República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-6028-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 11 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-40811185-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-40811185-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZERBAXA / CEFTOLOZANO - TAZOBACTAM Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / CEFTOLOZANO 1 g (COMO CEFTOLOZANO SULFATO 1,147g) / TAZOBACTAM 0,5 g; aprobada por Certificado Nº 58329.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA SRL propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZERBAXA / CEFTOLOZANO - TAZOBACTAM Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / CEFTOLOZANO 1 g (COMO CEFTOLOZANO SULFATO 1,147g) / TAZOBACTAM 0,5 g; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-45430730-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-45430356-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-45428732-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-45425109-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58329, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-40811185-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.11 13:03:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.11 13:03:07 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZERBAXA®

Ceftolozano 1 g

Tazobactam 0,5 g

Polvo liofilizado para inyectable – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Por favor, lea este prospecto con detenimiento antes de comenzar a tomar ZERBAXA y cada vez que repita la receta. Alguna información puede haber cambiado. Recuerde que su médico le recetó este medicamento únicamente a Ud., nunca se lo dé a otra persona.

¿Por qué mi médico me prescribió ZERBAXA?

ZERBAXA es un antibiótico indicado en adultos de 18 años y mayores con:

- infecciones bacterianas complicadas del abdomen y del tracto urinario incluyendo una condición llamada "pielonefritis" (un tipo de infección del tracto urinario que afecta a uno o ambos riñones).
- neumonía nosocomial (una infección de los pulmones que puede ocurrir mientras el paciente está en el hospital o en pacientes hospitalizados recientemente), incluyendo una condición llamada "neumonía asociada a ventilador" (una infección de los pulmones que puede ocurrir cuando el paciente utiliza un respirador).

ZERBAXA contiene dos principios activos:

- Ceftolozano (un antibiótico "cefalosporina") que mata ciertas bacterias que pueden causar infección.
- Tazobactam (un "inhibidor beta-lactamasa") que se une a una enzima bacteriana llamada beta-lactamasa, responsable de la resistencia a los antibióticos.

Además, ZERBAXA contiene los siguientes ingredientes inactivos: L-arginina; Cloruro de sodio; Ácido cítrico anhidro.

Ambos antibióticos trabajan juntos para matar ciertas bacterias y tratar la infección.

Las drogas antibacterianas, incluyendo ZERBAXA, deben utilizarse únicamente para tratar las infecciones bacterianas. No deben ser utilizadas para tratar las infecciones virales (por ejemplo, resfrío común). Con el tiempo, la bacteria puede volverse resistente a los antibióticos. Su médico decidirá si debe recibir ZERBAXA para tratar su infección.

¿Cómo debo tomar ZERBAXA?

ZERBAXA debe ser administrado por su médico u otro profesional de la salud.

Instrucciones de uso

IF-2020-45574609-APN-DERMAN.MAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis depende del tipo de infección que usted tenga, el sitio en donde está la infección en su cuerpo y qué tan severa es la infección. Su médico decidirá la dosis que usted necesita.
La dosis recomendada de ZERBAXA es 1,5 g (ceftolozano 1 g + tazobactam 0,5 g) o 3 g (ceftolozano 2 g + tazobactam 1 g) cada 8 horas, administrada en una de sus venas (directo al torrente sanguíneo) como una infusión intravenosa (IV) durante 1 hora.

El tratamiento con ZERBAXA normalmente tiene una duración de 4 a 14 días, dependiendo de la severidad y lugar de la infección y de cómo su cuerpo responde al tratamiento.

Pacientes con problemas renales
Su médico puede necesitar reducir la dosis de ZERBAXA o decidir la frecuencia con la cual ZERBAXA es administrado. Su médico también puede necesitar realizarle análisis de sangre para asegurarse que está recibiendo la dosis apropiada.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?
Como ZERBAXA es administrado por un médico o profesional de la salud, es poco probable que reciba demasiado ZERBAXA. No obstante, si tiene alguna duda, hágaselo saber a su médico o profesional de la salud de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

¿Qué debo hacer si omito una dosis?
Si Ud. piensa que se omitió una dosis de ZERBAXA, dígale a su médico o profesional de la salud de inmediato.

¿Qué síntomas pueden ocurrir si interrumpo el tratamiento con ZERBAXA?
ZERBAXA debe ser administrado tal cual se indica. La omisión de dosis o la interrupción del tratamiento puede dar lugar a un empeoramiento de los síntomas. El uso incorrecto de ZERBAXA puede provocar que la bacteria desarrolle resistencia y ya no sea tratable con ZERBAXA u otros antibacterianos en el futuro.

Si tiene alguna otra consulta sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico o profesional de la salud.

¿Qué debo saber antes de recibir ZERBAXA?
¿Quién no debe recibir ZERBAXA?
Ud. no debe recibir ZERBAXA si:

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Es alérgico al ceftolozano, tazobactam u otro componente de ZERBAXA.
- Es alérgico a los medicamentos llamados “cefalosporinas”
- Tuvo una reacción alérgica severa (por ejemplo, descamación severa de la piel; hinchazón de la cara, manos, pies, labios, lengua o garganta; o dificultad para tragar o respirar) a otros antibióticos beta-lactámicos (ejemplo, penicilinas o carbapenems).

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir ZERBAXA?

Antes de iniciar el tratamiento con ZERBAXA, dígale a su médico o profesional de la salud:

- Si posee problemas renales.
- Si es alérgico a las cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos.
- Si tuvo diarrea recientemente o si presentó diarrea durante el tratamiento con ZERBAXA.

Embarazo

Dígale a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada.

Su médico decidirá si debe recibir ZERBAXA durante el embarazo.

Lactancia

Dígale a su médico si está amamantando o planea hacerlo.

Su médico discutirá con usted sobre los posibles riesgos y beneficios de usar ZERBAXA mientras está amamantando.

Niños

Este medicamento no debe ser administrado a niños menores de 18 años debido a que no se dispone de información suficiente sobre su uso en este grupo etario.

¿Puedo recibir ZERBAXA con otros medicamentos, suplementos dietarios, productos herbarios o comida?

Dígale a su médico todos los medicamentos que está tomando, incluyendo los medicamentos con o sin prescripción, vitaminas y suplementos herbarios.

Conozca todos los medicamentos que toma. Tenga una lista de todos los medicamentos que está tomando actualmente y muéstresela a su médico o farmacéutico al momento de adquirir un nuevo medicamento.

Es especialmente importante que le diga a su médico si está tomando lo siguiente:

- Probenecid (un medicamento usado para el tratamiento de gota).

Este medicamento puede incrementar el tiempo de eliminación de tazobactam de su organismo.

IF-2020-45574609-APN-DERMAN.MAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

¿Qué reacciones adversas puede tener ZERBAXA?

Todo medicamento puede tener efectos indeseables, también llamadas reacciones adversas.

Pacientes tratados por infecciones bacterianas complicadas dentro del abdomen y el sistema del tracto urinario

Las reacciones adversas más comunes (pueden afectar 1 de cada 10 personas) incluyen:

- Dolor de cabeza (cefalea)
- Dolor de estómago
- Constipación
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Aumento de las enzimas hepáticas (esto se determina en un análisis de sangre)
- Erupción
- Fiebre (aumento de la temperatura)
- Disminución de la presión sanguínea
- Disminución de los niveles de potasio (esto se determina en un análisis de sangre)
- Aumento en el número de ciertos tipos de células de la sangre conocidas como plaquetas
- Mareos
- Ansiedad
- Dificultad para conciliar el sueño
- Problemas locales (por ejemplo, enrojecimiento anormal de la piel, inflamación, dolor, picazón, o erupción) que se presentan al momento de administrar una sustancia en la vena (reacciones del sitio de infusión)

Las reacciones adversas menos comunes (pueden afectar 1 de cada 100 personas) incluyen:

- Inflamación del intestino grueso debido a la bacteria *C. difficile*
- Inflamación del estómago
- Distensión abdominal
- Indigestión
- Gas excesivo en el estómago o intestino
- Obstrucción intestinal
- Infección por levaduras en la boca (muguet)
- Infección por levaduras de los genitales femeninos
- Infección fúngica del tracto urinario
- Incremento de los niveles de azúcar (glucosa) en sangre (esto se determina en un análisis de sangre)

IF-2020-45574609-APN-DERMAANMAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Disminución de los niveles de magnesio (esto se determina en un análisis de sangre)
- Disminución de los niveles de fosfato (esto se determina en un análisis de sangre)
- Accidente cerebrovascular isquémico (ACV producido por una disminución en el flujo sanguíneo cerebral)
- Trombosis venosa (coágulo de sangre en una vena)
- Disminución en el número de glóbulos rojos
- Fibrilación atrial (una condición que involucra un latido irregular y rápido)
- Latido rápido del corazón
- Angina de pecho (dolor en el pecho o sensación de cansancio, presión o pesadez en el pecho)
- Erupción cutánea con picazón o hinchazón en la piel (urticaria)
- Problemas renales
- Enfermedad renal
- Falta de aliento
- Prueba de Coombs positiva (una prueba de sangre que busca anticuerpos que pueden pelear contra los glóbulos rojos en su sangre)

Pacientes tratados por neumonía nosocomial

Reacciones adversas comunes (que pueden afectar hasta a 1 de 10 personas) incluyen:

- Inflamación del intestino grueso debido a la bacteria *C. difficile*
- Diarrea
- Vómito
- Incremento en enzimas de hígado (esto se determina con un análisis de sangre)

Reacciones adversas poco comunes (que pueden afectar hasta a 1 de 100 personas) incluyen:

- Infección debida a la bacteria *C. difficile*
- Prueba positiva para *C. difficile* (prueba en una muestra de evacuaciones)
- Prueba de Coombs positiva (una prueba que busca anticuerpos que pueden pelear contra los glóbulos rojos de su sangre)

Otras reacciones adversas pueden ocurrir de manera rara, y como con cualquier medicación de prescripción, algunos eventos pueden ser serios.

Para más información, contáctese con su médico o profesional de la salud. Ellos tienen una lista más completa de reacciones adversas. Cuéntele a su médico o profesional de la salud sobre éstos o cualquier otro síntoma inusual.

¿Cuánto durará mi medicamento?

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

¿Cómo debo conservar ZERBAXA?

Los frascos ampolla de ZERBAXA se deben almacenar refrigerados entre 2 y 8ºC y proteger de la luz. La solución reconstituida, una vez diluida, se puede conservar durante 24 horas a temperatura ambiente, o por 7 días en heladera a 2-8ºC. Descarte la porción no utilizada.

PRESENTACIONES

ZERBAXA se presenta en envases conteniendo 10 frascos ampolla.

Cada frasco ampolla de ZERBAXA contiene 1,5 g (ceftolozano 1 g + tazobactam 0,5 g) de polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa para uso único con 20 mL de capacidad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: *http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp* o llamar *a ANMAT responde 0800-333-1234*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.329

Fabricado y acondicionado primariamente por: Steri-Pharma LLC, 429 S. West Street, Siracusa, Nueva York (NY) 13202, Estados Unidos.
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Acondicionado secundariamente por: Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret, Route de Marsat, Riom 63963, Clermont Ferrand, Cedex 9 - Francia.

Importado y comercializado por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: (011) 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.
Confidencial
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Representante en Uruguay: Cía. Cibeles S.A. 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N° ……..

Venta bajo receta profesional. Medicamento con vigilancia adicional.

En caso de sobredosificación consulte a su médico o llame al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Tel. 1722.

Importado y comercializado en Paraguay por: Sidus S.A. Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. Sanit. Nº…..

Venta bajo receta.

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

En caso de reacción adversa a este medicamento, contactar al teléfono: (021) 614313 o al correo electrónico: farmacovigilancia@siegfried.com.py

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez: ……

MK7625A-ARG-2019-020543

uspi-mk7625a-iv-2004r005 – May2020

Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-45425109-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-40811185 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.16 11:09:40 -03:00

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.16 11:09:41 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

ZERBAXA®

Ceftolozano 1 g

Tazobactam 0,5 g

Polvo liofilizado para inyectable – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Ceftolozano sulfato (equivalente a ceftolozano base 1 g) 1,147 g; Tazobactam sódico (equivalente a Tazobactam base 0,5 g) 0,537 g. Excipientes: L-arginina 600 mg; Cloruro de sodio 487 mg; Ácido cítrico anhidro 21 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ZERBAXA (Ceftolozano/Tazobactam) es un fármaco bactericida. Ceftolozano es un agente beta-lactámico y Tazobactam es un inhibidor de la enzima beta-lactamasa. Código ATC: J01CG – Inhibidores de la betalactamasa

INDICACIONES

Infecciones intraabdominales complicadas

ZERBAXA, utilizado en combinación con metronidazol, está indicado en pacientes de 18 años y mayores para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (cIAI, por las siglas en inglés) provocadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos susceptibles: *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus,* y *Streptococcus salivarius.*

Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis

ZERBAXA está indicado en pacientes de 18 años y mayores para el tratamiento de las infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI, por sus siglas en inglés), inclusive pielonefritis, provocadas por los siguientes microorganismos Gram negativos susceptibles: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP)

ZERBAXA está indicado en pacientes de 18 años y mayores para el tratamiento de pacientes con neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador, provocadas por los siguientes microorganismos Gram negativos susceptibles: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

Usos

IF-2020-45528632-APN-DERMAANMAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

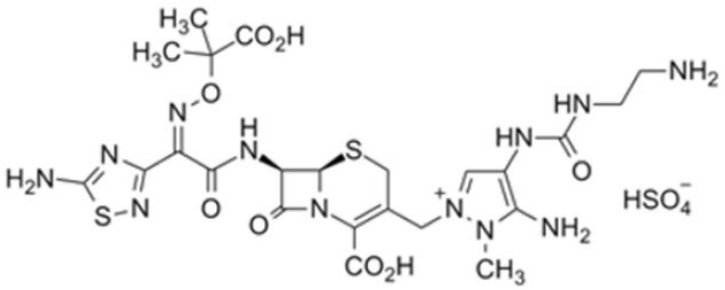
A fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener la eficacia de ZERBAXA y de otros medicamentos antibacterianos, ZERBAXA debe ser utilizado únicamente para tratar o prevenir infecciones que comprobadamente o con gran sospecha sean causadas por bacterias susceptibles. Cuando esté disponible información de cultivo y de susceptibilidad, debe considerársela para seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. Si se carece de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a seleccionar en forma empírica el tratamiento.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) es un producto de combinación de antibacterianos que consta del fármaco antibacteriano cefalosporina ceftolozano sulfato y del inhibidor de las beta-lactamasas tazobactam sódico, para administración intravenosa.

Ceftolozano sulfato es un fármaco antibacteriano semisintético de la clase de los beta-lactámicos para administración parenteral. El nombre químico de ceftolozano sulfato es 1*H*-Pirazolium, 5-amino-4-[[[(2-aminoetil)amino]carbonil]amino]-2-[[6*R,7*R*)*-7-[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(1-carboxi-1-metiletoxi)imino]acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo [4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]-1-metil-sulfato (1:1). La fórmula molecular es $C_{23}H_{31}N_{12}O_8S_2^+ \bullet HSO_4^-$, y su peso molecular es 764,77.

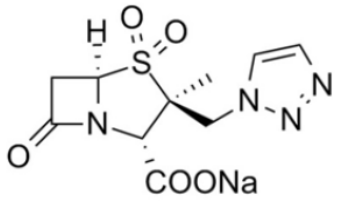
Figura 1: Estructura química de ceftolozano sulfato



Tazobactam sódico, un derivado del núcleo de la penicilina es una sulfona del ácido penicilánico. Su nombre químico es: sodio (2S, 3S, 5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido. La fórmula química es: $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$, y su peso molecular es: 322,3

Figura 2: Estructura química de tazobactam sódico

IF-2020-45728768-APN-DERAMNMT
Página 2 de 45
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.
Confidencial
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) polvo liofilizado para inyectable es un polvo estéril color blanco a amarillo para reconstitución que consta de ceftolozano 1 g (equivalente a 1,147 g de ceftolozano sulfato) y tazobactam 0,5 g (equivalente a 0,537 g de tazobactam sódico) por frasco ampolla, presentado en frascos ampolla de dosis única.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

ZERBAXA es un fármaco bactericida (ver Microbiología).

Farmacodinámica

Tal como sucede con otros agentes antibacterianos beta-lactámicos, el porcentaje de tiempo del intervalo de dosificación en que la concentración plasmática de ceftolozano excede la concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés) del organismo infectante demostró ser el mejor predictor de eficacia en modelos animales de infección. Se determinó que el porcentaje de tiempo del intervalo de dosificación en que la concentración plasmática de tazobactam excede un umbral de concentración es el parámetro que mejor pronostica la eficacia de tazobactam en modelos *in vitro* e *in vivo*. Los análisis exposición-respuesta en los estudios clínicos de seguridad y eficacia para cIAI, cUTI, y HABP/VABP avalan la dosis recomendada de ZERBAXA.

Electrofisiología cardiaca

En un estudio exhaustivo del intervalo QTc, randomizado, controlado con activo y placebo, y cruzado, se administró a 51 sujetos sanos una dosis terapéutica única de ZERBAXA 1,5 gramos (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) y una dosis supraterapéutica de ZERBAXA 4,5 gramos (ceftolozano 3 g y tazobactam 1,5 g). No se detectaron efectos significativos de ZERBAXA sobre la frecuencia cardiaca, la morfología del electrocardiograma, PR, QRS, ni sobre el intervalo QT.

Farmacocinética

La farmacocinética de ceftolozano y tazobactam es similar después de la administración de dosis únicas y múltiples. La $C_{máx}$ y el AUC de ceftolozano y tazobactam aumentan en forma proporcional a la dosis.

En la Tabla 1 se resumen los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario promedio de la población de ZERBAXA en pacientes con cIAI y cUTI que recibieron infusiones intravenosas de 1 hora de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) o pacientes con HABP/VABP que recibieron infusiones intravenosas de 1 hora de ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) cada 8 horas.

IF-2020-45528632-APN-DERMAN#MAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario promedio (SD) de la población de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) después infusiones intravenosas múltiples de 1 hora de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) o 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) cada 8 horas en pacientes con clearance de creatinina (CrCl) mayor a 50 ml/min

Parámetros farmacocinéticos	ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) en pacientes con cIAI y cUTI		ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) en pacientes con HABP/VABP	
	Ceftolozano (n=317)	Tazobactam (n=244)	Ceftolozano (n=247)	Tazobactam (n=247)
$C_{máx}$ (mcg/ml)	65,7 (27)	17,8 (9)	105 (46)	26,4 (13)
$AUC_{0-8,ss}$ (mcg•h/ml)	186 (74)	35,8 (57)	392 (236)	73,3 (76)

Distribución

La unión de ceftolozano y tazobactam a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 16% a 21%, y de 30%, respectivamente. El volumen de distribución medio (CV%) en estado estacionario de ZERBAXA en hombres adultos sanos (n= 51), después de una dosis intravenosa única de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) fue de 13,5 l (21%) y de 18,2 l (25%) para ceftolozano y tazobactam, respectivamente, similar al volumen del líquido extracelular. Después de infusiones intravenosas de 1 hora de ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) o lo ajustado en base a la función renal cada 8 horas en pacientes ventilados con confirmación o sospecha de neumonía (N=22), las relaciones promedio del AUC en el líquido que recubre el epitelio pulmonar y en el plasma de ceftolozano y tazobactam fueron de aproximadamente 50% y 62%, respectivamente, y son similares a las de los sujetos sanos (aproximadamente 61% y 63%, respectivamente) que recibieron ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g). Las concentraciones mínimas de ceftolozano y tazobactam en el líquido que recubre el epitelio pulmonar en sujetos ventilados al final del intervalo de dosificación fueron 8,2 mcg/ml y 1,0 mcg/ml, respectivamente.

Eliminación

Ceftolozano es eliminado del organismo por excreción renal con una vida media promedio de aproximadamente 3 a 4 horas. Tazobactam es eliminado del organismo por excreción renal y metabolismo con una vida media plasmática promedio de aproximadamente 2 a 3 horas. La vida media ($t_{1/2}$) de eliminación de ceftolozano o tazobactam es independiente de la dosis.

Metabolismo

Ceftolozano no parece ser metabolizado en forma apreciable y no es un sustrato de las enzimas CYP. El anillo beta-lactámico de tazobactam es hidrolizado para formar el metabolito M1 farmacológicamente inactivo de tazobactam.

Excreción

IF-2020-45528632-APN-DERMAN.MAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ceftolozano, tazobactam y el metabolito M1 de tazobactam son excretados por vía renal. Después de la administración de una dosis intravenosa única de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) a hombres adultos sanos, más de 95% de ceftolozano se excretó en orina como fármaco original sin cambios. Más de 80% de tazobactam se excretó como compuesto original, y el resto se excretó como el metabolito M1 de tazobactam. Después de la administración de una dosis única de ZERBAXA, el clearance renal de ceftolozano (3,41 - 6,69 l/h) fue similar al Cl plasmático (4,10 a 6,73 l/h), y similar a la tasa de filtración glomerular para la fracción libre, lo cual sugiere que ceftolozano es eliminado por los riñones mediante filtración glomerular. Tazobactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 y se ha observado que probenecid, un inhibidor de OAT3, inhibe su eliminación.

Poblaciones específicas

El ajuste de la dosis no es necesario en base a la edad (18 años y más), el género o la raza/etnia. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de ceftolozano y tazobactam basadas en la edad (18 años y más), el sexo, el peso o la raza/etnia.

Pacientes con insuficiencia renal

El AUC geométrica normalizada promedio de la dosis de ceftolozano aumentó hasta 1,26 veces, 2,5 veces, y 5 veces en sujetos con CrCl 80-51 ml/min, 50-30 ml/min, y 29-15 ml/min, respectivamente, comparado con sujetos sanos con función renal normal. El AUC geométrica normalizada promedio respectiva para la dosis de tazobactam aumentó aproximadamente hasta 1,3 veces, 2 veces, y 4 veces. Para mantener exposiciones sistémicas similares a las de una función renal normal, se requiere efectuar ajustes en la posología (ver Posología y forma de administración, Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal).

En sujetos con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) en hemodiálisis (HD, por sus siglas en inglés), aproximadamente dos tercios de la dosis administrada de ZERBAXA es removida por HD. En pacientes con ESRD en HD se recomienda una dosis de carga única de ZERBAXA seguida por una dosis de mantenimiento administrada cada 8 horas por el resto del período de tratamiento. Los días de HD, administre la dosis lo antes posible después de finalizada la HD. (Ver Posología y forma de administración, Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal).

Pacientes con función renal aumentada

Después de una infusión intravenosa única de 1 hora de ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) a pacientes en estado crítico con CrCl mayor o igual a 180 ml/min (N=10), los valores promedio de la vida media terminal del ceftolozano y el tazobactam fueron 2,6 horas y 1,5 horas, respectivamente. No se recomienda un ajuste de la dosis de ZERBAXA para pacientes con HABP/VABP con función renal aumentada (ver Estudios clínicos, Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (NAH/NAV)).

Pacientes con insuficiencia hepática

IF-2020-45528632-APN-DERMAN#MAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Como ZERBAXA no sufre metabolismo hepático, no se prevé que el clearance sistémico de ZERBAXA se vea afectado por la insuficiencia hepática.
No se recomienda realizar ajustes de la dosis de ZERBAXA en personas con insuficiencia hepática.

Pacientes geriátricos
En un análisis de la farmacocinética de la población de ZERBAXA, no se observó diferencias clínicamente relevantes en la exposición relacionada a la edad.
No se recomienda realizar ajustes de la dosis de ZERBAXA basándose en la edad. El ajuste de posología de ZERBAXA en pacientes geriátricos debe basarse en la función renal (ver Posología y forma de administración, Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal).

Pacientes pediátricos
No se ha determinado la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Interacciones medicamentosas
No se observaron interacciones medicamentosas entre ceftolozano y tazobactam en un estudio clínico en 16 sujetos sanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que es poco probable que ZERBAXA cause interacciones medicamentosas clínicamente relevantes relacionadas con las enzimas CYP y los transportadores a concentraciones terapéuticas.

Enzimas metabolizadoras de fármacos
Los datos *in vivo* indicaron que ZERBAXA no es un sustrato para las enzimas CYP. Por ende es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que impliquen la inhibición o inducción de las enzimas CYP por otros fármacos.
Los estudios *in vitro* demostraron que ceftolozano, tazobactam y el metabolito M1 de este último no inhiben a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ni a CYP3A4, y no inducen a CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4 a las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los estudios de inducción *in vitro* en hepatocitos primarios humanos demostraron que ceftolozano, tazobactam, y el metabolito M1 de este último, disminuyeron la actividad de las enzimas CYP1A2 y CYP2B6 y los niveles del ARNm en hepatocitos humanos primarios, como así también los niveles de CYP3A4 y ARNm a concentraciones plasmáticas superiores a las terapéuticas. El metabolito M1 de tazobactam también disminuyó la actividad de CYP3A4 a concentraciones plasmáticas superiores a las terapéuticas. Se realizó un estudio clínico de interacción medicamentosa, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas que impliquen la inhibición de CYP1A2 y CYP3A4 por parte de ZERBAXA.

Transportadores de membrana
Ceftolozano y tazobactam no fueron sustratos para P-gp ni BCRP, y tazobactam no fue un sustrato para OCT2 *in vitro* a concentraciones terapéuticas.

IF-2020-45728732-APN-DERMAMNMT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Confidencial

Página 61 de 245

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tazobactam es un sustrato conocido de OAT1 y OAT3. La coadministración de tazobactam con el inhibidor de OAT1/OAT3 probenecid ha demostrado que prolonga la vida media de tazobactam en un 71%. La coadministración de ZERBAXA con fármacos que inhiben a OAT1 y/o a OAT3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tazobactam.

Los datos *in vitro* indican que ceftolozano no inhibe a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, ni MATE2-K *in vitro* a las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Los datos *in vitro* indican que ni tazobactam ni su metabolito M1 inhiben a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, ni los transportadores BSEP a las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Tazobactam inhibió *in vitro* a los trasportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores de IC_{50} de 118 y 147 mcg/ml, respectivamente. Se llevó a cabo un estudio clínico de interacción medicamentosa, y los resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que impliquen la inhibición de OAT1/OAT3 por parte de ZERBAXA.

Microbiología

Mecanismo de acción

Ceftolozano pertenece a la clase cefalosporina de fármacos antibacterianos. La acción bactericida de ceftolozano produce la inhibición de la biosíntesis de la pared celular, y es mediada a través de la unión a proteínas de unión a penicilina (PBPs, por sus siglas en inglés). Ceftolozano es un inhibidor de las PBPs de *P. aeruginosa* (por ejemplo, PBP1b, PBP1c, y PBP3) y *E. coli* (por ejemplo, PBP3).

El tazobactam sódico posee poca actividad clínicamente relevante *in vitro* contra bacterias debido a su baja afinidad hacia las proteínas de unión a penicilina. Es un inhibidor irreversible de algunas beta-lactamasas (por ejemplo, ciertas penicilinasas y cefalosporinasas), y se puede unir en forma covalente a algunas beta-lactamasas bacterianas cromosómicas y mediadas por plásmidos.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia a los beta-lactámicos pueden incluir la producción de beta-lactamasas, la modificación de las PBPs por adquisición de genes o alteración del blanco, regulación positiva de las bombas de eflujo, y pérdida de porinas de membrana externa.

Los aislamientos clínicos pueden producir beta-lactamasas múltiples, expresar niveles variables de beta-lactamasas, o tener variaciones de secuencias de aminoácidos, y otros mecanismos de resistencia que no han sido identificados.

Al seleccionar o modificar un tratamiento antibacteriano se debe considerar la información de cultivo y susceptibilidad y la epidemiología local.

ZERBAXA demostró actividad *in vitro* contra Enterobacteriaceae en presencia de algunas beta-lactamasas de espectro extendido (ESBLs, por sus siglas en inglés), y de otras beta-lactamasas de los grupos siguientes: TEM, SHV, CTX-M, y OXA. ZERBAXA no es activo contra bacterias que producen serina carbapenemasas [carbapenemasa de *K. pneumoniae* (KPC)], y metalo-beta-lactamasas.

IF-2020-45528632-APN-DERMAANMAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En los estudios clínicos de ZERBAXA, algunos aislamientos de Enterobacteriaceae con concentración inhibitoria mínima a ZERBAXA ≤ 2 μg/ml produjeron beta-lactamasas. Dichos aislamientos produjeron una o más beta-lactamasas de los siguientes grupos enzimáticos: CTX-M, OXA, TEM, o SHV.

Algunas de estas beta-lactamasas fueron también producidas por aislamientos de Enterobacteriaceae con concentración inhibitoria mínima a ZERBAXA > 2 mcg/ml.

ZERBAXA demostró actividad *in vitro* contra aislamientos de *P. aeruginosa* analizados que tenían AmpC cromosómica, pérdida de porinas de membrana externa (OprD), o regulación positiva de bombas de eflujo (MexXY, MexAB).

Los aislamientos resistentes a otras cefalosporinas pueden resultar susceptibles a ZERBAXA, a pesar de que puede producirse resistencia cruzada.

Interacción con otros antimicrobianos

Los estudios de sinergia *in vitro* no sugieren ningún antagonismo entre ZERBAXA y otros fármacos antibacterianos (por ejemplo, meropenem, amikacina, aztreonam, levofloxacina, tigeciclina, rifampina, linezolid, daptomicina, vancomicina, y metronidazol).

Actividad antimicrobiana

ZERBAXA demostró ser activo contra las siguientes bacterias, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas (ver Indicaciones).

Infecciones intraabdominales complicadas

Bacterias Gram negativas:

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Bacterias Gram positivas:

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Bacterias anaeróbicas:

Bacteroides fragilis

Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis

IF-2020-45528732-APN-DERMAN#MAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Bacterias Gram negativas:

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP)

Bacterias Gram negativas:

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero su significado clínico se desconoce. Al menos 90% de las bacterias siguientes exhiben una concentración inhibitoria mínima (MIC) *in vitro* inferior o igual al punto de corte de susceptibilidad de-ceftolozano y tazobactam contra aislamientos con organismos del mismo género o grupo. Sin embargo, la eficacia de ZERBAXA en el tratamiento de infecciones clínicas debido a dichas bacterias no han sido establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias Gram negativas:

Citrobacter koseri

Klebsiella aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Serratia liquefaciens

Bacterias Gram positivas:

Streptococcus agalactiae

Streptococcus intermedius

Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada

La posología recomendada de ZERBAXA polvo liofilizado para inyectable es 1,5 gramos (g) (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) para cIAI y cUTI y 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) para HABP/VABP administrado cada 8 horas por infusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años o mayores y con clearance de creatinina (CrCl) mayor a 50 ml/min. La duración del tratamiento debe estar guiada por la gravedad y el sitio de la infección, y por el progreso clínico y bacteriológico del paciente como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Posología de ZERBAXA por infección en pacientes con CrCl mayor a 50 ml/min

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (horas)	Duración del tratamiento
Infecciones intraabdominales complicadas*	1,5 g	Cada 8 horas	1	4 a 14 días
Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis	1,5 g	Cada 8 horas	1	7 días
Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP)	3 g	Cada 8 horas	1	8 a 14 días

* Utilizado junto con metronidazol 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas

Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal

Para pacientes con un CrCl 50 ml/min o menor, se requiere un ajuste de la dosis (ver Tabla 3). Todas las dosis de ZERBAXA son administradas durante 1 hora. Para los pacientes con función renal cambiante, controle el CrCl al menos diariamente, y ajuste la posología de ZERBAXA convenientemente (ver Uso en poblaciones específicas, Pacientes con insuficiencia renal; Propiedades farmacológicas, Farmacocinética).

Tabla 3: Posología de ZERBAXA en pacientes adultos con CrCl 50 ml/min o menor

CrCl (ml/min) estimado*	Infecciones intraabdominales complicadas e infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis	Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP)
30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas	1,5 g (1 g y 0,5 g) por vía intravenosa cada 8 horas

IF-2020-45528632-APN-DERMAANMAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) por vía intravenosa cada 8 horas	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
Enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) en hemodiálisis (HD)	Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguida por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del período de tratamiento (los días de hemodiálisis, administre la dosis tan pronto como sea posible luego de finalizar la diálisis).	Una dosis de carga única de 2,25 g (1,5 g y 0,75 g) seguida por una dosis de mantenimiento de 450 mg (300 mg y 150 mg) administrada cada 8 horas por el resto del período de tratamiento (los días de hemodiálisis, administre la dosis tan pronto como sea posible luego de finalizar la diálisis).

* CrCl estimado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Preparación de las soluciones

ZERBAXA no contiene conservantes bacteriostáticos. Al preparar la solución para infusión se debe seguir una técnica aséptica.

Preparación de las dosis:

Reconstituya cada frasco ampolla de ZERBAXA con 10 ml de agua estéril para inyectables, o cloruro de sodio al 0,9% para inyectables, según la Farmacopea de EE.UU. (USP), y agite suavemente para disolver el contenido. El volumen final es de aproximadamente 11,4 ml por frasco ampolla. Precaución: La solución reconstituida no debe ser inyectada directamente.

Para preparar la dosis requerida, retire del/de los frasco(s) ampolla reconstituido(s) el volumen apropiado según la Tabla 4. Agregue el volumen retirado a la bolsa de infusión que contiene 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyectables, o de dextrosa al 5% para inyectables, según la Farmacopea de EE.UU. Para dosis superiores a 1,5 g, reconstituya un segundo vial de la misma manera que el primero, retire un volumen apropiado (según la Tabla 4) y añada a la misma bolsa de infusión. Descarte la porción no utilizada.

Tabla 4: Preparación de las dosis

Dosis de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam)	Volumen a retirar del/ de los frasco(s) ampolla reconstituido(s)
3 g (2 g y 1 g)	2 frascos ampolla de 11,4 ml cada uno (contenido total de 2 frascos ampolla)
2,25 g (1,5 g y 0,75 g)	11,4 ml de 1 frasco ampolla (contenido total) y 5,7 ml de un segundo frasco ampolla
1,5 g (1 g y 0,5 g)	11,4 ml (contenido total de 1 frasco ampolla)

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.
Confidencial
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

750 mg (500 mg y 250 mg)	5,7 ml
450 mg (300 mg y 150 mg)	3,5 ml
375 mg (250 mg y 125 mg)	2,9 ml
150 mg (100 mg y 50 mg)	1,2 ml

Inspeccione visualmente en busca de material particulado y decoloración previo a su utilización. Las infusiones de ZERBAXA varían de soluciones claras, incoloras a soluciones claras y levemente amarillas. Todas las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

Compatibilidad

No se ha determinado la compatibilidad de ZERBAXA con otros fármacos. ZERBAXA no se debe mezclar con otros fármacos, ni agregar físicamente a soluciones que contienen otros fármacos.

Almacenamiento de las soluciones reconstituidas

Una vez reconstituido con agua estéril para inyectables o con cloruro de sodio al 0,9% para inyectables, la solución de ZERBAXA reconstituida se puede mantener durante 1 hora antes de transferirla y diluirla en una bolsa de infusión adecuada.

Luego de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o con dextrosa al 5%, ZERBAXA es estable durante 24 horas cuando se almacena a temperatura ambiente o durante 7 días cuando se almacena en heladera entre 2 y 8º C. Descarte la porción no utilizada.

La solución de ZERBAXA reconstituida o la infusión de ZERBAXA diluida no se debe congelar.

CONTRAINDICACIONES

ZERBAXA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad seria conocida a los componentes del producto (ceftolozano y tazobactam), piperacilina/tazobactam, u otros miembros de la clase de los beta-lactámicos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Disminución de la eficacia en pacientes con un clearance de creatinina basal de 30 a 50 ml/min

En un análisis de subgrupos de un estudio cIAI Fase 3, las tasas de curación clínica fueron menores en pacientes con CrCl basal de 30 a 50 ml/min, comparado con quienes tenían un CrCl mayor a 50 ml/min (Tabla 5). La reducción en las tasas de curación clínica fue más marcada en la rama de ZERBAXA más metronidazol, comparado con la rama de meropenem. También se observó una tendencia similar en el estudio cUTI. Deberá controlarse el CrCl al menos diariamente en pacientes con función renal cambiante, y ajustarse la posología de ZERBAXA convenientemente (ver Posología y forma de administración, Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal).

Tabla 5: Tasas de curación clínica en un estudio Fase 3 de cIAI por función renal basal (Población MITT)

IF-2020-45528632-APN-DERMAN.MAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Función renal basal	ZERBAXA más Metronidazol n/N (%)	Meropenem n/N (%)
CrCl mayor a 50 ml/min	312/366 (85,2)	355/404 (87,9)
CrCl 30 a 50 ml/min	11/23 (47,8)	9/13 (69,2)

Reacciones de hipersensibilidad

Se informaron reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente mortales (anafilácticas), en pacientes que recibían fármacos antibacterianos beta-lactámicos.

Antes de comenzar el tratamiento con ZERBAXA, debe realizarse una minuciosa averiguación sobre reacciones de hipersensibilidad previas a otras cefalosporinas, penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si se debe administrar este producto a un paciente con alergia a una cefalosporina, penicilina, u otro beta-lactámico, actuar con precaución ya que se ha determinado sensibilidad cruzada. Si se produce una reacción anafiláctica a ZERBAXA, discontinúe el fármaco e instituya un tratamiento apropiado.

Diarrea asociada con *Clostridioides difficile*

Se ha informado diarrea por *Clostridioides difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, inclusive ZERBAXA, y su gravedad puede variar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, y puede permitir la proliferación excesiva de *C.difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen a que se desarrolle CDAD. Debe considerarse CDAD en todos los pacientes que se presenten con diarrea luego del uso de antibacterianos. Es necesario obtener una historia clínica minuciosa ya que se informó que la CDAD tiene lugar más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se confirma CDAD, de ser posible, discontinúe los antibacterianos que no estén dirigidos contra *C. difficile*. Maneje los niveles de fluidos y electrolitos según corresponda, suplemente la ingesta de proteínas, controle el tratamiento antibacteriano de *C. difficile*, e instituya una evaluación quirúrgica, según se halle clínicamente indicado.

Desarrollo de bacterias resistentes al fármaco

Recetar ZERBAXA en ausencia de una infección bacteriana comprobada o una sospecha contundente de ella o una indicación profiláctica es de beneficio poco probable para el paciente y se arriesga con ello a que se desarrollen bacterias resistentes al fármaco.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No hay datos disponibles sobre el uso de ZERBAXA, ceftolozano o tazobactam en mujeres embarazadas para permitir la evaluación de riesgo asociado con el fármaco de defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Los datos disponibles de estudios de cohorte prospectivos, series de casos e informes de casos publicados durante varias décadas no han identificado una asociación del uso de cefalosporinas durante el embarazo con defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales (ver Datos). Ni ceftolozano ni tazobactam produjeron toxicidad embrio-fetal cuando se administraron a roedores durante el período de organogénesis en dosis de ceftolozano aproximadamente 3,5 veces más altas en ratones y 2 veces más altas en ratas que la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 2 gramos cada 8 horas basándose en una comparación del AUC en plasma o a dosis de tazobactam aproximadamente 10 veces más altas en ratas que la MRHD de 1 gramo cada 8 horas basándose en una comparación del área de superficie corporal. En estudios pre-postnatales, cuando a ratas preñadas se les administró ceftolozano intravenoso o tazobactam intraperitoneal en gestación y durante el período de lactancia, el ceftolozano fue asociado con una disminución en la respuesta de sobresalto auditivo en la primera generación de crías a una dosis más baja que la MRHD basándose en una comparación del AUC y tazobactam fue asociado con una disminución en la ganancia de peso corporal materno y un aumento de los mortinatos a una dosis equivalente a aproximadamente 4 veces la MRHD y una disminución en los pesos corporales fetales en la primera generación de crías a una dosis aproximadamente equivalente a la MRHD basándose en una comparación del área de superficie corporal (ver Datos).

Se desconoce el riesgo intrínseco estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo intrínseco de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo intrínseco estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en humanos

Si bien los estudios disponibles con múltiples cefalosporinas no pueden establecer definitivamente la ausencia de riesgo, los datos publicados de estudios de cohorte prospectivos, series de casos e informes de casos durante varias décadas no han identificado una asociación del uso de cefalosporina durante el embarazo con defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. Los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, que incluyen un tamaño de muestra pequeño, una recopilación de datos retrospectiva y grupos de comparación inconsistentes.

Datos en animales

Ceftolozano

Se realizaron estudios de desarrollo embrio-fetal en ratones a los que se administró ceftolozano por vía intravenosa a dosis de 300, 1000 y 2000 mg/kg/día durante el período de organogénesis (Día de Gestación 6 a 15) y en ratas a las que se administró ceftolozano por vía intravenosa a dosis de 100, 300 y 1000 mg/kg/día durante el período de organogénesis (Día

IF-2020-45528632-APN-DERMAANMAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

6 a 17 de Gestación). En ratones, el ceftolozano no fue asociado con toxicidad materna o embrio-fetal a dosis de hasta la dosis más alta de 2000 mg/kg/día (aproximadamente 3,5 veces la MRHD de 2 gramos cada 8 horas basándose en una comparación del AUC en plasma). En ratas, no se observó toxicidad embrio-fetal, pero la ganancia de peso corporal materno se redujo a una dosis de ceftolozano de 1000 mg/kg/día. No se observaron reacciones adversas maternas en ratas a una dosis de 300 mg/kg/día y no se observaron reacciones adversas embrio-fetales a una dosis de 1000 mg/kg/día (equivalentes a aproximadamente 0,7 y 2 veces la MRHD basándose en la comparación del AUC en plasma).

En un estudio pre-postnatal en ratas, la administración de ceftolozano intravenoso durante el embarazo y la lactancia (Día 6 de Gestación hasta Día 20 de Lactancia) estuvo asociada con una disminución en la respuesta al sobresalto auditivo en crías macho de 60 días después de nacidas, a dosis maternas superiores o iguales a 300 mg/kg/día. No se observaron reacciones adversas en ratas a una dosis de 100 mg/kg/día, una dosis menor a la MRHD de 2 gramos cada 8 horas basándose en una comparación del AUC en plasma.

Tazobactam

En un estudio embrio-fetal en ratas, tazobactam se administró por vía intravenosa durante el período de organogénesis (Día 7 a 17 de Gestación) a dosis de 125, 500 y 3000 mg/kg/día. La dosis alta de 3000 mg/kg/día produjo toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos y ganancia de peso corporal) pero no se asoció con toxicidad fetal. No se observaron reacciones adversas maternas a una dosis de 500 mg/kg/día y no se observaron reacciones adversas fetales a una dosis de 3000 mg/kg/día (respectivamente equivalente a aproximadamente 2 y 10 veces la MRHD de 1 gramo cada 8 horas basándose en una comparación del área de superficie corporal. En ratas, se demostró que tazobactam atraviesa la placenta. Las concentraciones en el feto fueron menores o iguales al 10% de las encontradas en el plasma materno.

En un estudio pre-postnatal en ratas, tazobactam administrado por vía intraperitoneal a dosis de 40, 320, y 1280 mg/kg/día al final de la gestación y durante la lactancia (Día 17 de Gestación hasta Día 21 de Lactancia) estuvo asociado con una disminución del consumo de alimentos en la madre, ganancia de peso al final de la gestación, y una cantidad significativamente mayor de mortinatos a una alta dosis de 1280 mg/kg/día. No se observó ningún efecto sobre el desarrollo físico, la función neurológica, la fertilidad y la habilidad reproductiva de la primera generación (F1) de crías, aunque los pesos postnatales para las crías F1 de las hembras que recibieron 320 a 1280 mg/kg/día de tazobactam se vieron significativamente reducidos 21 días después del parto. Los fetos de segunda generación (F2) fueron normales para todas las dosis de tazobactam. No se observaron reacciones adversas en la reproducción materna a dosis de hasta 320 mg//kg/día y los pesos corporales de F1 no se redujeron a una dosis de 40 mg/kg/día (equivalente a aproximadamente 1,0 y 0,1 veces la MRHD de 1 gramo cada 8 horas basándose en una comparación del área de superficie corporal).

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de ceftolozano o tazobactam en la leche humana. No hay datos sobre los efectos de tazobactam o ceftolozano en el lactante amamantado, ni sobre los efectos en la producción de leche.

IF-2020-45528632-APN-DERMAN.MAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de ZERBAXA y cualquier posible reacción adversa en el niño amamantado de ZERBAXA o de afecciones maternas subyacentes.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

De los 1015 pacientes tratados con ZERBAXA en los estudios clínicos cIAI y cUTI de Fase 3, 250 (24,6%) tenían 65 años o más, incluidos 113 (11,1%) de 75 años o mayores. La incidencia de reacciones adversas en ambos grupos de tratamiento fue mayor en sujetos mayores (65 años o mayores) en los estudios para ambas indicaciones. En el estudio cIAI, las tasas de curación en personas de edad avanzada (65 años y mayores) en la rama de ZERBAXA más metronidazol fueron 69/100 (69%), y en la rama comparadora fueron 70/85 (82,4%). Dicho hallazgo en la población de edad avanzada no se observó en el estudio cUTI.

De los 361 pacientes tratados con ZERBAXA en el estudio clínico HABP/VABP de Fase 3, 160 (44,3%) tenían 65 años o más, incluidos 83 (23%) de 75 años o mayores. La incidencia de reacciones adversas en ambos grupos de tratamiento fue mayor en los sujetos mayores (65 años o más). En el estudio, las tasas de mortalidad por todas las causas del Día 28 en personas de edad avanzada (65 años y mayores) fueron comparables entre los grupos de tratamiento: 50/160 (31,3%) en la rama de ZERBAXA y 54/160 (33,8%) en la rama comparadora.

ZERBAXA es excretado principalmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a ZERBAXA puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener disminuida la función renal, se debe actuar con cuidado al seleccionar la dosis, y puede ser útil controlar la función renal. Ajuste la posología para pacientes de edad, basándose en la función renal (ver Posología y forma de administración, Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal; Propiedades farmacológicas, Farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia renal

Se requiere realizar ajustes en la posología en pacientes con CrCl de 50 ml/min o menor, incluyendo pacientes con ESRD en HD (ver Posología y forma de administración, Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal; Advertencias y precauciones, Disminución de la eficacia en pacientes con un clearance de creatinina basal de 30 a 50 ml/min; Propiedades farmacológicas, Farmacocinética).

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales con ZERBAXA, ceftolozano, o tazobactam.

IF-2020-45528632-APN-DERMAN.MAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ZERBAXA resultó negativo para genotoxicidad en un ensayo de linfoma de ratón *in vitro*, en un ensayo de micronúcleo de médula ósea de *rata in vivo*. En un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de ovario de hámster chino, ZERBAXA mostró resultados positivos para aberraciones estructurales.

Ceftolozano mostró resultados negativos para genotoxicidad en un ensayo de mutagenicidad microbiana (Ames) *in vitro*, en un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de fibroblastos de pulmón de hámster chino, en un ensayo de linfoma de ratón *in vitro*, en un ensayo de HPRT *in vitro* en células de ovario de hámster chino, en un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*, y un ensayo de síntesis de ADN no programada (UDS) *in vivo*.

Tazobactam mostró resultados negativos para genotoxicidad en un ensayo de mutagenicidad microbiana (Ames) *in vitro*, un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de pulmón de hámster chino, un ensayo de mutaciones puntuales en mamíferos (células de ovario de hámster chino HPRT) *in vitro*, un ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón *in vivo*, y un ensayo UDS *in vivo*.

Ceftolozano se administró en un estudio de fertilidad a dosis intravenosas de 100, 300 y 1000 mg/kg/día a ratas macho durante 28 días antes del apareamiento y durante el apareamiento y a ratas hembra durante 14 días antes del apareamiento, durante el período de apareamiento, y hasta el 7º día de gestación. Ceftolozano no tuvo ninguna reacción adversa sobre la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1000 mg/kg/día (aproximadamente 1,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 2 gramos cada 8 horas basándose en la comparación del AUC).

En un estudio de fertilidad en ratas, se administraron dosis de 40,160 y 640 mg/kg/día de tazobactam por vía intraperitoneal dos veces por día a ratas macho comenzando 70 días antes del apareamiento y durante el período de apareamiento, y a ratas hembra comenzando 14 días antes del apareamiento, durante el período de apareamiento, y hasta el Día 21 de Gestación. Los parámetros de fertilidad en los machos y las hembras no se vieron afectados a dosis inferiores o iguales a 640 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la MRHD de 1 gramo cada 8 horas basándose en la comparación de la superficie corporal).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones serias que figuran a continuación se describen con mayor detalle en la sección de Advertencias y precauciones:

- Reacciones de hipersensibilidad (ver Advertencias y precauciones, Reacciones de hipersensibilidad)
- Diarrea asociada con *Clostridioides difficile* (ver Advertencias y precauciones, Diarrea asociada con *Clostridioides difficile*)

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco, y tampoco pueden reflejar las tasas observadas en la práctica.

<u>Infecciones intraabdominales complicadas e Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis</u>

IF-2020-45528632-APN-DERMAMAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ZERBAXA fue evaluado en estudios clínicos Fase 3 controlados con comparador de cIAI y cUTI, que incorporaron a un total de 1015 pacientes tratados con ZERBAXA (1,5 g cada 8 horas, ajustado en base a la función renal según corresponda) y a 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en la cUTI, o meropenem 1 g cada 8 horas en la cIAI) por hasta 14 días. El promedio de edades de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de las ramas de tratamiento y de las indicaciones. En ambas indicaciones, alrededor de 25% de los sujetos tenían 65 años o más. En su mayoría (75%) los pacientes enrolados en el estudio cUTI fueron mujeres, y en el estudio cIAI la mayoría de los pacientes enrolados (58%) fueron hombres. La mayoría de los pacientes (> 70%) en ambos estudios fueron incorporados en Europa Oriental, y eran de raza blanca.

Las reacciones adversas más frecuentes (5% o más en cualquiera de las dos indicaciones) que tuvieron lugar en pacientes que recibían ZERBAXA fueron: náuseas, diarrea, cefalea, y pirexia. La Tabla 6 enumera las reacciones adversas que tuvieron lugar en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en los estudios clínicos cIAI y cUTI de Fase 3.

Tabla 6: Reacciones adversas que tuvieron lugar en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en los estudios clínicos cIAI y cUTI de Fase 3

Término preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis	
	ZERBAXA* (N=482) n%	Meropenem (N=497) n%	ZERBAXA* (N=533) n%	Levofloxacina (N=535) n%
Náuseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Cefalea	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Pirexia	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Constipación	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Insomnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Vómitos	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Hipocalemia	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Anemia	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Dolor abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Ansiedad	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)
Mareo	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)

IF-2020-45528632-APN-DERMAN#MAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hipotensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)
Fibrilación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Sarpullido	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)

* La dosis de ZERBAXA inyectable fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustada para equipararla con la función renal según corresponda. ZERBAXA fue administrado junto con metronidazol en los estudios en la cIAI.

Discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, el 2,0% (20/1015) de los pacientes que recibieron ZERBAXA, y el 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron fármacos comparadores. La insuficiencia renal (incluidos los términos de insuficiencia renal, falla renal, y falla renal aguda) condujo a la discontinuación del tratamiento de 5/1015 (0,5%) de los participantes que recibieron ZERBAXA, y de ningún participante en las ramas comparadoras.

Aumento de Mortalidad

En los estudios cIAI (Fase 2 y 3), hubo muerte en 2,5% (14/546) de los pacientes que recibieron ZERBAXA y en 1,5% (8/536) de los pacientes que recibieron meropenem. Las causas de muerte variaron, e incluyeron empeoramiento y/o complicaciones de la infección, cirugía, y condiciones subyacentes.

Reacciones adversas menos comunes en estudios clínicos cIAI y cUTI de Fase 3

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se informaron en sujetos tratados con ZERBAXA a razón de menos de 1%:

Trastornos cardiacos: taquicardia, angina pectoris

Trastornos gastrointestinales: gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo paralítico

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones en el sitio de infusión

Infecciones e infestaciones: candidiasis incluyendo candidiasis orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario

Investigaciones: aumento en la gamma-glutamil transpeptidasa sérica (GGT), aumento en la fosfatasa alcalina en suero, prueba Coombs positiva

Trastornos metabólicos y de nutrición: hiperglucemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular isquémico

Sistema renal y urinario: insuficiencia renal, falla renal

Trastornos respiratorios, torácicos, y del mediastino: disnea

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: trombosis venosa

<u>Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP)</u>

ZERBAXA fue evaluado en estudios clínicos Fase 3 controlados con comparador para HABP/VABP, que incorporaron a un total de 361 pacientes tratados con ZERBAXA (3 g cada 8 horas, ajustado en base a la función renal según corresponda)

IF-2020-45528632-APN-DERMAN#MAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

y a 359 pacientes tratados con comparador (meropenem 1 g cada 8 horas) por hasta 14 días. El promedio de edades de los pacientes tratados fue de 60 años (rango de 18 a 98 años), a través de las ramas de tratamiento. Alrededor del 44% de los sujetos tenían 65 años o más. La mayoría de los pacientes (71%) enrolados en el estudio eran hombres. Todos los sujetos fueron ventilados mecánicamente en la asignación al azar y el 92% estaban en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en la asignación al azar. La puntuación APACHE II promedio fue 17, y el 33% de los sujetos tenía una puntuación APACHE II basal ≥20, lo que indica una alta gravedad de la enfermedad para muchos pacientes enrolados en este estudio. La Tabla 7 enumera las reacciones adversas que tuvieron lugar en 2% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en un estudio clínico HABP/VABP de Fase 3.

Tabla 7: Reacciones adversas que tuvieron lugar en 2% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en un estudio clínico HABP/VABP de Fase 3

Reacciones adversas	ZERBAXA* N=361 n (%)	Meropenem N=359 n (%)
Aumento de transaminasa hepática [1]	43 (11,9)	26 (7,2)
Insuficiencia renal/falla renal[2]	32 (8,9)	22 (6,1)
Diarrea	23 (6,4)	25 (7,0)
Hemorragia intracraneal[3]	16 (4,4)	5 (1,4)
Vómitos	12 (3,3)	10 (2,8)
Colitis asociada a *Clostridioides difficile*[4]	10 (2,8)	2 (0,6)

* La dosis de ZERBAXA inyectable fue 3 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustada para que coincida con la función renal según corresponda.

[1] Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzima hepática, hipertransaminasemia, prueba de función hepática anormal.

[2] Incluye falla renal aguda, anuria, azotemia, oliguria, falla prerrenal, falla renal, insuficiencia renal.

[3] Incluye hemorragia cerebelosa, hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebro vascular con transformación hemorrágica, hemorragia intraventricular, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural.

[4] Incluye colitis por *Clostridioides difficile*, infección por *Clostridioides difficile*, prueba de *Clostridioides* positiva.

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en el 1,1% (4/361) de los pacientes que recibieron ZERBAXA y en el 1,4% (5/359) de los pacientes que recibieron meropenem.

Reacciones adversas menos comunes en un estudio clínico HABP/VABP de Fase 3

IF-2020-45528632-APN-DERMAMAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se informaron en sujetos tratados con ZERBAXA a razón de menos del 2%:

Investigaciones: aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la gamma-glutamiltransferasa, prueba de Coombs directa positiva

Valores de laboratorio

El desarrollo de una prueba de Coombs directa positiva puede ocurrir durante el tratamiento con ZERBAXA. La incidencia de la seroconversión a una prueba de Coombs directa positiva fue 0,2% en pacientes que recibieron ZERBAXA y 0% en pacientes que recibieron el comparador en los estudios clínicos cUTI y cIAI. La incidencia de la seroconversión a una prueba de Coombs directa positiva fue 31,2% en pacientes que recibieron ZERBAXA y 3,6% en pacientes que recibieron meropenem en el estudio clínico HABP/VABP. En los estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una prueba de Coombs directa positiva en ningún grupo de tratamiento.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Infecciones intraabdominales complicadas

En un estudio doble ciego y multinacional que comparó a ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) por vía intravenosa cada 8 horas más metronidazol (500 mg por vía intravenosa cada 8 horas), respecto a meropenem (1 g por vía intravenosa cada 8 horas) durante 4 a 14 días de tratamiento, se randomizó a un total de 979 adultos con cIAI internados en hospital, quienes recibieron las medicaciones del estudio. Las infecciones intraabdominales complicadas incluyeron apendicitis, colecistitis, diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, perforación del intestino, y otras causas de abscesos intraabdominales y peritonitis. La mayoría de los pacientes (75%) provenía de Europa del Este; 6,3% eran de Estados Unidos.

El criterio de valoración primario de eficacia fue la respuesta clínica, la cual se definió como la resolución completa o mejoría marcada de los signos y síntomas de la infección índice en la visita de prueba de curación (TOC, por sus siglas en inglés), la cual tuvo lugar 24 a 32 días después de la primera dosis del fármaco en estudio. La población primaria para el análisis de eficacia fue la población microbiológica de intención de tratamiento (MITT, por sus siglas en inglés), la cual incluyó a todos los pacientes que habían presentado al menos 1 patógeno intraabdominal basal independientemente de la susceptibilidad al fármaco en estudio. El criterio de valoración secundario clave de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la TOC en la población microbiológicamente evaluable (ME), la cual incluyó a todos los pacientes de la población MITT que cumplieron con el protocolo.

La población MITT constó de 806 pacientes; la mediana de edades fue de 52 años y 57,8% fueron hombres. El diagnóstico más frecuente fue perforación del apéndice o absceso en la zona próxima al apéndice, que se registró en 47% de los pacientes. El diagnóstico de peritonitis difusa basal se presentó en 34,2% de los pacientes.

ZERBAXA más metronidazol fue no inferior a meropenem en lo que respecta a las tasas de curación clínica en la visita TOC en la población MITT. Las tasas de curación clínica en la visita TOC se detallan en la Tabla 8 por población de pacientes. Las tasas de curación clínica en la visita TOC por patógeno en la población MITT se presentan en la Tabla 9.

IF-2020-45528632-APN-DERMAANMAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Confidencial
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 8: Tasas de curación clínica en un estudio de Fase 3 de infecciones intraabdominales complicadas

Población del análisis	ZERBAXA más Metronidazol* n/N (%)	Meropenem† n/N (%)	Diferencia del tratamiento (IC 95%)‡
MITT	323/ 389 (83)	364/417 (87,3)	-4,3 (-9,2; 0,7)
ME	259/275 (94,2)	304/321 (94,7)	-0,5 (-4,5; 3,2)

* ZERBAXA 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas + metronidazol 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas.

† 1 gramo por vía intravenosa cada 8 horas.

‡ Se calculó el intervalo de confianza (IC) al 95% como un IC según los puntajes de Wilson sin estratificar.

Tabla 9: Tasas de curación clínica por patógeno en un estudio Fase 3 de infecciones intraabdominales complicadas (población MITT)

Grupo de organismos patógenos	ZERBAXA más Metronidazol n/N (%)	Meropenem n/N (%)
Gram negativos aerobios		
Escherichia coli	216/255 (84,7)	238/270 (88,1)
Klebsiella pneumoniae	31/41 (75,6)	27/35 (77,1)
Pseudomonas aeruginosa	30/38 (79)	30/34 (88,2)
Enterobacter cloacae	21/26 (80,8)	24/25 (96)
Klebsiella oxytoca	14/16 (87,5)	24/25 (96)
Proteus mirabilis	11/12 (91,7)	9/10 (90)
Gram positivos aerobios		
Streptococcus anginosus	26/36 (72,2)	24/27 (88,9)
Streptococcus constellatus	18/24 (75)	20/25 (80)
Streptococcus salivarius	9/11 (81,8)	9/11 (81,8)
Gram negativos anaerobios		
Bacteroides fragilis	42/47 (89,4)	59/64 (92,2)
Bacteroides ovatus	38/45 (84,4)	44/46 (95,7)
Bacteroides thetaiotaomicron	21/25 (84)	40/46 (87)
Bacteroides vulgatus	12/15 (80)	24/26 (92,3)

En un subgrupo de aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* de ambas ramas del estudio cIAI Fase 3, que cumplieron con los criterios preestablecidos para susceptibilidad a los beta-lactámicos, los análisis de genotipos identificaron ciertos grupos de ESBL (por ejemplo, TEM, SHV, CTX-M, OXA) en 53/601 (9%). Las tasas de curación en este subgrupo fueron similares

IF-2020-45528632-APN-DERMAMAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

a los resultados de estudio general. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* mostraron que algunos de dichos aislamientos eran susceptibles a ZERBAXA (MIC ≤2 mcg/ml), mientras que algunos otros no fueron susceptibles (MIC >2 mcg/ml). Los aislamientos de un genotipo específico se observaron en pacientes considerados éxitos o fracasos.

Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida pielonefritis

Un total de 1068 adultos internados en hospital con cUTI (incluida pielonefritis) fueron randomizados y recibieron las medicaciones del estudio en un estudio multinacional, y doble ciego, en el cual se comparó a ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) por vía intravenosa cada 8 horas, respecto a levofloxacina (750 mg por vía intravenosa una vez por día) durante 7 días de tratamiento. El criterio de valoración primario de eficacia se definió como la resolución completa o una mejoría marcada de los síntomas clínicos, y la erradicación microbiológica (todos los uropatógenos a nivel basal hallados a $\geq 10^5$ se redujeron a $< 10^4$ UFC/ml) a la visita 7 (± 2 días) de prueba de curación (TOC) después de la última dosis del fármaco del estudio. La población del análisis primaria de eficacia fue la población de intención de tratamiento modificada microbiológicamente (mMITT), la cual incluyó a todos los pacientes que recibieron la medicación del estudio y que tuvieron al menos 1 uropatógeno a nivel basal. El criterio de valoración secundario clave de eficacia fue la respuesta compuesta de curación clínica y microbiológica a la visita TOC en la población microbiológicamente evaluable (ME), la cual incluyó a los pacientes de la población mMITT que cumplieron con el protocolo con un urocultivo en la visita TOC.

La población mMITT consistió en 800 pacientes con cUTI, incluidos 656 (82%) con pielonefritis. La mediana de edades fue de 50,5 años, y 74% fueron mujeres. Se identificó bacteremia concomitante en 62 (7,8%) pacientes al inicio; 608 (76%) pacientes fueron enrolados en Europa oriental y 14 (1,8%) pacientes fueron enrolados en Estados Unidos.

ZERBAXA demostró eficacia respecto al criterio de valoración compuesto de curación microbiológica y clínica en la visita TOC tanto en las poblaciones mMITT como ME (Tabla 10). Las tasas compuestas de curación microbiológica y clínica en la visita TOC por patógeno en la población mMITT se presentan en la Tabla11.

En la población mMITT, la tasa compuesta de curación en los pacientes tratados con ZERBAXA con bacteremia concurrente a nivel basal fue 23/29 (79,3%).

Si bien en la rama de ZERBAXA se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la rama de levofloxacina en lo referido al criterio de valoración primario, probablemente sea atribuible a los 212/800 (26,5%) pacientes con organismos basales no susceptibles a levofloxacina. Entre los pacientes infectados con un organismo susceptible a levofloxacina al inicio, las tasas de respuesta fueron similares (Tabla 10).

Tabla 10: Tasas de curación compuestas microbiológica y clínica en el estudio Fase 3 de infecciones complicadas del tracto urinario

Población del análisis	ZERBAXA* n/N (%)	Levofloxacina† n/N (%)	Diferencia del tratamiento (IC 95%)‡
mMITT	306/398 (76,9)	275/402 (68,4)	8,5 (2,3; 14,6)

IF-2020-45528632-APN-DERMAMMAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Patógeno(s) basal(es) resistente(s) a levofloxacina	60/100 (60)	44/112 (39,3)	
Patógeno(s) basal(es) no resistente(s) a levofloxacina	246/298 (82,6)	231/290 (79,7)	
ME	284/341 (83,3)	266/353 (75,4)	8,0 (2,0; 14,0)

* ZERBAXA 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas.

† 750 mg por vía intravenosa una vez por día.

‡ El intervalo de confianza al 95% se basó en el método Newcombe estratificado.

Tabla 11: Tasas de curación compuestas microbiológica y clínica en el estudio Fase 3 de infecciones complicadas del tracto urinario, en subgrupos definidos por patógeno basal (Población mMITT)

Patógeno	ZERBAXA n/N (%)	Levofloxacina n/N (%)
Escherichia coli	247/305 (81)	228/324 (70,4)
Klebsiella pneumoniae	22/33 (66,7)	12/25 (48)
Proteus mirabilis	11/12 (91,7)	6/12 (50)
Pseudomonas aeruginosa	6/8 (75)	7/15 (46,7)

En un subgrupo de aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* de ambas ramas del estudio cUTI de Fase 3 que cumplieron con los criterios preestablecidos para susceptibilidad a beta-lactámicos, las pruebas de determinación del genotipo identificaron ciertos grupos de ESBL (por ejemplo, TEM, SHV, CTX-M, OXA) en 104/687 (15%). Las tasas de curación en este subgrupo fueron similares a los resultados generales del estudio. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* mostraron que algunos de dichos aislamientos eran susceptibles a ZERBAXA (MIC $\leq$ 2 mcg/ml), mientras que algunos otros no fueron susceptibles (MIC > 2 mcg/ml). Se observaron aislamientos de un genotipo específico en pacientes que fueron considerados tanto éxitos como fracasos.

Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP)

Un total de 726 pacientes adultos hospitalizados con HABP/VABP fueron enrolados en un estudio multinacional doble ciego (NCT02070757) que comparó ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) por vía intravenosa cada 8 horas respecto a meropenem (1 g por vía intravenosa cada 8 horas) durante 8 a 14 días de terapia. Todos los pacientes tuvieron que ser intubados y con ventilación mecánica en la asignación al azar.

La eficacia se evaluó en función de la mortalidad por todas las causas en el día 28 y la cura clínica, definida como resolución completa o mejoría significativa en los signos y síntomas del índice de infección en la visita de prueba de curación (TOC) que ocurrió de 7 a 14 días después de final del tratamiento. La población de análisis fue la población con intención de tratar (ITT), que incluyó a todos los pacientes randomizados.

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tras un diagnóstico de HABP/VABP y antes de recibir la primera dosis del fármaco en estudio, de haber sido necesario, los pacientes podrían haber recibido hasta un máximo de 24 horas de tratamiento farmacológico antibacteriano activo no estudiado en las 72 horas anteriores a la primera dosis del fármaco en estudio. Los pacientes que habían fallado una terapia farmacológica antibacteriana anterior para el episodio actual de HABP/VABP podían ser enrolados si el cultivo basal del tracto respiratorio inferior (LRT, por sus siglas en inglés) mostraba el crecimiento de un patógeno Gram negativo mientras el paciente estaba en la terapia antibacteriana y se cumplían todos los demás criterios de elegibilidad. Se requirió tratamiento empírico al inicio del estudio con linezolid u otro tratamiento aprobado para la cobertura de Gram positivos en todos los pacientes en espera de los resultados del cultivo basal de LRT. La terapia adyuvante de Gram negativos fue opcional y permitió un máximo de 72 horas en centros con una prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a meropenem mayor al 15%.

De los 726 pacientes en la población ITT, la mediana de edad fue de 62 años y el 44% de la población tenía 65 años o más, con el 22% de la población de 75 años y más. La mayoría de los pacientes eran Blancos (83%), hombres (71%) y de Europa del Este (64%). La mediana de la puntuación APACHE II fue 17 y el 33% de los sujetos tenía una puntuación basal APACHE II mayor o igual a 20. Todos los sujetos estaban con ventilación mecánica y 519 (71%) tenían VABP. En el momento de la aleatorización, el 92% de los sujetos estaban en la UCI, el 77% había estado hospitalizado durante 5 días o más, y el 49% había sido ventilado durante 5 días o más. Un total de 258 de 726 pacientes (36%) tenía CrCl menor a 80 ml/min a nivel basal; entre estos, 99 (14%) tenían CrCl menor a 50 ml/min. Los pacientes con enfermedad renal terminal (CrCl inferior a 15 ml/min) se excluyeron del estudio. Aproximadamente el 13% de los sujetos había fracasado en su tratamiento farmacológico antibacteriano previo para HABP/VABP, y la bacteremia estaba presente a nivel basal en el 15% de los pacientes. Las comorbilidades clave incluyeron diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica a tasas de 22%, 16% y 12%, respectivamente. En ambos grupos de tratamiento, la mayoría de los sujetos (63,1%) recibieron entre 8 y 14 días de terapia de estudio según lo especificado en el protocolo.

La Tabla 12 presenta los resultados en el Día 28 de mortalidad por cualquier causa y cura clínica en la visita de TOC en general y por HABP con ventilación y VABP.

Tabla 12: Mortalidad por cualquier causa y cura clínica en la visita de TOC en el Dia 28 de un estudio de Fase 3 de neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP) (Población ITT)

Punto final	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)	Diferencia del tratamiento (IC 95%)*
Mortalidad por cualquier causa en el Día 28	87/362 (24,0)	92/364 (25,3)	1,1 (-5,13; 7,39)
VABP	63/263 (24,0)	52/256 (20,3)	-3,6 (-10,74; 3,52)
HABP con ventilación	24/99 (24,2)	40/108 (37,0)	12,8 (0,18; 24,75)
Cura clínica en la visita de TOC	197/362 (54,4)	194/364 (53,3)	1,1 (-6,17; 8,29)
VABP	147/263 (55,9)	146/256 (57,0)	-1,1 (-9,59; 7,35)

IF-2020-45428632-APN-DERMAMMAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

HABP con ventilación	50/99 (50,5)	48/108 (44,4)	6,1 (-7,44, 19,27)

* El IC para la diferencia general debida al tratamiento se basó en el método estratificado de Newcombe con ponderaciones mínimas de riesgo. El IC para la diferencia del tratamiento de cada diagnóstico primario se basó en el método no estratificado de Newcombe.

En la población ITT, las tasas de mortalidad por cualquier causa y curación clínica en el Día 28 en pacientes con CrCl mayores o iguales a 150 ml/min fueron similares entre ZERBAXA y meropenem. En pacientes con bacteriemia a nivel basal, las tasas de mortalidad por todas las causas en el Día 28 fueron de 23/64 (35,9%) para los pacientes tratados con ZERBAXA y 13/41 (31,7%) para los pacientes tratados con meropenem; las tasas de curación clínica fueron 30/64 (46,9%) y 15/41 (36,6%), respectivamente.

El día 28, según el patógeno, se evaluó la mortalidad por todas las causas y la curación clínica en la TOC en la población con intención de tratamiento microbiológico (mITT), la cual consistió en todos los sujetos aleatorizados que tenían a nivel basal un patógeno de tracto respiratorio inferior (LRT) que era susceptible a al menos uno de los tratamientos del estudio. En la población mITT, *Klebsiella pneumoniae* (113/425, 26,6%) y *Pseudomonas aeruginosa* (103/425, 24,2%) fueron los patógenos más prevalentes aislados de los cultivos de LRT basales.

En la Tabla 13 se presentan las tasas de mortalidad por cualquier causa y las tasas de curación clínica en la TOC por patógeno en la población mITT en el Día 28. En la población mITT, las tasas de curación clínica en pacientes con un patógeno Gram negativo a nivel basal del estudio fueron 139/215 (64,7%) para ZERBAXA y 115/204 (56,4%) para meropenem, respectivamente.

Tabla 13: Mortalidad por cualquier causa y tasas de curación clínica en la TOC por patógeno basal en el Día 28 de un estudio de Fase 3 de neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP) (población mITT)

Categoría de Patógeno Basal Patógeno Basal	Mortalidad por cualquier causa en el Día 28		Curación clínica en la TOC	
	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)
Pseudomonas aeruginosa	12/47 (25,5)	10/56 (17,9)	29/47 (61,7)	34/56 (60,7)
Enterobacteriaceae	27/161 (16,8)	42/157 (26,8)	103/161 (64,0)	87/157 (55,4)
Enterobacter cloacae	2/15 (13,3)	8/14 (57,1)	8/15 (53,3)	4/14 (28,6)
Escherichia coli	10/50 (20,0)	11/42 (26,2)	32/50 (64,0)	26/42 (61,9)
Klebsiella oxytoca	3/14 (21,4)	3/12 (25,0)	9/14 (64,3)	7/12 (58,3)
Klebsiella pneumoniae	7/51 (13,7)	13/62 (21,0)	34/51 (66,7)	39/62 (62,9)
Proteus mirabilis	5/22 (22,7)	5/18 (27,8)	13/22 (59,1)	11/18 (61,1)

IF-2020-45528632-APN-DERMAMMAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Serratia marcescens	3/14 (21,4)	1/12 (8,3)	8/14 (57,1)	7/12 (58,3)
Haemophilus influenzae	0/20 (0)	2/15 (13,3)	17/20 (85,0)	8/15 (53,3)

En un subgrupo de aislamientos de Enterobacteriaceae de ambas ramas del estudio que cumplieron con los criterios preespecificados para susceptibilidad a los beta-lactámicos, las pruebas genotípicas identificaron ciertos grupos de ESBL (por ejemplo, TEM, SHV, CTX-M, OXA) en 101/425 (23,8%). El Día 28, la mortalidad por cualquier causa y las tasas de curación clínica en este subgrupo fueron similares a los resultados del estudio en general.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, discontinúe ZERBAXA e instituya un tratamiento de soporte general. ZERBAXA se puede remover mediante hemodiálisis. Aproximadamente 66% de ceftolozano, 56% de tazobactam, y 51% del metabolito M1 de tazobactam fueron removidos por diálisis. No se dispone de ninguna información sobre el uso de hemodiálisis para tratar una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

FORMA DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Los frascos ampolla de ZERBAXA se deben almacenar refrigerados entre 2 y 8ºC y proteger de la luz. La solución reconstituida, una vez diluida, se puede conservar durante 24 horas a temperatura ambiente, o por 7 días en heladera a 2-8ºC. Descarte la porción no utilizada.

PRESENTACIONES

ZERBAXA se presenta en envase conteniendo 10 frascos ampolla.

Cada frasco ampolla de ZERBAXA contiene 1,5 g (ceftolozano 1 g + tazobactam 0,5 g) de polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa para uso único con 20 mL de capacidad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Certificado N° 58.329

Fabricado y acondicionado primariamente por: Steri-Pharma LLC, 429 S. West Street, Siracusa, Nueva York (NY) 13202, Estados Unidos.
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Acondicionado secundariamente por: Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret, Route de Marsat, Riom 63963, Clermont Ferrand, Cedex 9 - Francia.

Importado y comercializado por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: (011) 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: Cía. Cibeles S.A. 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N° …….
Venta bajo receta profesional. Medicamento con vigilancia adicional.
En caso de sobredosificación consulte a su médico o llame al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Tel. 1722.

Importado y comercializado en Paraguay por: Sidus S.A. Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. Sanit. Nº…..
Venta bajo receta.
En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.
En caso de reacción adversa a este medicamento, contactar al teléfono: (021) 614313 o al correo electrónico: farmacovigilancia@siegfried.com.py

Última revisión ANMAT: …….

MK7625A-ARG-2019-020543
uspi-mk7625a-iv-2004r005 – May2020

IF-2020-45528632-APN-DERMAANMAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-45428732-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-40811185 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.16 11:18:05 -03:00

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.16 11:18:06 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

ZERBAXA®

Ceftolozano 1 g

Tazobactam 0,5 g

Polvo liofilizado para inyectable – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA: Cada frasco ampolla contiene: Ceftolozano sulfato (equivalente a ceftolozano base 1 g) 1,147 g; Tazobactam sódico (equivalente a Tazobactam base 0,5 g) 0,537 g. Excipientes: L-arginina 600 mg; Cloruro de sodio 487 mg; Ácido cítrico anhidro 21 mg.

PRESENTACIONES

10 frascos ampolla

Cada frasco ampolla de ZERBAXA contiene 1,5 g (ceftolozano 1 g + tazobactam 0,5 g) de polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa para uso único con 20 mL de capacidad.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar entre 2 y 8ºC, proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.329

Fabricado y acondicionado primariamente por: Steri-Pharma LLC, 429 S. West Street, Siracusa, Nueva York (NY) 13202, Estados Unidos.
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Acondicionado secundariamente por: Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret, Route de Marsat, Riom 63963, Clermont Ferrand, Cedex 9 - Francia.

IF-2020-45370356-APN-DERMAMAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Importado y comercializado por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: (011) 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Lote:

Vto.:

IF-2020-45370356-APN-DERMAANMAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-45430356-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-40811185 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.16 11:21:53 -03:00

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.16 11:21:52 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ZERBAXA®

Ceftolozano 1 g

Tazobactam 0,5 g

Polvo liofilizado para inyectable – Vía intravenosa

Conservar entre 2 y 8ºC, proteger de la luz.

Lote:

Vto.:

Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-45430730-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-40811185 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.16 11:22:42 -03:00

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.16 11:22:43 -03:00