



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-103033981-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-103033981-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 S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZERBAXA / TAZOBACTAM – CEFTOLOZANO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, TAZOBACTAM 0,5 g – CEFTOLOZANO 1 g (Como Cefotolozano sulfato 1,147 g); aprobado por Certificado N° 58.329.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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 Artículo 3° del 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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 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 S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZERBAXA / TAZOBACTAM – CEFTOLOZANO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, TAZOBACTAM 0,5 g – CEFTOLOZANO 1 g (Como Ceftolozano sulfato 1,147 g); los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario IF-2023-82798494-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario IF-2023-82798753-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-82798970-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-82799794-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.329, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2022-103033981-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

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 y niños (desde el nacimiento hasta menos de 18 años) con:

- infecciones bacterianas complicadas dentro del abdomen y de las vías urinarias, incluida una condición llamada “pielonefritis” (un tipo de infección de las vías urinarias que afecta a uno o ambos riñones).

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

- neumonía nosocomial (una infección de los pulmones que puede ocurrir mientras el paciente está en el hospital o en pacientes hospitalizados recientemente), incluida una condición llamada “neumonía asociada a ventilador” (una infección de los pulmones que puede ocurrir cuando el paciente está en 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

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 (conteniendo ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) o 3 g (conteniendo ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) cada 8 horas, administrada en una de sus venas (directo al torrente sanguíneo) como una infusión intravenosa (IV) durante 1 hora. La dosis para niños la calculará el médico en función del peso del niño.

El tratamiento con ZERBAXA normalmente tiene una duración entre 4 y 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. ZERBAXA no debe administrarse a niños con problemas renales.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Como este producto es administrado por un médico u otro 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, dígame a su médico u otro 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 u otro profesional de la salud.

¿Qué debo saber antes de recibir ZERBAXA?

¿Quién no debe recibir ZERBAXA?

Ud. no debe recibir ZERBAXA si:

- Es alérgico al ceftolozano, tazobactam u otro componente de este medicamento.
- 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, dígame a su médico u otro 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

ZERBAXA puede administrarse a niños desde el nacimiento y mayores para tratar infecciones bacterianas complicadas dentro del abdomen y del sistema urinario, incluida una condición llamada "pielonefritis" (un tipo de infección de las vías urinarias que afecta a uno o ambos riñones).

¿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 ellos y muéstresela a su médico y 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.

¿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)
- 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, 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
- Vómitos
- 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 medicamento de prescripción, algunas reacciones adversas pueden ser serias.

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

¿Cuánto durará mi medicamento?

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 8°C 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 2-8°C. 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: **FAREVA Mirabel**, 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. Tel. 2209 1001. www.cibeles.com.uy
D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N° 45.950

PROYECTO DE PROSPECTO



Polvo liofilizado para solución inyectable – Vía infusión intravenosa

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: **Laboratorios Siegfried S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción.

Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por DINAUSA. Reg. Sanit. N°.....

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-2204r007 – Abr2022



BALONAS Alejandro Hernan
CUIL 20277293820



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-103033981- MSD - inf pacientes - Certificado N58.329

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.18 12:14:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.18 12:14:03 -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 adultos y pediátricos (desde el nacimiento hasta menos de 18 años) 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, incluida la pielonefritis

ZERBAXA está indicado en pacientes adultos y pediátricos (desde el nacimiento hasta menos de 18 años) para el tratamiento de las infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI, por sus siglas en inglés), incluida la 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 al ventilador (HABP/VABP)

ZERBAXA está indicado en pacientes adultos (18 años y mayores) para el tratamiento de neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada al ventilador (HABP/VABP), 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

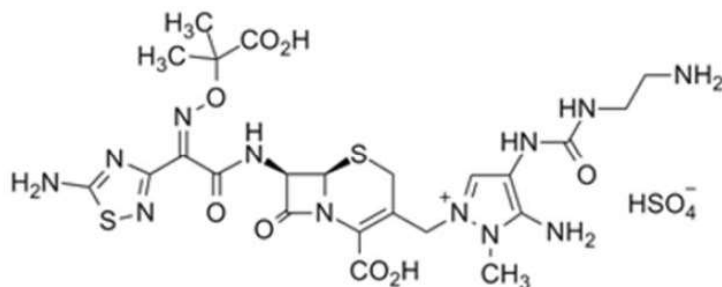
A fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener la eficacia de ZERBAXA y de otros medicamentos antibacterianos, ZERBAXA debe ser utilizado únicamente para tratar o prevenir infecciones que comprobadamente o con gran sospecha sean causadas por bacterias susceptibles. Cuando 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.

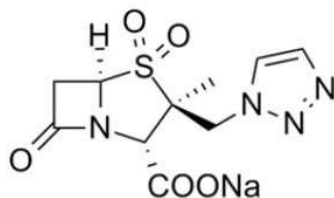
Ceftolozano sulfato es un fármaco antibacteriano semisintético de la clase de los beta-lactámicos para administración parenteral. El nombre químico de ceftolozano sulfato es 1*H*-Pirazolium, 5-amino-4-[[[(2-aminoetil)amino]carbonil]amino]-2-[[[6*R*,7*R*]-7-[[[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(1-carboxi-1-metiletoxi)imino]acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]-1-metil-sulfato (1:1). La fórmula molecular es C₂₃H₃₁N₁₂O₈S₂⁺•HSO₄⁻, 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 (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido. La fórmula química es: C₁₀H₁₁N₄NaO₅S, y su peso molecular es: 322,3

Figura 2: Estructura química de tazobactam sódico



ZERBAXA 1,5 g (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 antibacteriano (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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

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 libre 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

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 género, 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 al ventilador (HABP/ VABP)).

Pacientes con insuficiencia hepática

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 observaron 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

La farmacocinética de ceftolozano y tazobactam en pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta <18 años) se evaluó a partir de 3 estudios clínicos: pacientes con infección por Gram-negativos comprobada o sospechada, cIAI, y cUTI. Las exposiciones a ceftolozano fueron numéricamente más altas en pacientes pediátricos con cUTI en comparación con pacientes pediátricos con cIAI; sin embargo, no se observó tal diferencia para tazobactam (Tabla 2 y Tabla 3) (ver Estudios clínicos, Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis).

En pacientes con cIAI (Tabla 2) y cUTI (Tabla 3), el clearance corporal total de ceftolozano y tazobactam aumenta con la edad, con valores en adolescentes que se aproximan a los de la población adulta. Mientras que la vida media de eliminación tiende a disminuir con la edad. Si bien las exposiciones a ceftolozano en pacientes pediátricos con cIAI y cUTI se superponen con el rango de exposiciones observado en adultos, en general son más bajas que las exposiciones promedio en adultos. Las exposiciones a tazobactam son comparables entre pacientes pediátricos y adultos, excepto para los pacientes desde el nacimiento hasta <3 meses (Grupo 5) con ITUc, que tuvieron exposiciones más altas.

Los análisis de farmacocinética poblacional y las simulaciones de consecución de objetivos en pacientes pediátricos con cIAI y cUTI demostraron que los regímenes de dosificación pediátricos recomendados para pacientes desde el nacimiento hasta menos de 18 años con eGFR superior a 50 ml/min/1,73 m² no producen diferencias clínicamente relevantes en exposición sistémica a aquellas en pacientes adultos que recibieron ZERBAXA 1,5 gramos.

No hay información suficiente para evaluar la exposición de ZERBAXA en pacientes pediátricos con eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m².

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario de la población (Promedio y SD) de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) en pacientes pediátricos con cIAI*

Características del paciente	Group 1 (12 a <18 años)	Group 2 (6 a <12 años)	Group 3 (2 a <6 años)
	N=16	N=30	N=20
Ceftolozano			
AUC ₀₋₈ (mcg•h/ml)	123 (46)	116 (30)	98,8 (26)
C _{eoI} (mcg/ml)	51,1 (21)	53,7 (18)	42,4 (13)
t _{1/2} (hr)	2,2 (0,4)	1,8 (0,2)	1,7 (0,3)
V _{ss} (l)	23,0 (14,6)	11,5 (5,7)	7,4 (3,2)
Clearance (l/h)	9,55 (4,70)	5,81 (2,15)	3,58 (1,12)
Tazobactam			
AUC ₀₋₈ (mcg•h/ml)	31,7 (16)	30,1 (7)	23,4 (6)
C _{eoI} (mcg/ml)	21,7 (10)	21,4 (6)	16,9 (6)
t _{1/2} (h)	1,3 (0,2)	1,1 (0,2)	1,0 (0,2)
V _{ss} (l)	18,8 (10,7)	10,6 (6,2)	7,1 (4,0)
Clearance (L/h)	18,87 (7,54)	11,02 (4,06)	7,62 (2,40)

AUC₀₋₈, área bajo la curva en el intervalo de dosificación de 0 a 8 horas en estado estacionario; C_{eoI}, concentración al final de la infusión; CL, clearance de eliminación; SD, desviación estándar; t_{1/2}, vida media terminal; V_{ss}, volumen de distribución en estado estacionario.

*Un paciente se inscribió en el Grupo 4 en la rama de C/T pero discontinuó antes del día de la recolección de la muestra de PK; un participante se inscribió para el Grupo 5 en la rama C/T con valores de parámetros farmacocinéticos de ceftolozano en estado estacionario: AUC₀₋₈ = 173 mcg•h/ml; C_{eoI}=43,4 mcg/ml; y con valores del parámetro PK de tazobactam: AUC₀₋₈=69,9 mcg•h/ml; C_{eoI}=30,5 mcg/ml.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario de la población (Promedio y DS) de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) en pacientes pediátricos con cUTI

Características del paciente	Group 1 (12 a <18 años)	Group 2 (6 a <12 años)	Group 3 (2 to <6 años)	Group 4 (3 meses a <2 años)	Group 5 (Nacimiento a <3 meses)
	N=14	N=19	N=20	N=22	N=14
Ceftolozano					
AUC ₀₋₈ (mcg•h/ml)	177 (65)	145 (54)	133 (49)	129 (57)	144 (39)

C _{eoI} (mcg/ml)	68,7 (21)	60,8 (20)	60,3 (24)	50,3 (20)	43,1 (12)
t _{1/2} (hr)	2,3 (0,4)	2,0 (0,6)	1,8 (0,4)	2,0 (0,7)	2,7 (0,6)
V _{ss} (l)	15,8 (5,5)	10,7 (5,2)	5,4 (2,1)	3,7 (2,5)	2,5 (1,0)
Clearance (l/h)	6,31 (2,17)	4,84 (2,18)	2,59 (0,69)	1,53 (0,64)	0,75 (0,34)
Tazobactam					
AUC ₀₋₈ (mcg·h/ml)	35,0 (12)	26,7 (10)	26,6 (8)	28,6 (13)	44,6 (15)
C _{eoI} (mcg/ml)	22,9 (8)	19,2 (7)	19,9 (7)	18,9 (8)	25,9 (10)
t _{1/2} (h)	1,3 (0,5)	1,2 (0,4)	1,0 (0,3)	1,1 (0,4)	1,2 (0,7)
V _{ss} (l)	16,0 (6,6)	10,6 (8,2)	5,1 (2,7)	3,7 (3,4)	1,5 (0,8)
Clearance (l/h)	15,67 (4,49)	12,83 (5,39)	6,37 (2,02)	3,53 (1,71)	1,32 (0,81)

AUC₀₋₈, área bajo la curva en el intervalo de dosificación de 0 a 8 horas en estado estacionario; C_{eoI}, concentración al final de la infusión; CL, clearance de eliminación; SD, desviación estándar; t_{1/2}, vida media terminal; V_{ss}, volumen de distribución en estado estacionario.

Para conocer la dosis recomendada de ZERBAXA en pacientes pediátricos con cIAI y cUTI, consulte la tabla 5 (ver Posología y administración, Posología recomendada en pacientes pediátricos con cIAI o cUTI (desde el nacimiento hasta menos de 18 años).

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 de tazobactam no inhibieron a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ni CYP3A4, y no indujeron 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.

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 transportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores de IC₅₀ 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.

En los estudios clínicos de ZERBAXA, algunos aislamientos de Enterobacteriaceae con concentración inhibitoria mínima a ZERBAXA ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ 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, incluida la pielonefritis

Bacterias Gram-negativas:

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada al 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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada en pacientes adultos

La posología recomendada de ZERBAXA en pacientes adultos de 18 años y mayores con clearance de creatinina (CrCl) mayor a 50 ml/min 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. 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 4.

Tabla 4: Posología de ZERBAXA por infección en pacientes adultos (18 años y mayores) con CrCl* mayor a 50 ml/min

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

* CrCl estimado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault

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

Posología recomendada en pacientes pediátricos con cIAI o cUTI (desde el nacimiento hasta menos de 18 años)

El régimen de dosificación recomendado de ZERBAXA en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años con cIAI y cUTI con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) superior a 50 ml/min/1,73 m² se describe en la Tabla 5. ZERBAXA se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 1 hora. 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 5. Para el tratamiento de cIAI, se debe administrar metronidazol simultáneamente.

ZERBAXA no se recomienda en pacientes pediátricos que tienen una eGFR de 50 ml/min/1,73 m² o menos (ver Uso en poblaciones específicas, Pacientes pediátricos).

No hay información suficiente para recomendar un régimen de dosificación para pacientes pediátricos con HABP/VABP (ver Uso en poblaciones específicas, Uso en pediatría).

Tabla 5: Dosis de ZERBAXA por infección en pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta menos de 18 años) con eGFR+ mayor a 50 ml/min/1,73 m²

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
Infecciones intraabdominales complicadas*	30 mg/kg hasta una dosis máxima de 1,5 g**	Cada 8 horas	1 hora	5 a 14 días
Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis	30 mg/kg hasta una dosis máxima de 1,5 g**	Cada 8 horas	1 hora	7 a 14 días

+ GFR estimado utilizando una ecuación apropiada para la edad para uso en la población pediátrica

* Utilizado junto con metronidazol (ver Estudios clínicos, Infecciones intraabdominales complicadas)

** Los pacientes pediátricos que pesan más de 50 kg no deben exceder una dosis máxima de 1,5 g

Ajuste de posología en pacientes adultos con insuficiencia renal

Para pacientes adultos (18 años y mayores) con un CrCl 50 ml/min o menor, se requiere un ajuste de la dosis (ver Tabla 6). 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 6: Posología de ZERBAXA en pacientes adultos (18 años y mayores) con CrCl 50 ml/min o menor

CrCl estimado (ml/min)*	Infecciones intraabdominales complicadas e infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis	Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada al 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
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 periodo 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 periodo 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

Ajustes de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

No se ha determinado el ajuste de dosis de ZERBAXA en pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta menos de 18 años) con eGFR de 50 ml/min/1,73 m² o menos.

ZERBAXA no se recomienda en pacientes pediátricos que tienen una eGFR de 50 ml/min/1,73 m² o menos (ver Uso en poblaciones específicas, Uso en pediatría).

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 inyectable, o cloruro de sodio al 0,9% para inyectable, 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 7. Agregue el volumen retirado a la bolsa de infusión que contiene 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyectable, o

de dextrosa al 5% para inyectable, 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 7), y añada a la misma bolsa de infusión. Descarte la porción no utilizada.

Tabla 7: 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)
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 inyectable o con cloruro de sodio al 0,9% para inyectable, 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 8° 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 ZERBAXA (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 de pacientes adultos, 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 8). 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 8: Tasas de curación clínica en un estudio Fase 3 de pacientes cIAI adultos por función renal basal (Población MITT)

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

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 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 y 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, o 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.

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

Infecciones intraabdominales complicadas (cIAI) e Infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI), incluida la pielonefritis

La seguridad y eficacia de ZERBAXA para el tratamiento de cIAI y cUTI se han establecido en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años. El uso de ZERBAXA en estos grupos de edad está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de ZERBAXA en adultos con cUTI y cIAI y datos adicionales de farmacocinética y seguridad de ensayos pediátricos (ver Propiedades farmacológicas, Farmacocinética; Estudios clínicos, Infecciones intraabdominales complicadas y Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis)

El perfil de seguridad de ZERBAXA en pacientes pediátricos fue similar al de los adultos con cIAI y cUTI, tratados con ZERBAXA (ver Reacciones adversas, Experiencia en estudios clínicos).

No hay información suficiente para recomendar un ajuste de dosis para pacientes pediátricos menores de 18 años con cIAI y cUTI con eGFR de 50 ml/min/1,73 m² o menos (ver Posología y forma de administración, Ajustes de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal; Propiedades farmacológicas, Farmacocinética).

ZERBAXA no se recomienda en pacientes pediátricos que tienen una eGFR de 50 ml/min/1,73 m² o menos. Es posible que los pacientes pediátricos nacidos a término o prematuros no tengan una eGFR de 50 ml/min/1,73 m² o más al nacer o dentro de los primeros meses de vida.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZERBAXA en pacientes pediátricos para el tratamiento de HABP y VABP.

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

Pacientes adultos

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).

Pacientes pediátricos

No se ha establecido un ajuste de dosis en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años con eGFR de 50 ml/min/1,73 m² o menos (ver 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.

ZERBAXA resultó negativo para genotoxicidad en un ensayo de linfoma de ratón *in vitro* y 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.

Pacientes adultos

Infecciones intraabdominales complicadas e Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis

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 Blancos.

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 9 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 9: Reacciones adversas que tuvieron lugar en 1% o más de los pacientes adultos que recibieron ZERBAXA en los estudios clínicos cIAI y cUTI de Fase 3

Reacción adversa	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la 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)
Hipocalcemia	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)
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 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 cardíacos: 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

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

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) 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 10 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 10: Reacciones adversas que tuvieron lugar en 2% o más de los pacientes adultos 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 <i>Clostridioides difficile</i> 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 (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST), 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

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-glutamilttransferasa, prueba de Coombs directa positiva

Pacientes pediátricos

Infecciones intraabdominales complicadas e infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis

ZERBAXA se evaluó en dos estudios clínicos ciegos, aleatorizados, con control activo en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años, uno en cIAI y el otro en cUTI, que incluyó un total de 170 pacientes pediátricos tratados con ZERBAXA y 54 pacientes pediátricos tratados con el comparador. El régimen de dosificación de ZERBAXA fue el mismo en cada ensayo (ver Posología y administración, Posología recomendada en pacientes pediátricos con cIAI o cUTI (desde el nacimiento hasta menos de 18 años). Los pacientes fueron aleatorizados 3:1 para recibir ZERBAXA más metronidazol o meropenem más placebo en el estudio cIAI y ZERBAXA o meropenem en el estudio cUTI (ver Estudios clínicos, Infecciones intraabdominales complicadas e Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis). En estos pacientes pediátricos, el tipo de reacciones adversas fue generalmente comparable a las observadas en adultos. La Tabla 11 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en el 4 % o más de los pacientes pediátricos que recibieron ZERBAXA en el ensayo clínico pediátrico cIAI o cUTI.

Tabla 11: Reacciones adversas que ocurren en el 4% o más de los pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta menos de 18 años) que recibieron ZERBAXA en el estudio clínico cIAI o cUTI

Reacción adversa	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis	
	ZERBAXA* (N=70) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	ZERBAXA* (N=100) n (%)	Meropenem (N=33) n (%)

Trombocitosis ¹	11 (16)	3 (14)	9 (9)	3 (9)
Diarrea	12 (17)	5 (24)	7 (7)	3 (9)
Pirexia	9 (13)	3 (14)	7 (7)	1 (3)
Leucopenia ³	3 (4)	0 (0)	8 (8)	0 (0)
Dolor abdominal ⁴	8 (11)	0 (0)	2 (2)	1 (3)
AST aumentada	5 (7)	1 (5)	4 (4)	2 (6)
Vómitos	7 (10)	1 (5)	1 (1)	1 (3)
ALT aumentada	4 (6)	1 (5)	4 (4)	2 (6)
Anemia	5 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flebitis ⁵	4 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (3)
Hipertensión	3 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Gastritis	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipocalemia ⁶	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bradipenia ⁷	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*En los ensayos cIAI, ZERBAXA se administró junto con metronidazol.

¹ Incluye recuento de plaquetas aumentado.

² Incluye hipertermia.

³ Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

⁴ Incluye dolor abdominal superior.

⁵ Incluye flebitis superficial.

⁶ Incluye potasio en sangre disminuido.

⁷ Incluye frecuencia respiratoria disminuida.

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. La incidencia de seroconversión a una prueba de Coombs directa positiva fue 45,3 % en pacientes que recibieron ZERBAXA y del 33,3 % en pacientes que recibieron meropenem en el ensayo clínico pediátrico cIAI. La incidencia de seroconversión a una prueba de Coombs directa positiva fue 29,7 % en pacientes que recibieron ZERBAXA y 8,7 % en pacientes que recibieron meropenem en el ensayo clínico pediátrico cUTI. 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

Pacientes adultos

Un total de 979 adultos hospitalizados con cIAI fueron aleatorizados y recibieron los medicamentos del estudio en un estudio multinacional, doble ciego I 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. 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 por intención de tratar (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 12 por población de pacientes. Las tasas de curación clínica en la visita TOC por patógeno en la población MITT se presentan en la Tabla 13.

Tabla 12: 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 13: 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		
<i>Escherichia coli</i>	216/255 (84,7)	238/270 (88,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31/41 (75,6)	27/35 (77,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30/38 (79)	30/34 (88,2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	21/26 (80,8)	24/25 (96)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	14/16 (87,5)	24/25 (96)
<i>Proteus mirabilis</i>	11/12 (91,7)	9/10 (90)
Gram-positivos aerobios		
<i>Streptococcus anginosus</i>	26/36 (72,2)	24/27 (88,9)
<i>Streptococcus constellatus</i>	18/24 (75)	20/25 (80)
<i>Streptococcus salivarius</i>	9/11 (81,8)	9/11 (81,8)
Gram-negativos anaerobios		
<i>Bacteroides fragilis</i>	42/47 (89,4)	59/64 (92,2)
<i>Bacteroides ovatus</i>	38/45 (84,4)	44/46 (95,7)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	21/25 (84)	40/46 (87)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	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 a los resultados de estudio general. 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). Los aislamientos de un genotipo específico se observaron en pacientes considerados éxitos o fracasos.

Pacientes pediátricos

El ensayo cIAI pediátrico fue un ensayo controlado activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, realizado en pacientes hospitalizados desde el nacimiento hasta menos de 18 años (NCT03217136). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:1 a ZERBAXA intravenoso (IV) (ver Posología y forma de administración, Posología recomendada en pacientes pediátricos con cIAI o cUTI (desde el nacimiento hasta menos de 18 años)) más metronidazol (10 mg/kg IV cada 8 horas) o meropenem (20 mg/kg IV cada 8 horas, horas) más placebo. Los pacientes recibieron el tratamiento IV del

estudio durante un mínimo de 3 días antes de un cambio opcional a la terapia de reducción oral a discreción del investigador para completar un total de 5 a 14 días de terapia antibacteriana.

La población modificada por intención de tratar (MITT) constaba de 91 pacientes (N=70 en el grupo de ZERBAXA más metronidazol; N=21 en el grupo de meropenem más placebo) que se aleatorizaron y recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. La mediana de edad de los pacientes fue de 8,2 años y 8,5 años en los grupos de ZERBAXA más metronidazol y meropenem más placebo, respectivamente. En el grupo de ZERBAXA más metronidazol, el enrolamiento por grupo de edad fue el siguiente: 12 a <18 años: n=16, 6 a <12 años: n=30, 2 a <6 años: n=22, 3 meses a <2 años: n=1, nacimiento a <3 meses: n=1. Los pacientes tratados con ZERBAXA más metronidazol fueron predominantemente hombres (67 %) y Blancos (87 %). Los pacientes tratados con meropenem más placebo eran predominantemente mujeres (71 %) y Blancas (91 %). La mayoría de los pacientes de la población MITT tenían un diagnóstico de apendicitis complicada basal (ZERBAXA más metronidazol: 91,4 %; meropenem más placebo: 100 %). La mediana (rango) de duración del tratamiento IV del estudio fue comparable entre los pacientes de los grupos de ZERBAXA más metronidazol (6,3 [0,3 a 14,0] días) y meropenem más placebo (6,0 [2,3 a 8,8] días).

El objetivo primario del estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de ZERBAXA. Las evaluaciones de eficacia no fueron potenciadas para la prueba formal de hipótesis de las comparaciones entre grupos de tratamiento. En la visita TOC, que se produjo de 7 a 14 días después de la última dosis del fármaco del estudio, una respuesta clínica favorable se definió como una resolución completa o una mejoría notable de los signos y síntomas de la cIAI o el retorno a los signos y síntomas previos a la infección de tal manera que ya no se requirió terapia antibiótica adicional (IV u oral) o procedimiento quirúrgico o de drenaje para el tratamiento de la cIAI. En la Tabla 14 se presenta un resumen de las tasas de respuesta clínica en MITT y poblaciones clínicamente evaluables (CE) en la visita de TOC. La CE incluyó a todos los pacientes MITT adherentes al protocolo con un resultado clínico en la visita de interés.

Tabla 14: Tasas de respuesta clínica en un estudio pediátrico de infecciones intraabdominales complicadas

Población del análisis	ZERBAXA más Metronidazol n/N (%)	Meropenem n/N (%)	Diferencia del tratamiento (IC 95%)*
Población MITT	56/70 (80,0)	21/21 (100,0)	-19,1 (-30,2; -2,9)
Población ME	52/58 (89,7)	19/19 (100,0)	-10,7 (-21,5; 6,8)

*Se utilizó el método de Miettinen & Nurminen estratificado por grupos de edad con pesos de Cochran-Mantel-Haenszel.

Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis

Pacientes adultos

Un total de 1068 adultos hospitalizados con cUTI (incluida la pielonefritis) fueron randomizados y recibieron los medicamentos del estudio en un estudio multinacional, doble ciego que comparó a ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) por vía intravenosa cada 8 horas, respecto a levofloxacin (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 microbiológica modificada por intención de tratar (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 15). Las tasas compuestas de curación microbiológica y clínica en la visita TOC por patógeno en la población mMITT se presentan en la Tabla 16.

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 15).

Tabla 15: 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)
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 16: 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 (%)	Levofloxacin n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	247/305 (81)	228/324 (70,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22/33 (66,7)	12/25 (48)
<i>Proteus mirabilis</i>	11/12 (91,7)	6/12 (50)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	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 eran susceptibles (MIC $>$ 2 mcg/ml). Se observaron aislamientos de un genotipo específico en pacientes que fueron considerados tanto éxitos como fracasos.

Pacientes pediátricos

El ensayo pediátrico cUTI fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con control activo realizado en pacientes hospitalizados desde el nacimiento hasta menos de 18 años (NCT03230838). Los pacientes elegibles fueron aleatorizados en una proporción de 3:1 a ZERBAXA IV o meropenem, respectivamente. Los pacientes recibieron el tratamiento IV del estudio durante un mínimo de 3 días antes de un cambio opcional a la terapia de reducción oral a discreción del investigador para completar un total de 7 a 14 días de terapia antibacteriana.

La población microbiológica modificada por intención de tratar (mMITT) constaba de 95 pacientes (N=71 en el grupo de ZERBAXA; N=24 en el grupo de meropenem) que se aleatorizaron y recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio y tuvieron un uropatógeno elegible aislado de un urocultivo de referencia.

La mediana de edad de los pacientes fue de 2,7 años y 1,6 años en los grupos de ZERBAXA y meropenem, respectivamente. En el grupo ZERBAXA, el enrolamiento por grupo de edad fue el siguiente: 12 a $<$ 18 años: n=10, 6 a $<$ 12 años: n=13, 2 a $<$ 6 años: n=14, 3 meses a $<$ 2 años: n=20, nacimiento a $<$ 3 meses: n=14. Los pacientes tratados con ZERBAXA fueron predominantemente mujeres (56 %) y Blancas (99 %). Los pacientes tratados con meropenem eran predominantemente mujeres (63%) y Blancas (100%). La mayoría de los pacientes de la población mMITT tenían un diagnóstico de pielonefritis (ZERBAXA: 84,5 %; meropenem: 79,2 %). Los uropatógenos Gram-negativos calificados de

referencia más comunes fueron *Escherichia coli* (ZERBAXA: 74,6 %; meropenem: 87,5 %), *Klebsiella pneumoniae* (8,5 %; 4,2 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (7,0 %; 8,3 %).

El objetivo primario del estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de ZERBAXA. Las evaluaciones de eficacia no fueron potenciadas para la prueba de hipótesis formal de las comparaciones entre grupos de tratamiento. En la visita de TOC, que se produjo de 7 a 14 días después de la última dosis del fármaco del estudio, una respuesta clínica favorable se definió como una resolución completa o una mejoría notable de los signos y síntomas de la cUTI o el regreso a los signos y síntomas previos a la infección, de tal manera que no se requirió más terapia con antibióticos (IV u oral) para el tratamiento de la cUTI. Una respuesta microbiológica favorable en el TOC se definió como la erradicación (todos los uropatógenos encontrados a nivel basal en $\geq 10^5$ se redujeron a $< 10^4$ UFC/ml) de los uropatógenos basales del urocultivo. En la Tabla 17 se presenta un resumen de las tasas de respuesta clínica y microbiológica en la población de mMITT en la visita TOC.

Tabla 17: Tasas de respuesta clínica y microbiológica en un estudio pediátrico de infecciones urinarias complicadas

Población mMITT	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)	Diferencia del tratamiento (IC 95%)*
Tasa de respuesta clínica	63/71 (88,7)	23/24 (95,8)	-7,3 (-18,0; 10,1)
Tasa de respuesta microbiológica	60/71 (84,5)	21/24 (87,5)	-3,0 (-17,1; 17,4)

*Se utilizó el método de Miettinen & Nurminen estratificado por grupos de edad con pesos de Cochran-Mantel-Haenszel.

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

Pacientes adultos

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.

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 activo con fármacos antibacterianos fuera del estudio en las 72 horas anteriores a la primera dosis del fármaco del 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 18 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 18: Mortalidad por cualquier causa y cura clínica en la visita de TOC en el Día 28 de un estudio de Fase 3 de neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada al 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)
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 microbiológica c por intención de tratar (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 19 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 19: 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 al 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 (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	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)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2/15 (13,3)	8/14 (57,1)	8/15 (53,3)	4/14 (28,6)
<i>Escherichia coli</i>	10/50 (20,0)	11/42 (26,2)	32/50 (64,0)	26/42 (61,9)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3/14 (21,4)	3/12 (25,0)	9/14 (64,3)	7/12 (58,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7/51 (13,7)	13/62 (21,0)	34/51 (66,7)	39/62 (62,9)
<i>Proteus mirabilis</i>	5/22 (22,7)	5/18 (27,8)	13/22 (59,1)	11/18 (61,1)
<i>Serratia marcescens</i>	3/14 (21,4)	1/12 (8,3)	8/14 (57,1)	7/12 (58,3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	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 8°C 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 2-8°C. 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.

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: **FAREVA Mirabel**, 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. Wiede, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. Tel. 2209 1001. www.cibeles.com.uy
D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N° 45.950

Polvo liofilizado para solución inyectable – Vía infusión intravenosa

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: **Laboratorios Siegfried S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por DINAVISA. Reg. Sanit. N°.....
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-2204r007 – Abr2022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-103033981- MSD - prospectos- Certificado N58.329.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.18 12:13:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.18 12:13:18 -03:00

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; Cloruro de sodio; Ácido cítrico anhidro; c.s.

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 8°C, 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: **FAREVA Mirabel**, 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

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO



Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Lote

VTO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-103033981- MSD - Rotulo secundario - Certificado N58.329.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.18 12:13:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.18 12:13:02 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO



Zerbaxa®

Ceftolozano 1 g

Tazobactam 0,5 g

Polvo liofilizado para inyectable – Vía intravenosa

Conservar entre 2 y 8°C, proteger de la luz.

Lote

VTO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-103033981- MSD - Rotulo primario - Certificado N58.329.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.18 12:12:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.18 12:12:31 -03:00