienda precaución cuando se traten dichos pacientes.

No hay datos sobre el uso en embarazadas.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

**Con datos específicos en niños. El perfil de seguridad en población pediátrica fue similar a los obtenidos en adultos en los ensayos clínicos realizados.** Se describen los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica. Para el resto, consultar la ficha técnica.

- Muy frecuentes: test de Coombs directo positivo
- Frecuentes: *rash*, prurito, cefalea, mareo, flebitis, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, transaminasas aumentadas, pirexia, reacciones en el lugar de la perfusión (eritema, flebitis, dolor).
- Seguridad en población pediátrica: 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. En general, el perfil de seguridad en estos 227 pacientes fue similar al observado en la población adulta.
- 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; 23 de estos pacientes recibieron solo una dosis de ceftarolina. En general, los efectos adversos notificados en estos estudios fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de ceftarolina.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

No se esperan interacciones con ceftarolina ya que no se metaboliza por enzimas CYP450 *in vitro*, ni es sustrato, ni inhibidor de los transportadores renales de captación (OCT2, OAT1 y OAT3) *in vitro*.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Preparación y administración:** el vial de 600 mg debe reconstituirse con 20 ml de agua para preparaciones inyectables (concentración 30 mg/ml). Puede diluirse en los siguientes fluidos: suero fisiológico 0,9%, suero glucosado 5%, glucosalino (0,45%/2,5%), Ringer Lactato.

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

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online*

en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Ficha técnica de zínforo. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 08/03/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/12785001/FT\\_12785001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/12785001/FT_12785001.html)
- Blumer JL, Ghonghadze T, Cannavino C, O'Neal T, Jandourek A, Friedland HD, *et al.* A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled Study evaluating the Safety and Effectiveness of Ceftaroline Compared With Ceftriaxone Plus Vancomycin in Pediatric Patients With Complicated Community-acquired Bacterial Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:760-766.
- Bradley JS, Stone GG, Chan PLS, Raber SR, Riccobene T, Más Casullo V, *et al.* Phase 2 Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Ceftaroline Fosamil in Neonates and Very Young Infants With Late-onset Sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 May;39(5):411-418.
- Cannavino CR, Nemeth A, Korczowski B, Bradley JS, O'Neal T, Jandourek A, *et al.* A Randomized, Prospective Study of Pediatric Patients With Community-acquired Pneumonia Treated With Ceftaroline Versus Ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:752-759.
- Corey A, So TY. Current Clinical Trials on the Use of Ceftaroline in the Pediatric Population. *Clin Drug Investig.* 2017;37(7):625-634.
- Korczowski B, Antadze T, Giorgobiani M, Stryjewski ME, Jandourek A, Smith A, *et al.* A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline Versus Comparator in Pediatric Patients With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:e239-47.

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**