# Zinforo®

# Pfizer Brasil Ltda.

# solução para infusão

# 600 mg

**ZINFORO®**
**ceftarolina fosamila**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome comercial:** Zinforo®
**Nome genérico:** ceftarolina fosamila

## APRESENTAÇÃO
Zinforo® pó para solução para infusão contendo 600 mg de ceftarolina fosamila em embalagens com 10 frascos-ampolas.

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## 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® (ceftarolina fosamila) é indicado para o tratamento das seguintes infecções (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas):

• Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) causadas por isolados sensíveis de *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas resistentes à meticilina - MRSA), *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 (PAC) causada por isolados sensíveis de *Streptococcus pneumoniae* (incluindo casos com bacteremia concomitante), *Staphylococcus aureus* (apenas cepas sensíveis à meticillina - MSSA), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* e *Klebsiella pneumoniae*.

Zinforo® é indicado em recém-nascidos, lactentes, crianças, adolescentes e adultos.

Deve-se levar em consideração diretrizes oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Infecções de pele e partes moles complicadas**
Um total de 1.396 adultos com infecções de pele e partes moles complicadas documentadas foram incluídos em dois estudos idênticos randomizados, multicêntricos, multinacionais, duplo-cegos (CANVAS 1 e CANVAS 2) comparando ceftarolina fosamila (600 mg administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 12 horas) à vancomicina mais aztreonam (1 g de vancomicina administrado por via intravenosa durante 60 minutos seguido de 1 g de aztreonam administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 12 horas). 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* preexistente, 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.

O desfecho primário de eficácia foi a resposta clínica, na visita do Teste de Cura (TOC), nas populações coprimárias dos pacientes CA e MITT. Vide tabela abaixo.

**Tabela 1 Taxas de cura clínica no TOC de dois estudos Fase 3 em IPPMc depois de 5 a 21 dias de terapia**

| | ceftarolina n/N (%) | vancomicina/aztreonam n/N (%) | Diferença de tratamento (2 lados de IC de 95%) |
|---|---|---|---|
| **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 passíveis de avaliação microbiológica, são apresentadas abaixo.

**Tabela 2 Taxas de cura clínica por patógeno infectante de pacientes passíveis de avaliação microbiológica com IPPMc (dados de dois estudos integrados de Fase 3)**

| Organismo | ceftarolina n/N (%) | vancomicina/aztreonam n/N (%) |
|---|---|---|
| **Organismos Gram-positivos** | | |
| *Staphylococcus aureus* | 352/378 (93,1) | 336/356 (94,4) |
| MSSA (cepas sensíveis à meticilina) | 212/228 (93,0) | 225/238 (94,5) |
| MRSA (cepas resistentes à meticilina) | 142/152 (93,4) | 115/122 (94,3) |
| *Streptococcus pyogenes* | 56/56 (100,0) | 56/58 (96,6) |
| *Streptococcus agalactiae* | 21/22 (95,5) | 18/18 (100,0) |
| *Streptococcus dysgalactiae* | 13/13 (100,0) | 15/16 (93,8) |
| Grupo *Streptococcus anginosus*[a] | 12/13 (92,3) | 15/16 (93,8) |
| **Organismos Gram-negativos** | | |
| *Escherichia coli* | 20/21 (95,2) | 19/21 (90,5) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 17/18 (94,4) | 13/14 (92,9) |
| *Morganella morganii* | 11/12 (91,7) | 5/6 (83,3) |
| *Klebsiella oxytoca* | 10/12 (83,3) | 6/6 (100,0) |

[a] Inclui *S. anginosus, S. intermedius* e *S. constellatus*

**Infecções de pele e partes moles complicadas com resposta inflamatória sistêmica ou comorbidades subjacentes (COVERS)**

Um total de 772 adultos com IPPMc com evidência de inflamação sistêmica e/ou comorbidades subjacentes foram incluídos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego (COVERS) comparando ceftarolina fosamila (600 mg administrados por via intravenosa por 120 minutos, a cada 8 horas) à vancomicina mais aztreonam. A população MITT incluiu todos os pacientes que receberam qualquer quantidade do medicamento em estudo de acordo com o seu grupo de tratamento randomizado; os pacientes tinham uma área média de tamanho de lesão de 400 $cm^2$, 40% tinham SIRS e 61% tinham PCR elevada (> 50 mg/L). A duração do tratamento foi de 5 a 14 dias. A população CA incluiu pacientes na população MITT com adesão suficiente ao protocolo. O desfecho primário foi a taxa de cura clínica na visita TOC em ambas as populações MITT e CA.

**Tabela 3 Taxa de cura clínica no TOC no estudo COVERS após 5 a 14 dias de terapia**

| | ceftarolina n/N (%) | vancomicina/aztreonam n/N (%) | Diferença do tratamento (2 lados de IC de 95%) |
|---|---|---|---|
| CA | 342/395 (86,6) | 180/211 (85,3) | 1,3 (-4,3, 7,5) |
| MITT | 396/506 (78,3) | 202/255 (79,2) | -1,0 (-6,9, 5,4) |

As taxas de cura clínica no TOC, por patógeno nos pacientes avaliados microbiologicamente, são apresentadas abaixo.

**Tabela 4 Taxas de cura clínica pela infecção de patógenos de pacientes microbiologicamente avaliáveis com IPPMc (dados de COVERS)**

| Organismo | ceftarolina n/N (%) | vancomicina/aztreonam n/N (%) |
|---|---|---|
| Organismos Gram-positivos | | |
| *Staphylococcus aureus* | 109/119 (91,6) | 61/71 (85,9) |
| MSSA (cepas sensíveis à meticilina) | 88/94 (93,6) | 49/57 (86,0) |
| MRSA (cepas resistentes à meticilina) | 21/25 (84,0) | 12/15 (80,0) |
| *Streptococcus pyogenes* | 14/15 (93,3) | 7/7 (100) |
| Grupo *Streptococcus anginosus*[a] | 16/18 (88,9) | 4/4 (100) |
| Organismos Gram-negativos | | |
| *Escherichia coli* | 11/12 (91,7) | 9/10 (90,0) |
| *Klebsiella pneumoniae* | 5/7 (71,4) | 3/4 (75,0) |

[a] Inclui *S. anginosus, S. intermedius* e *S. constellatus*

**Pneumonia adquirida na comunidade**
Um total de 1.240 adultos com diagnóstico de PAC foram incluídos em dois estudos randomizados, multicêntricos, multinacionais, duplo-cegos, (FOCUS 1 e FOCUS 2) comparando ceftarolina fosamila (600 mg administrado por via intravenosa durante 60 minutos, a cada 12 horas) com ceftriaxona (1 g administrado por via intravenosa durante 30 minutos, a cada 24 horas). 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(es) novo(s) ou progressivo(s) 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.

O desfecho primário de eficácia foi a resposta clínica, na visita de Teste de Cura (TOC), nas populações coprimárias de CA e de MITTE. Vide tabela abaixo.

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

| | **ceftarolina n/N (%)** | **ceftriaxona n/N (%)** | **Diferença de tratamento (2 lados de IC de 95%)** |
|---|---|---|---|
| **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 6 Taxas de cura clínica por patógeno infectante de pacientes passíveis de avaliação microbiológica com PAC (dados de dois estudos integrados de Fase 3)**

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

**Estudo em PAC na Ásia**
Um total de 771 adultos com diagnóstico de PAC foram incluídos em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego na Ásia, comparando ceftarolina fosamila (600 mg administrado por via intravenosa durante 60 minutos, a cada 12 horas) à 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 TOC na população 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 CA como nas populações MITT (Tabela 7). 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 7 Resposta clínica no TOC - Não inferioridade [populações clinicamente avaliáveis (CA)]**

| Resposta clínica | Número (%) de pacientes ceftarolina (n=247) | ceftriaxona (n=231) | Diferença | IC de 95% para diferença |
|---|---|---|---|---|
| Cura clínica | 208 (84,2) | 170 (73,6) | 10,6 | (3,3; 18,0) |
| Falha clínica | 39 (15,8) | 61 (26,4) | | |

**População pediátrica**

**Infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc)**
Estudo pediátrico de pacientes com IPPMc, randomizado, grupo paralelo, ativo controlado em pacientes pediátricos de 2 meses a < 18 anos de idade.

Um total de 163 crianças de 2 meses a < 18 anos de idade com IPPMc clinicamente documentadas foi incluído em um estudo clínico randomizado, multicêntrico, multinacional, grupo paralelo, ativo controlado, comparando ceftarolina fosamila com vancomicina ou cefazolina (cada um com aztreonam opcional). A duração do tratamento foi de 5 a 14 dias. A alteração para tratamento oral com cefalexina, clindamicina ou linezolida, foi permitida após o Dia 3 do estudo. A população MITT incluiu todos os pacientes que receberam qualquer quantidade do medicamento do estudo com diagnóstico confirmado de IPPMc.

O objetivo primário foi avaliar a segurança e tolerabilidade de ceftarolina fosamila. O estudo não foi desenhado para avaliar a eficácia comparativa inferencial, e nenhum desfecho de eficácia foi identificado como primário.

As taxas de cura clínica no teste de cura (8 a 15 dias após o término do tratamento) na população MITT foram de 94,4% (101/107) para ceftarolina fosamila e 86,5% (45/52) para o comparador, com uma diferença de tratamento de 7,9 (IC de 95% –1,2, 20,2).

**Pneumonia adquirida na comunidade**
Foi realizado um estudo randomizado, grupo paralelo, ativo controlado, em pacientes pediátricos de 2 meses a < 18 anos de idade com PAC.

Um total de 161 crianças com diagnóstico de PAC foi incluído no estudo randomizado, multicêntrico, multinacional, ativo controlado, comparando ceftarolina fosamila com ceftriaxona. Foram incluídos neste estudo pacientes com novo(s) ou progressivo(s) infiltrado(s) pulmonar(es) na radiografia de tórax, e sinais e sintomas consistentes com PAC, incluindo início agudo ou agravamento de sintomas de tosse, taquipneia, produção de escarro, gemência, dor torácica, cianose ou aumento do trabalho respiratório, com a necessidade de hospitalização e terapia IV. A duração do tratamento foi de 5 a 14 dias. Uma mudança na terapia oral com amoxicilina-clavulanato foi permitida após o Dia 3 do estudo. A população de MITT incluiu todos os pacientes randomizados que receberam quaisquer quantidades do medicamento de estudo com um diagnóstico confirmado de PAC.

O objetivo principal foi avaliar a segurança e tolerabilidade da ceftarolina fosamila. O estudo não foi desenhado para análise de eficácia inferencial comparativa, e nenhum desfecho de eficácia foi identificado como primário.

As taxas de cura clínica no teste de cura (8 a 15 dias após a dose final do medicamento de estudo) na população do MITT foram 87,9% (94/107) para ceftarolina fosamila, e 88,9% (32/36) para o comparador, com diferença de tratamento de -1,0 (IC de 95% –11,5, 14,1).

**Referências**

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Zhong, et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. The Lancet.Vol 15 February 2015. p. 161-171.
8. KorczowskiB, 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-e247.
9. Cannavino CR, et al. A Randomized, Prospective Study of Pediatric Patients With Community-acquired Pneumonia Treated With Ceftaroline Versus Ceftriaxone Pediatr Infect Dis J 2016; 35:752-9.
10. Dryden, M et al. A phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline fosamil 600 mg every 8 h versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities. J Antimicrob Chemoter 2016; 71: 3575-3584.

## 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* demonstraram que a ação bactericida da ceftarolina resulta da inibição da biossíntese da parede celular, pela ligação às proteínas essenciais de ligação à penicilina (PBPs). A ceftarolina também é ativa contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Streptococcus pneumoniae* não sensível à penicilina (PNSP), devido à sua alta afinidade para as PBPs alteradas encontradas nestes organismos.

**Relação farmacocinética/farmacodinâmica**
Assim como ocorre 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 *Enterobacterales* 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 (cefalosporinases AmpC). A resistência também pode ser mediada por impermeabilidade bacteriana ou por mecanismos da bomba de efluxo da droga. Um ou mais desses mecanismos podem coexistir na mesma bactéria.

**A resistência cruzada**
Embora a resistência cruzada possa ocorrer, ao contrário de outras cefalosporinas, a ceftarolina é ativa contra a maioria dos MRSA e PNSP devido à capacidade de ligar-se às PBPs alteradas nestes organismos, que normalmente conferem insensibilidade a outros agentes beta-lactâmicos.

**Interação com outros agentes antibacterianos**
Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer antagonismo entre ceftarolina em combinação com outros agentes antibacterianos comumente utilizados (por exemplo: amicacina, azitromicina, aztreonam, daptomicina, levofloxacino, linezolida, meropeném, 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 severas. Se necessário, deve-se procurar aconselhamento de um profissional quando a prevalência da resistência local é tal que a utilidade do agente se torna questionável.

A sensibilidade à ceftarolina de um dado isolado clínico deve ser determinada por métodos padronizados. Interpretações dos resultados dos testes devem ser feitas de acordo com doenças infecciosas locais e diretrizes de microbiologia clínica.

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

**Infecções de pele e partes moles complicadas**
**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 bacteremia concomitante);
*Staphylococcus aureus* (apenas cepas sensíveis à meticillina).

**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 seriam sensíveis à ceftarolina na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:

**Organismos anaeróbicos Gram-positivos**
Espécies de *Peptostreptococcus*.

**Organismos anaeróbicos Gram-negativos**
Espécies de *Fusobacterium*.

Dados indicam que as seguintes espécies não foram suscetíveis à ceftarolina *in vitro*:
• *Chlamydophila spp.*
• *Legionella spp.*
• *Mycoplasma spp.*
• *Proteus spp.*
• *Pseudomonas aeruginosa*

**Propriedades farmacocinéticas**

A concentração máxima (Cmáx) e a área sob a curva (AUC) da ceftarolina aumentam quase que proporcionalmente à dose no intervalo de dose única de 50 a 1.000 mg. Não é observado acúmulo significativo de ceftarolina após múltiplas infusões intravenosas de 600 mg administradas durante 60 minutos, a cada 8 a 12 horas, em adultos saudáveis com função renal normal ou pacientes com insuficiência leve (ClCr > 50 mL/min).

A exposição sistêmica (AUC), $T_{1/2}$ e a depuração da ceftarolina foram semelhantes após a administração de 600 mg de ceftarolina fosamila em um volume de 50 mL, a indivíduos adultos saudáveis, a cada 8 horas, durante 5 dias, em infusões de 5 ou 60 minutos, e a $T_{max}$ da ceftarolina ocorreu cerca de 5 minutos após o término da infusão de ceftarolina fosamila para ambas as durações de infusão. A $C_{max}$ média (DP) da ceftarolina foi de 32,5 (4,82) mg/L para a infusão de 5 minutos de duração (n = 11) e 17,4 (3,87) mg/L para a infusão de 60 minutos de duração (n = 12).

**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 homens 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 fosfatases, e as 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 intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamila em indivíduos saudáveis, é de aproximadamente 20 a 30%.

Num conjunto de microssomos 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 homens 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 adultos, adolescentes e crianças com ClCr > 30 a 50 mL/min (vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Populações especiais).

Não há informação suficiente para recomendar ajuste da dose em adolescentes com estágio terminal de doença renal com idade de 12 a < 18 anos e com peso corporal < 33 kg, e crianças com idade de 2 a < 12 anos com estágio terminal de doença renal. Não há informação suficiente para recomendar ajuste da dose em pacientes pediátricos com idade < 2 anos com insuficiência renal moderada ou severa, ou com estágio terminal de doença renal.

**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 insuficiência 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 ceftarolina fosamila, a farmacocinética da ceftarolina foi semelhante entre indivíduos idosos saudáveis (≥ 65 anos de idade) e indivíduos adultos jovens saudáveis (18 a 45 anos de idade). Houve um ligeiro aumento de 33% na AUC0-∞ em idosos, o que foi principalmente atribuível a mudanças na função renal relacionadas à idade. Não é necessário ajuste de dose de ceftarolina em pacientes idosos com depuração de creatinina acima de 50 mL/min.

**Pacientes pediátricos**
Ajustes de dose são necessários para recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes com peso corporal < 33 kg (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

**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 covariável 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-clínicos**
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 o nível da Cmáx estimado 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 resultaram em um aumento da incidência fetal do osso hioide 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 embriofetal, fertilidade ou o desenvolvimento pós-natal.
No geral, não foram observados em ratas efeitos adversos na fertilidade ou no desenvolvimento pós-natal em até 5 vezes a exposição clínica observada. Quando ceftarolina foi administrada durante organogênese, alterações menores no peso fetal e ossificação tardia do osso interparietal foi observada em rata em exposição abaixo da

obsevada clinicamente. No entanto, não foi observado efeito no peso ou crescimento do filhote quando a ceftarolina foi administrada durante a gravidez e lactação.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.
Hipersensibilidade à classe de antibacterianos cefalosporínicos.
Hipersensibilidade imediata ou intensa (por exemplo, choque anafilático) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (por exemplo, penicilinas ou carbapenêmicos).

**Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com ceftarolina fosamila e até 15 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.** Após 15 dias, a doação deve ser avaliada por profissional qualificado.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**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 microrganismos sensíveis a este medicamento.**

**Reações de hipersensibilidade**
Como ocorre com todos os agentes antibacterianos beta-lactâmicos, reações graves de hipersensibilidade e ocasionalmente fatais podem ocorrer (vide item 4. Contraindicações e item 9. Reações Adversas).

Foram notificadas reações adversas cutâneas severas (SCARs), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), e pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP) em pacientes que tomam antibióticos beta-lactâmicos (incluindo ceftarolina fosamila).

Pacientes com histórico de hipersensibilidade às cefalosporinas, penicilinas ou outros antibacterianos beta-lactâmicos, também podem ser hipersensíveis à ceftarolina fosamila. 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 desenvolveu anteriormente uma reação de hipersensibilidade imediata ou grave (por exemplo, choque anafilático) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico, a ceftarolina fosamila não deve ser administrada (vide item 4. Contraindicações).

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

**Diarreia associada à *Clostridioides difficile***
Colite associada a antibacterianos, e colite pseudomembranosa, foram relatadas com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo Zinforo®, e pode variar em severidade de leve a risco de morte. Portanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia durante ou após a administração de ceftarolina fosamila (vide item 9. 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 *Clostridioides difficile,* deve ser considerada.

**Pacientes com histórico de convulsão preexistente**
Como ocorre com outras cefalosporinas, convulsões ocorreram em estudos toxicológicos de ceftarolina em 7 a 25 vezes os níveis da Cmáx em humanos (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos). A experiência em estudos clínicos com ceftarolina em pacientes com histórico de convulsão preexistente é limitada. Portanto, Zinforo® deve ser utilizado com precaução nesta população de pacientes.

**Taxa de soroconversão ao teste de antiglobulina direto (teste de Coombs) e potencial risco de anemia hemolítica**
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 11,2% nos cinco

estudos pivotais Fase 3 agrupados, com a administração a cada 12 horas (600 mg administrado ao longo de 60 minutos a cada 12 horas) e de 32,3% em um estudo em pacientes que receberam ceftarolina fosamila a cada 8 horas (600 mg administrado ao longo de 120 minutos, a cada 8 horas). Não houve evidência de hemólise em qualquer paciente recebendo ceftarolina fosamila que desenvolveu DAGT positivo. Entretanto, a possibilidade de ocorrer anemia hemolítica em associação com cefalosporina, incluindo tratamento com Zinforo®, não pode ser descartada. Pacientes com anemia durante ou após o tratamento com Zinforo® devem ser investigados sobre esta possibilidade.

**Organismos não susceptíveis**
Superinfecções podem ocorrer, assim como com outros agentes antibacterianos.

**IPPMc causadas por *S. aureus* com uma CIM > 1 mg/L para ceftarolina**
Existem dados clínicos limitados para a ceftarolina no tratamento das IPPMc em adultos causadas por *S. aureus* com uma CIM > 1 mg/L para ceftarolina, e não existem dados clínicos para o tratamento de *S. aureus* com uma CIM = 2 mg/L ou 4 mg/L para ceftarolina. Portanto, as doses recomendadas de Zinforo® para tratar as IPPMc causadas por *S. aureus* com uma CIM > 1 mg/L para ceftarolina, baseiam-se na modelação e simulação farmacocinética/farmacodinâmica (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

**Pacientes pediátricos < 2 meses de idade**
Existem dados clínicos limitados em pacientes com menos de 2 meses de idade. Portanto, a dose recomendada de Zinforo®, apresentada na Tabela 8 para pacientes pediátricos com menos de 2 meses de idade, baseia-se na modelagem e simulação farmacocinética-farmacodinâmica (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

**Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**
Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Podem ocorrer efeitos indesejáveis (por exemplo: tontura), os quais podem influenciar a capacidade para dirigir veículos e operar máquinas (vide item 9. Reações Adversas).

**Fertilidade, gravidez e lactação**

**Gravidez**
**Zinforo® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**
Não estão disponíveis dados clínicos sobre a gravidez para ceftarolina. Estudos em animais com ceftarolina fosamila não indicaram efeitos nocivos sobre a fertilidade, gravidez, parto ou desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos). Zinforo® não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se claramente necessário e apenas se o potencial benefício superar o possível risco.

**Lactação**
**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**
**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**
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 recomendada.

## 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 coadministração 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 e, 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; portanto, não são esperadas interações medicamentosas com medicamentos que inibem a secreção renal ativa (por exemplo: probenecida) ou com medicamentos que são substratos destes transportadores.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Zinforo® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C), protegido da luz e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

**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 8. Posologia e Modo de Usar, a solução intravenosa deve ser administrada nas primeiras 6 horas após a preparação. A estabilidade físico-química foi demonstrada por até 12 horas de 2 °C a 8 °C. Uma vez retirado do refrigerador para a temperatura ambiente de 23 °C a 25 °C, 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.

**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.**
**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**
Características físicas e organolépticas: pó amarelo claro a branco amarelado.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Dosagem em adultos e pacientes pediátricos**
A dose recomendada de Zinforo® é de 600 mg administrado a cada 12 horas por infusão intravenosa durante 5 a 60 minutos (dose padrão), com reduções apropriadas para pacientes pediátricos (vide Tabela 8). A duração do tratamento deve ser orientada pelo tipo de infecção a ser tratada, sua gravidade e resposta clínica do paciente.

Para o tratamento de IPPMc confirmadas ou suspeitas de serem causadas por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) com uma Concentração Inibitória Mínima (CIM) < 2 mg/L para ceftarolina, a dose de Zinforo® é de 600 mg, administrada a cada 12 horas por infusão intravenosa por 5 a 60 minutos (dose padrão), com reduções apropriadas para pacientes pediátricos (vide Tabela 8).

Para o tratamento de pacientes com IPPMc confirmadas ou suspeitas de serem causadas por *S. aureus* com uma CIM = 2 mg/L ou 4 mg/L para ceftarolina, a dose de Zinforo® é de 600 mg, administrada a cada 8 horas por infusão intravenosa, durante 120 minutos (dose elevada), com reduções apropriadas para pacientes pediátricos (vide Tabela 8).

**Tabela 8. Dosagem em pacientes com clearance de creatinina (ClCr) > 50 mL/min***

| **Indicações / Duração de tratamento recomendada (dias)** | **Faixa etária** | **Posologia** | **Tempo de infusão (minutos)[a] / Frequência** |
|---|---|---|---|
| Dose padrão<br><br>IPPMc[b] / 5 – 14<br><br>PAC[c] / 5 – 7 | Adultos e adolescentes com idade entre 12 e < 18 anos com peso corpóreo ≥ 33 kg | 600 mg | 5 - 60 / a cada 12 horas |
| | Adolescentes com idade entre 12 anos e < 18 anos com peso corpóreo < 33 kg **e** crianças ≥ 2 anos a < 12 anos | 12 mg/kg, a um máximo de 400 mg | 5 - 60 / a cada 8 horas |
| | ≥ 2 meses a < 2 anos | 8 mg/kg | 5 - 60 / a cada 8 horas |
| | Do nascimento a < 2 meses[d] | 6 mg/kg | 60 / a cada 8 horas |
| Dose elevada<br><br>IPPMc[b] confirmada ou suspeita de ser causada por *S. aureus* com uma CIM = 2 mg/L ou 4 mg/L para ceftarolina[d] / 5 – 14 | Adultos | 600 mg | 120 / a cada 8 horas |
| | Adolescentes e crianças de ≥ 2 anos a < 18 anos | 12 mg/kg, a um máximo de 600 mg | 120 / a cada 8 horas |
| | ≥ 2 meses a < 2 anos | 10 mg/kg | 120 / a cada 8 horas |

[a] O tempo de infusão de 5 minutos é baseado em análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas.
[b] Indicação de infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc).
[c] Indicação de pneumonia adquirida na comunidade (PAC).
[d] Recomendações de doses elevadas e em recém-nascidos são baseadas em análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas.
* Calculado usando a fórmula de Cockcroft-Gault para adultos e a fórmula de Schwartz (em mL/min/1,73 $m^2$) para pacientes pediátricos.

**Populações especiais**

**Pacientes com insuficiência renal**
A dose deve ser ajustada quando a depuração da creatinina (ClCr) for ≤ 50 mL/min, conforme apresentado na Tabela 9. As recomendações de dose para crianças e adolescentes são baseadas na modelagem farmacocinética. Os pacientes com doença renal terminal só podem ser tratados conforme posologia na Tabela 9.

Para doença renal terminal não há informação suficiente para recomendar ajustes de dose em adolescentes com idades entre 12 a < 18 anos com peso < 33 kg e em crianças com idade entre 2 e 12 anos. Não há informação suficiente para recomendar ajustes de dose em pacientes pediátricos < 2 anos com insuficiência renal moderada ou severa, ou doença renal terminal.

**Tabela 9. Posologia em pacientes com insuficiência renal (ClCr ⩽ 50 mL/min)**

| **Indicações / Duração de tratamento recomendada (dias)** | **Faixa etária** | **Clearance de creatinina (mL/min)[a]** | **Posologia** | **Tempo de infusão (minutos)[b] / Frequência** |
|---|---|---|---|---|
| Dose padrão<br><br>IPPMc[c] / 5 – 14<br><br>PAC[d] / 5 – 7 | Adultos e adolescentes com idade entre 12 e < 18 anos com peso corpóreo ≥ 33 kg | > 30 a ≤ 50 | 400 mg | 5 - 60 / a cada 12 horas |
| | | ≥ 15 a ≤ 30 | 300 mg | |
| | | Doença renal terminal, incluindo hemodiálise[f] | 200 mg | |
| | Adolescentes com idade entre 12 anos e < 18 anos com peso corpóreo < 33 kg **e** crianças ≥ 2 anos a < 12 anos | > 30 a ≤ 50 | 8 mg/kg, a um máximo de 300 mg | 5 - 60 / a cada 8 horas |
| | | ≥ 15 a ≤ 30 | 6 mg/kg a um máximo de 200 mg | |
| Dose elevada<br><br>IPPMc[c] confirmada ou suspeita de ser causada por *S. aureus* com uma CIM = 2 mg/L ou 4 mg/L para ceftarolina[e] / 5 – 14 | Adultos | > 30 a ≤ 50 | 400 mg | 120 / a cada 8 horas |
| | | ≥ 15 a ≤ 30 | 300 mg | |
| | | Doença renal terminal, incluindo hemodiálise[f] | 200 mg | |
| | Adolescentes e crianças com idade entre ≥ 2 anos a < 18 anos | > 30 a ≤ 50 | 10 mg/kg, a um máximo de 400 mg | 120 / a cada 8 horas |
| | | ≥ 15 to ≤ 30 | 8 mg/kg a um máximo de 300 mg | |

[a] Calculado utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault para adultos e fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos (em mL/min/1,73 $m^2$). A dose é baseada no ClCr. O ClCr deve ser monitorado de perto e a dose ajustada de acordo com a alteração da função renal.
[b] O tempo de infusão de 5 minutos é baseado em análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas.
[c] Indicação de infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc).
[d] Indicação de pneumonia adquirida na comunidade (PAC).
[e] Baseado em análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas.
[f] A ceftarolina é hemodialisável. Assim, Zinforo® deve ser administrado após hemodiálise em dias de hemodiálise.

**Pacientes com insuficiência hepática**
Nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes com insuficiência hepática (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

**Pacientes idosos**
Não é necessário ajuste de dose para os idosos com valores de depuração de creatinina (ClCr) > 50 mL/min (vide item 3. Características Farmacológicas – 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 quaisquer partículas.

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, 100 mL ou 50 mL pode ser utilizada para preparar a infusão. 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.

O volume de infusão para pacientes pediátricos irá variar de acordo com o peso da criança. A concentração da solução de infusão durante a preparação e administração não deve exceder 12 mg/mL de ceftarolina fosamila.

A solução diluída (frasco ou bolsa de infusão) deve ser administrada em até 6 horas quando mantida em temperatura ambiente de 25°C. Esta solução pode ser armazenada por até 12 horas entre 2 e 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 1.800 mg.

Zinforo® deve ser usado por infusão intravenosa, e outra via de administração não é recomendada.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Estudos de Fase 3 combinados**
Quatro estudos clínicos de fase 3 (dois em IPPMc e dois em PAC) incluíram 1.305 pacientes adultos tratados com ceftarolina fosamila (600 mg administrados durante 60 minutos, a cada 12 horas).

A incidência de eventos adversos emergentes do tratamento nos os estudos em IPPMc e PAC de Fase 3 combinados foram similares nos grupos ceftarolina e comparador (45,7% versus 46,7%, respectivamente). As reações adversas mais comuns que ocorreram em ≥ 3% dos pacientes tratados com ceftarolina foram diarreia, cefaleia, náusea e prurido, e foram geralmente leves ou moderadas em severidade.

**Estudos de Fase 3 adicionais**
Um estudo na Ásia (Ásia PAC) com 381 pacientes adultos com PAC tratados com ceftarolina fosamila (600 mg administrados durante 60 minutos, a cada 12 horas) demonstrou que o perfil de segurança de ceftarolina nestes pacientes foi semelhante ao observado nos estudos em IPPMc e PAC de Fase 3 combinados.

Um estudo (COVERS) foi conduzido com 506 pacientes adultos com IPPMc tratados com ceftarolina fosamila (600 mg administrados durante 120 minutos, a cada 8 horas). As reações adversas mais comuns que ocorreram em ≥ 3% dos pacientes tratados com ceftarolina fosamila foram náusea, cefaleia e rash. O perfil de segurança de ceftarolina fosamila foi semelhante ao observado nos estudos de Fase 3 combinados anteriores, com exceção de uma maior incidência de rash em pacientes asiáticos (vide abaixo) quanto uma maior incidência na soroconversão DAGT (vide item 5. Advertências e Precauções).

A avaliação da segurança em pacientes pediátricos baseia-se nos dados de segurança de 2 ensaios em 227 pacientes com idades entre 2 meses e 17 anos com IPPMc ou PAC que receberam ceftarolina fosamila. Em geral, o perfil de segurança nesses 227 pacientes foi semelhante ao observado na população adulta.

Além disso, a avaliação de segurança em recém-nascidos e lactentes (faixa etária do nascimento a menos de 2 meses) baseia-se nos dados de segurança de 2 ensaios clínicos, nos quais 11 pacientes com sepse tardia receberam ceftarolina fosamila a 4 ou 6 mg/kg como uma infusão de 60 minutos a cada 8 horas e 23 pacientes com suspeita ou infecção bacteriana confirmada receberam apenas uma dose única de ceftarolina fosamila a 8 mg/kg como uma infusão de 60 minutos.

Em geral, os eventos adversos relatados nestes estudos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para ceftarolina fosamila.

As seguintes reações adversas foram identificadas durante os estudos clínicos e experiência pós-comercialização com ceftarolina fosamila.

**Tabela 10. Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) por Categorias de Frequência do Sistema de Classe de Órgãos e Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) Listadas em Ordem Decrescente de Gravidade Médica ou Importância Clínica Dentro de Cada Categoria de Frequência e Sistema de Classe de Órgãos**

| **Sistema de Classe de Órgãos** | **Muito comum ≥ 1/10** | **Comum ≥ 1/100 e < 1/10** | **Incomum ≥ 1/1.000 e < 1/100** | **Raro ≥ 1/10.000 e < 1/1.000** | **Muito raro < 1/10.000** | **Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infecções e infestações | | | Colite por *Clostridioides difficile* | | | |
| Distúrbios do sangue e sistema linfático | | | Trombocitopenia, leucopenia, anemia | Eosinofilia * | | Agranulocitose*, neutropenia* |
| Distúrbios do sistema imune | | | Hipersensibilidade/ anafilaxia | | | |
| Distúrbios do sistema nervoso | | Cefaleia, tontura | Encefalopatia* | | | |
| Distúrbios vasculares | | Flebite | | | | |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino | | | | | | Pneumonia eosinofílica* |
| Distúrbios gastrintestinais | | Diarreia, náusea, vômito, dor abdominal | | | | |
| Distúrbios hepatobiliares | | Transaminases aumentadas | | | | |

| Sistema de Classe de Órgãos | Muito comum ≥ 1/10 | Comum ≥ 1/100 e < 1/10 | Incomum ≥ 1/1.000 e < 1/100 | Raro ≥ 1/10.000 e < 1/1.000 | Muito raro < 1/10.000 | Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Distúrbios de pele e tecido subcutâneo | | Rash, prurido | Urticária | | | Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica*, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, pustulose exantemática generalizada aguda* |
| Distúrbios renais e urinários | | | Creatinina sanguínea aumentada | | | |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | | Reações no local de infusão (eritema, flebite, dor), pirexia | | | | |
| Laboratoriais | Teste de Coombs Direto Positivo | | Alargamento de INR, tempo de protrombina prolongado | | | |

* Reações adversas medicamentosas (RAMs) identificadas pós-comercialização.

**Descrição de reações adversas selecionadas**

**Rash**
Rash foi observado com uma frequência comum nos estudos de Fase 3 combinados em IPPMc com a administração de ceftarolina fosamila a cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos, a cada 12 horas), e no estudo COVERS em IPPMc com administração a cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos, a cada 8 horas). No entanto, a frequência de rash no subgrupo de pacientes asiáticos que receberam ceftarolina fosamila a cada 8 horas (COVERS) foi muito comum (18,5%).

**Síndrome de Kounis**
Síndrome coronária aguda associada a uma reação alérgica (síndrome de Kounis) foi relatada com outros antibióticos beta-lactâmicos.

**Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Superdose intencional por ceftarolina fosamila é improvável. Dados limitados em pacientes que receberam doses superiores à recomendada de ceftarolina fosamila demonstraram reações adversas similares às observadas em pacientes que receberam as doses recomendadas. Tratamento sob tais circunstâncias devem seguir a prática médica padrão local.

**Pacientes com insuficiência renal**
Superdose relativa pode ocorrer em pacientes com insuficiência renal moderada a severa. Sequelas neurológicas, incluindo encefalopatia, foram observadas nos casos em que antibióticos beta-lactâmicos (incluindo cefalosporinas) foram administrados a pacientes com insuficiência renal sem reduzir a dose (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

A ceftarolina pode ser removida por hemodiálise. Em uma sessão de diálise de 4 horas, aproximadamente 74% de uma dose foi recuperada no dialisado.

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

**III - DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.2110.0432

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

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, n° 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DA RECEITA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

ZIFPOI_30

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA**

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **N° do expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **N° do expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 25/09/2026 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 25/09/2026 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• CONTRAINDICAÇÕES | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 08/10/2025 | 1338555251 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 08/10/2025 | 1338555251 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>• REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 30/08/2024 | 1196628246 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 30/08/2024 | 1196628246 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>• DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 14/09/2023 | 0978748239 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 14/09/2023 | 0978748239 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br>• REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 10/02/2023 | 0139043233 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 10/02/2023 | 0139043233 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • DIZERES LEGAIS<br>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br>• REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 05/04/2022 | 1538960222 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 04/04/2022 | 1519731220 | 11104 - RDC 73/2016 - NOVO - Redução do prazo de validade do medicamento | 04/04/2022 | • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>• POSOLOGIA E MODO DE USAR | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14/04/2020 | 1425286214 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 14/04/2020 | 1425286214 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • RESULTADOS DE EFICÁCIA<br>• ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES<br>• POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? | VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 04/11/2020 | 3865171208 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 04/11/2020 | 3865171208 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • POSOLOGIA E MODO DE USAR | VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 27/10/2020 | 3744019205 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 29/04/2020 | 1337206/20-8<br><br>1337121/20-5 | RDC 73/2016 - NOVO - Alteração De Posologia<br><br>RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação De Uso | 28/09/2020 | • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO<br>• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?<br>• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?<br>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br>• INDICAÇÕES<br>• RESULTADOS DE EFICÁCIA<br>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<br>• POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>• REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| | 3744019205 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 27/10/2020 | 3744019205 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>• REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 01/10/2020 | 3362461205 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 30/10/2019 | 2643048197 | 11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF | 02/09/2020 | • RESULTADOS DE EFICÁCIA | VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 29/06/2020 | 2078957202 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 29/06/2020 | 2078957202 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?<br>• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• RESULTADOS DE EFICÁCIA<br>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>• CONTRAINDICAÇÕES<br>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>• POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>• REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 08/04/2020 | 1066151204 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 08/04/2020 | 1066151204 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?<br>• SUPERDOSE | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 01/04/2020 | 0980745204 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 01/04/2020 | 0980745204 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br>• O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?<br>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>• REAÇÕES ADVERSAS<br>• SUPERDOSE | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15/10/2019 | 2491203194 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 15/10/2019 | 2491203194 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 03/10/2019 | 2326559191 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 03/10/2019 | 2326559191 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 10/06/2019 | 0511993196 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 31/05/2019 | 0487855198 | RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento | 31/05/2019 | • DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 27/02/2019 | 0186532193 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 23/12/2015 | 1122830150 | MEDICAMENTO NOVO - Ampliação de uso | 11/02/2019 | • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO<br>• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?<br>• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?<br>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br>• INDICAÇÕES<br>• RESULTADOS DE EFICÁCIA<br>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>• POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>• REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| | | | 30/06/2016 | 2007933168 | MEDICAMENTO NOVO - Ampliação de uso | 28/01/2019 | | | |
| 30/08/2018 | 0854244189 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 30/08/2018 | 0854244189 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | • REAÇÕES ADVERSAS | | |
| 28/06/2018 | 0518790187 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 28/06/2018 | 0518790187 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?<br>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>• POSOLOGIA E MODO DE USAR | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 25/04/2018 | 0326821187 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 25/04/2018 | 0326821187 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | | • RESULTADOS DE EFICÁCIA<br>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>• POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br>• REAÇÕES ADVERSAS<br>• SUPERDOSE | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |
| 18/12/2017 | 2297233171 | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12 | 19/06/2017 | 1200548177 | MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) | 11/09/2017 (DOU de transferência de titularidade) e 10/12/2017 (data da vigência do registro referente ao sucessor) | • VERSÃO INICIAL | VP/VPS | 600 MG PO SOL INFUS CT 10 FA VD TRANS |