



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) ^a	IPTBc, NAC	6 mg/kg iv	60 min cada 8h	Estándar ^b
Lactantes (≥2 meses y <2 años)	NAC	8 mg/kg iv	5-60 min ^a cada 8 h	Estándar ^b
	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 ^a
Niños (≥2 años y <12 años)	IPTBc, NAC	12 mg/kg iv Máx. 400 mg	5-60 min ^a cada 8 h	Estándar ^b
	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 ^a
Adolescentes (≥12 años y < 18 años)				
<33 kg	IPTBc, NAC	12 mg/kg iv Máx. 400 mg	5 - 60 min ^a cada 8 h	Estándar ^b
≥33 kg	IPTBc, NAC	600 mg iv	5 - 60 min ^a cada 8 h	Estándar ^b

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 ^a
-------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------	------------------	-------------------

*Calculado utilizando la fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos (en ml/min/1,73 m²).

^a 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.

^bPara el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es ≤ 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) ≤ 0 ml/min*					
Edad	Indicación	Aclaramiento de creatinina (ml/min) ^a	Posología	Tiempo de perfusión/frecuencia	Dosis
Adolescentes (12 y <18 años con un peso corporal ≥ 33 kg)	IPTBc, NAC	>30 a ≤ 50	400 mg	5-60 min ^b cada 12 h	Estándar ^c
Adolescentes (12 y <18 años con un peso corporal <33 kg) y niños (≥ 2 y <12 años)		≥ 15 a ≤ 30	300 mg	5-60 min ^b cada 8 h	
		ESRD, incluida hemodiálisis ^a	200 mg		
		>30 a ≤ 50	8 mg/kg hasta un máximo de 300 mg		
		≥ 15 - ≤ 30	6 mg/kg hasta un máximo de 200 mg		
Niños y adolescentes desde ≥ 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- ≤ 50	10 mg/kg hasta un máximo de 400 mg	120 min cada 8 h	Alta ^b
		≥ 15 - ≤ 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 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.

^aLa ceftarolina es hemodializable; por lo tanto, se debe administrar después de la sesión de hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

^bLos tiempos de perfusión de menos de 60 minutos y las recomendaciones de dosis altas se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

^cPara 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.

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
- 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).