

BUENOS AIRES, 16 DE MARZO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000227-16-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MSD ARGENTINA SRL en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 28/10/2016 11:23:08 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 17/11/2016 16:39:18 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 17/11/2016 16:39:18 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-012647-16-4 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ZERBAXA y nombre/s genérico/s TAZOBACTAM - CEFTOLOZANO , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, por MSD ARGENTINA SRL , representante del laboratorio MERCK SHARP & DOHME CORP. .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 17/11/2016 16:39:18, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 17/11/2016 16:39:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 28/10/2016 11:23:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 17/11/2016 16:39:18 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma MERCK SHARP & DOHME CORP. representada por MSD ARGENTINA SRL deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2617

disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000227-16-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZERBAXA®

CEFTOLOZANO 1 g

TAZOBACTAM 0,5 g

Polvo liofilizado para solución para infusión – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

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.

¿Qué es ZERBAXA?

ZERBAXA contiene los siguientes ingredientes activos: ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g.

Además, ZERBAXA contiene los siguientes ingredientes inactivos: cloruro de sodio, ácido cítrico y L-arginina.

ZERBAXA es un polvo blanco a amarillo pálido. El polvo se mezcla con diluyente estéril para dar una solución para infusión clara, incolora a amarilla.

ZERBAXA se presenta en envases conteniendo diez 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.

ZERBAXA es un agente bactericida que mata ciertas bacterias que pueden generar infecciones.

¿Por qué mi médico me prescribió ZERBAXA?

ZERBAXA es un antibiótico indicado en adultos de 18 años de edad y mayores para el tratamiento de las infecciones bacterianas complicadas del abdomen y del tracto urinario incluyendo una condición llamada "pielonefritis" (un tipo de infección del tracto urinario que afecta a uno o ambos riñones).

ZERBAXA contiene dos principios activos:

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

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 recomendada de ZERBAXA es 1,5 g (ceftolozano 1 g + tazobactam 0,5 g) cada 8 horas, administrada en una de sus venas (directo al torrente sanguíneo) como una infusión intravenosa durante 1 hora.

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

Pacientes con problemas renales

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

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Como ZERBAXA es administrado por un médico o profesional de la salud, es poco probable que reciba demasiado ZERBAXA. No obstante, si tiene alguna duda, hágase saber a su médico o profesional de la salud de inmediato.

¿Qué debo hacer si omito una dosis?

Si Ud. Piensa que se omitió una dosis de ZERBAXA, dígame a su médico o profesional de la salud de inmediato.

¿Qué síntomas pueden ocurrir si interrumpo el tratamiento con ZERBAXA?

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

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

¿Qué debo saber antes de recibir ZERBAXA?

¿Quién no debe recibir ZERBAXA?

Ud. no debe recibir ZERBAXA si:

- Es alérgico al ceftolozano, tazobactam u otro componente de ZERBAXA.
- Es alérgico a los medicamentos llamados "cefalosporinas"
- Tuvo una reacción alérgica severa (descamación severa de la piel; hinchazón de la cara, manos, pies, labios, lengua o garganta; 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 o profesional de la salud:

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

Embarazo

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

Su médico decidirá si debe recibir ZERBAXA durante el embarazo.

Lactancia

Dígame a su médico si está amamantando o planea hacerlo.

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

Niños

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

¿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.

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

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

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

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

¿Qué efectos indeseables puede tener ZERBAXA?

Todo medicamento puede tener efectos indeseables, también llamados efectos adversos.

Los efectos adversos 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 (análisis sanguíneos), prurito, fiebre, disminución de la presión sanguínea, disminución de los niveles de potasio (análisis sanguíneos), aumento de los niveles de plaquetas (un tipo de célula sanguínea), mareos, ansiedad, dificultad para conciliar el sueño, problemas locales (enrojecimiento anormal de la piel, inflamación, dolor, picazón, o prurito) que se presentan al momento de administrar una sustancia en la vena (reacciones del sitio de infusión).

Los efectos adversos 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 órganos femeninos, infección fúngica del

tracto urinario, incremento en los niveles de azúcar (glucosa) en sangre, disminución de los niveles de fosfato en sangre, accidente cerebrovascular isquémico (ACV producido por una disminución en el flujo sanguíneo cerebral), irritación o inflamación de la vena en el sitio de inyección, trombosis venosa, disminución en los niveles de glóbulos rojos sanguíneos, fibrilación atrial (una condición que involucra un latido irregular y rápido), aumento de la frecuencia cardíaca, angina pectoris (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.

Otros efectos adversos pueden ocurrir de manera rara, y como con cualquier medicación de prescripción, algunos eventos pueden ser serios.

Para más información, contáctese con su médico o profesional de la salud. Ellos tiene una lista más completa de efectos adversos. Cuénteles a su médico o 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.

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

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° XXXXXX

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

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.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:


anmat
MSD Argentina SRL
CUIT 30503403079
Asuntos Regulatorios


anmat
BALONAS Alejandro Hernán
DU 27729382
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
30-50340307-9


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

ZERBAXA®

CEFTOLOZANO 1 g

TAZOBACTAM 0,5 g

Polvo liofilizado para solución para infusión – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ZERBAXA es un fármaco bactericida. Ceftolozano/ Tazobactam son agentes beta-lactámicos inhibidores de la enzima beta-lactamasa. Código ATC: J01CG – Inhibidores de la betalactamasa

INDICACIONES

ZERBAXA está indicado en pacientes de 18 años y mayores para el tratamiento de las siguientes infecciones provocadas por microorganismos susceptibles:

Infecciones intraabdominales complicadas

ZERBAXA, utilizado en combinación con metronidazol, está indicado para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas provocadas por los siguientes microorganismos gramnegativos y grampositivos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, y *Streptococcus salivarius*.

Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis

ZERBAXA está indicado para el tratamiento de las infecciones complicadas del tracto urinario (ICU), incluso pielonefritis, provocadas por los siguientes

microorganismos gramnegativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, y *Pseudomonas aeruginosa*

Usos

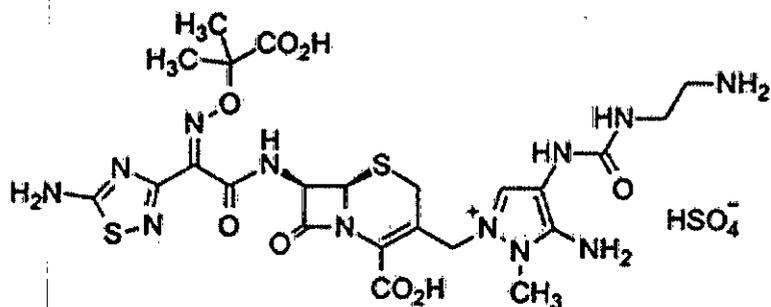
A fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener la eficacia de ZERBAXA y de otros medicamentos antibacterianos, ZERBAXA debe ser utilizado únicamente para tratar infecciones que comprobadamente o con gran sospecha sean causadas por bacterias susceptibles. Cuando esté disponible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

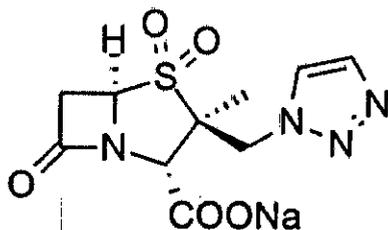
Ceftolozano sulfato es un fármaco antibacteriano semisintético de la clase de los betalactámicos para administración parenteral. El nombre químico de ceftolozano sulfato es 1*H*-Pirazolium, 5-amino-4-[[[(2-aminoetil)amino]carbonil]amino]-2-[[6*R*, 7*R*)-7-[[[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(1-carboxi-1-metil etoxi)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 $C_{23}H_{31}N_{12}O_8S_2^+ \cdot HSO_4^-$, y su peso molecular es 764,77.

Figura 1: Estructura química de ceftolozano sulfato



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

Figura 2: Estructura química de tazobactam sódico



ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) 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.

Mecanismo de acción

ZERBAXA es un fármaco bactericida.

Farmacodinámica

Tal como sucede con otros agentes antibacterianos betalactámicos, el tiempo en que la concentración plasmática de ceftolozano sobrepasa la concentración inhibitoria mínima (CIM) del organismo infectante demostró ser el mejor predictor de eficacia en modelos animales de infección. Se determinó que el tiempo que

supera un umbral de concentración es el parámetro que mejor pronostica la eficacia de tazobactam en modelos preclínicos *in vitro*. Los análisis exposición-respuesta en los estudios Fase 2 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 participantes 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 detectó ningún efecto significativo de ZERBAXA sobre la frecuencia cardiaca, la morfología del electrocardiograma, PR, QRS, ni sobre el intervalo QT. Por lo tanto, ZERBAXA no afecta la repolarización cardiaca.

Farmacocinética

En la Tabla siguiente se resumen los parámetros medios de farmacocinética de ZERBAXA en adultos sanos con función renal normal, luego de infusiones intravenosas de 1 hora, únicas y múltiples, de ZERBAXA 1,5 gramos (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g), administradas cada 8 horas. Los parámetros de farmacocinética fueron similares para la administración de dosis únicas y múltiples.

Parámetros farmacocinéticos plasmáticos de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) después de infusiones intravenosas únicas y múltiples de 1 hora de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) cada 8 horas en adultos sanos

Parámetros de PK	ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) cada 8 horas			
	Ceftolozano		Tazobactam	
	Día 1 (n= 9)*	Día 10 (n= 10)	Día 1 (n= 9)*	Día 10 (n= 10)
C _{max} (µg/ml)	69,1 (11)	74,4 (14)	18,4 (16)	18 (8)
t _{max} (h) [†]	1,02 (1,01; 1,1)	1,07 (1; 1,1)	1,02 (0,99; 1,03)	1,01 (1; 1,1)

AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) [†]	172 (14)	182 (15)	24,4 (18)	25 (15)
t _{1/2} (h)	2,77 (30)	3,12 (22)	0,91 (26) [§]	1,03 (19)

N=9, se excluyó a un participante atípico de las estadísticas descriptivas.

† Se presenta la mediana (mínimo, máximo).

‡ AUC para el Día 1 = AUC_{last} y AUC Día 10 = estado de equilibrio (AUC_{T,ss}). El AUC diario en estado de equilibrio se calcula multiplicando los valores del AUC del Día 10 por tres (por ejemplo, 546 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para ceftolozano y 75 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ para tazobactam).

§ N=8, un participante fue excluido de las estadísticas descriptivas ya que el perfil de concentración referido al tiempo no mostraba una fase terminal logarítmica lineal y no se podía calcular la vida media (t_{1/2}).

La C_{max} y el AUC de ZERBAXA aumentan en forma proporcional a la dosis. Los niveles plasmáticos de ZERBAXA no aumentan en forma apreciable luego de infusiones intravenosas múltiples de hasta 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) administradas cada 8 horas durante un máximo de 10 días en adultos sanos con función renal normal. La vida media de eliminación (t_{1/2}) de ceftolozano es independiente de la dosis.

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 de equilibrio 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.

Eliminación

Ceftolozano se elimina del organismo por excreción renal con una vida media de aproximadamente 3 horas.

Tazobactam se elimina del organismo por excreción renal y metabolismo con una vida media plasmática de aproximadamente 1 hora.

Metabolismo

Ceftolozano no es un sustrato de las enzimas CYP y es mayormente eliminado por orina como fármaco principal sin cambios y, por ende, no parece ser metabolizado en forma apreciable. El anillo betalactámico 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 sin cambios. Más de 80% de tazobactam se excretó como compuesto principal, 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 CI 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

Pacientes con deterioro renal

ZERBAXA y el metabolito M1 de tazobactam son eliminados por los riñones. El AUC medio geométrico normalizado de la dosis de ceftolozano aumentó hasta 1,26 veces, 2,5 veces, y 5 veces en participantes con deterioro renal leve, moderado, y grave, respectivamente, comparado con participantes sanos con función renal normal. El AUC medio geométrico normalizado respectivo de 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. En participantes con enfermedad renal en estadio terminal (ERET) en hemodiálisis, aproximadamente dos tercios de la dosis administrada de ZERBAXA

es removida por la hemodiálisis. La dosis recomendada en participantes con ERET en hemodiálisis es una dosis de carga única de ZERBAXA 750 mg (ceftolozano 500 mg y tazobactam 250 mg), seguida por una dosis de mantenimiento de ZERBAXA 150 mg (ceftolozano 100 mg y tazobactam 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del período de tratamiento. Los días de hemodiálisis, administre la dosis lo antes posible después de finalizada la hemodiálisis.

Pacientes con deterioro hepático

Como ZERBAXA no sufre metabolismo hepático, no se prevé que el clearance sistémico de ZERBAXA se vea afectado por el deterioro hepático.

No se recomienda realizar ajustes de la dosis de ZERBAXA en personas con deterioro hepático.

Pacientes geriátricos

En un análisis de la farmacocinética de la población de ZERBAXA, no se observó ninguna tendencia clínicamente relevante en la exposición relacionada a la edad.

No se recomienda realizar ajustes de la dosis de ZERBAXA basándose en la edad.

Pacientes pediátricos

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

Sexo

En un análisis de la farmacocinética de la población de ZERBAXA, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en el AUC para ceftolozano (116 hombres comparados con 70 mujeres) y tazobactam (80 hombres comparados con 50 mujeres).

No se recomienda realizar ajustes de la dosis basándose en el sexo.

Raza

En un análisis de la farmacocinética de la población de ZERBAXA, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en el AUC de ZERBAXA en personas de raza blanca (n= 156) respecto a todas las demás razas combinadas (n= 30).

No se recomienda realizar ajustes en la dosis basándose en la raza.

Interacciones medicamentosas

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

Enzimas metabolizadoras de fármacos

Los datos *in vivo* indicaron que ZERBAXA no es un sustrato para las enzimas CYP. Por ende, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que impliquen la inhibición o inducción de las enzimas CYP por otros fármacos.

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

Transportadores de membrana

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

Tazobactam es un sustrato conocido de OAT1 y OAT3. Se demostró que la coadministración de tazobactam con el inhibidor de OAT1/ OAT3 probenecid 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 µg/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 (PBP). Ceftolozano es un inhibidor de las PBP 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 betalactámicos pueden incluir la producción de beta lactamasas, la modificación de las PBP 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, susceptibilidad y de epidemiología local.

ZERBAXA demostró actividad *in vitro* contra enterobacterias en presencia de algunas beta lactamasas de espectro extendido (ESBL, 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 *E. coli* y *K. pneumoniae* que produjeron beta lactamasas fueron susceptibles a ZERBAXA (concentración inhibitoria mínima $\leq 2 \mu\text{g/ml}$). Dichos aislamientos produjeron una o más beta lactamasas de los siguientes grupos enzimáticos: CTX-M, OXA, TEM, o SHV.

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 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:

Infecciones intraabdominales complicadas

Bacterias gramnegativas

Enterobacter cloacae; *Escherichia coli*; *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*; y *Pseudomonas aeruginosa*.

Bacterias grampositivas

Streptococcus anginosus; *Streptococcus constellatus*; y *Streptococcus salivarius*.

Bacterias anaeróbicas

Bacteroides fragilis

Infecciones complicadas del tracto urinario, incluso pielonefritis

Bacterias gramnegativas

Escherichia coli; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*; y *Pseudomonas aeruginosa*

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero su significancia clínica 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 sensibilidad de ceftolozano y tazobactam contra aislamientos con organismos (o microorganismos) del mismo género o grupo. La seguridad y eficacia de ZERBAXA en el tratamiento de infecciones clínicas motivadas por dichas bacterias no han sido establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias gramnegativas

Citrobacter koseri; Morganella morganii; Proteus vulgaris; Providencia rettgeri; Providencia stuartii; Serratia liquefaciens; y Serratia marcescens

Bacterias grampositivas

Streptococcus agalactiae; Streptococcus intermedius.

Métodos de prueba de susceptibilidad

Cuando esté disponible, el laboratorio de microbiología clínica debe proporcionar al médico los reportes acumulativos de susceptibilidad *in vitro* para fármacos antimicrobianos utilizados en los hospitales y consultorios locales como informes periódicos que describan el perfil de susceptibilidad de los patógenos nosocomiales y adquiridos en la comunidad. Dichos informes deben ayudar al médico a seleccionar un fármaco antibacteriano para el tratamiento.

Técnicas de dilución

Para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) antimicrobianas se utilizan métodos cuantitativos. Las pruebas de susceptibilidad de ceftolozano y tazobactam se llevan a cabo con una concentración fija de 4 µg/ml de tazobactam. Dichas CIM proporcionan estimados de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antibacterianos. Las CIM se deben determinar empleando un método de prueba estandarizado (caldo y/o agar).^{1,4} Los valores de la CIM se deben interpretar de acuerdo con los criterios de la Tabla siguiente.

Técnicas de difusión

Los métodos cuantitativos que exigen la medición de los diámetros de los halos también pueden proporcionar estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Dicho tamaño se debe determinar empleando un método de prueba estandarizado.^{2,4} Dicho procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 30 µg de ceftolozano y 10 µg de tazobactam para probar la susceptibilidad de las bacterias a ceftolozano y tazobactam. La difusión del disco se debe interpretar de acuerdo con los criterios de la Tabla siguiente.

Técnicas anaeróbicas

Para las bacterias anaeróbicas, la susceptibilidad a ceftolozano y tazobactam se puede determinar mediante un método de prueba estandarizado.³ Los valores CIM obtenidos se deben interpretar de acuerdo con los criterios que se ofrecen en la Tabla siguiente.

Criterios de interpretación de la prueba de susceptibilidad para ceftolozano/tazobactam

Patógeno	Concentraciones inhibitorias mínimas ($\mu\text{g/ml}$)			Difusión del disco Diámetro de la zona (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacterias	$\leq 2/4$	4/4	$\geq 8/4$	---	---	---
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	$\leq 4/4$	8/4	$\geq 16/4$	≥ 21	17-20	≤ 16
<i>Streptococcus anginosus</i> <i>Streptococcus constellatus</i> y <i>Streptococcus salivarius</i>	$\leq 8/4$	16/4	$\geq 32/4$	---	---	---
<i>B. fragilis</i>	$\leq 8/4$	16/4	$\geq 32/4$	---	---	---

S= susceptible, I= intermedio, R= resistente

Un informe de susceptible (S) indica que el antimicrobiano probablemente inhiba la proliferación del patógeno si el fármaco alcanza la concentración generalmente alcanzable en el sitio de la infección. Un informe de intermedio (I) indica que el resultado debe considerarse ambiguo, y si el microorganismo no es totalmente susceptible a fármacos alternativos clínicamente factibles, la prueba se debe repetir. Esta categoría implica una posible aplicabilidad clínica en sitios del organismo en los cuales el fármaco está fisiológicamente concentrado o en situaciones donde una dosis alta del fármaco puede ser utilizada. Esta categoría también proporciona una zona de amortiguación que evita que factores técnicos

pequeños no controlados causen discrepancias de interpretación importantes. Un informe de resistente (R) indica que el antimicrobiano probablemente no inhiba la proliferación del patógeno si el fármaco antimicrobiano alcanza las concentraciones usualmente logrables en el sitio de infección. Se debe seleccionar otro tratamiento.

Control de calidad

Los procedimientos de análisis de susceptibilidad estándar exigen utilizar controles de laboratorio para monitorear y garantizar la exactitud y precisión de los suministros y reactivos empleados en el ensayo, y las técnicas de las personas que llevan a cabo la prueba.^{1,2,3,4} El polvo estándar de ceftolozano y tazobactam debe proporcionar el rango de valores CIM que se observa en la Tabla a continuación. Para la técnica de difusión empleando el disco de 30 µg de ceftolozano/ 10 µg tazobactam, se deben alcanzar los criterios que se proporcionan en la Tabla siguiente.⁴

Rangos de control de calidad aceptables para ceftolozano/ tazobactam

Cepa de control de calidad	Concentraciones inhibitorias mínimas (µg/ml)	Difusión del disco Diámetros de la zona (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,12/ 4-0,5/4	24-32
<i>Escherichia coli</i> * ATCC 35218	0,06/ 4-0,25/4	25-31
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0,25/ 4-1/4	25-31
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	No corresponde	10-18
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	16/4 - 64/4	No corresponde
<i>Haemophilus influenzae</i> [†]	0,5/4 - 2/4	23-29

ATCC 49247		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * ATCC 700603	0,5/4 - 2/4	17-25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,25/4 - 1/4	21-29
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285 (agar y caldo)	0,12/4 - 1/4	No corresponde
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 (agar)	16/4 - 128/4	No corresponde
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 (caldo)	16/4 - 64/4	No corresponde

ATCC= American Type Culture Collection [Colección de cultivos tipo de EE.UU]

* Almacene los cultivos stock de *E. coli* ATCC 35218 y *K. pneumoniae* ATCC 700603 a -60°C o temperatura inferior, y prepare los cultivos stock de trabajo semanalmente.

† Esta cepa puede perder su plásmido y desarrollar susceptibilidad a los agentes antimicrobianos betalactámicos después de transferencias repetidas sobre medios de cultivo. Minimice este hecho sacando cultivo nuevo del lugar de almacenaje al menos mensualmente, o toda vez que la cepa comience a mostrar diámetros de zona incrementados para ampicilina, piperacilina, o ticarcilina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada

El régimen posológico recomendado es ZERBAXA 1,5 gramos (g) (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) inyectable, administrado cada 8 horas por infusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años o mayores y con función renal normal o deterioro renal leve. 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.

Posología de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) por infección en pacientes con clearance de creatinina (CrCl) mayor a 50 ml/min

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (horas)	Duración del tratamiento
Infecciones intraabdominales complicadas*	1,5 g	Cada 8 horas	1	4 a 14 días
Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis	1,5 g	Cada 8 horas	1	7 días

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

Pacientes con deterioro renal

Para pacientes con un clearance de creatinina ≤ 50 ml/min o menor, se requiere un ajuste de la dosis. Los ajustes de la dosis por causas renales se enumeran en la Tabla a continuación. Para los pacientes con función renal cambiante, controle el CrCl al menos diariamente, y ajuste la posología de ZERBAXA convenientemente.

Posología de ZERBAXA en pacientes con deterioro renal

CrCl (ml/min) estimado*	Régimen posológico recomendado para ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) [†]
30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) por vía intravenosa cada 8 horas

Enfermedad renal en estadio terminal (ERET) en hemodiálisis (HD)	Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg), seguida por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg), administrada cada 8 horas por el resto del período de tratamiento (los días de hemodiálisis, administre la dosis tan pronto como sea posible luego de finalizar la diálisis).
--	--

Clearance de creatinina estimado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault

† Todas las dosis de ZERBAXA se administran durante 1 hora

Preparación de las soluciones

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

Preparación de las dosis

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

Para preparar la dosis requerida, retirar del frasco ampolla reconstituido el volumen que corresponde, según la Tabla siguiente. Agregar el volumen retirado a la bolsa de infusión que contiene 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyectables, o de dextrosa al 5% para inyectables, según la Farmacopea de EE.UU.

Preparación de las dosis

Dosis de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam)	Volumen a retirar del frasco ampolla reconstituido
1,5 g (1 g y 0,5 g)	11,4 ml (contenido total)
750 mg (500 mg y 250 mg)	5,7 ml

375 mg (250 mg y 125 mg)	2,9 ml
150 mg (100 mg y 50 mg)	1,2 ml

Inspeccionar visualmente en busca de material particulado y decoloración previo a su utilización. Las infusiones de ZERBAXA varían de soluciones transparentes e incoloras, a soluciones transparentes y levemente amarillas. Toda variación de color dentro de este rango no afecta la potencia del producto.

Compatibilidad

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

Almacenamiento de las soluciones reconstituidas

Una vez reconstituido con agua estéril para inyectables o con cloruro de sodio al 0,9% para inyectables, la solución de ZERBAXA reconstituida se puede mantener durante 1 hora, antes de transferirla y diluirla en una bolsa de infusión adecuada. Luego de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o con dextrosa al 5%, ZERBAXA es estable durante 24 horas cuando se la almacena a temperatura ambiente, o durante 7 días cuando se la almacena en heladera entre 2 y 8° C.

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

En un análisis de subgrupos de un estudio cIAI Fase 3, las tasas de curación clínica fueron menores en pacientes con clearance de creatinina (CrCl) de 30 a \leq 50 ml/min, comparado con quienes tenían un CrCl \geq 50 ml/min. 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 clearance de creatinina al menos diariamente en pacientes con función renal cambiante, y ajustarse la posología de ZERBAXA convenientemente.

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

Función renal basal	ZERBAXA más metronidazol n/N (%)	Meropenem n/N (%)
Deterioro normal/leve (CrCl \geq 50 ml/min)	312/366 (85,2)	355/ 404 (87,9)
Deterioro moderado (CrCl 30 a \leq 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 betalactámicos.

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

Diarrea asociada con *Clostridium difficile*

Se ha informado diarrea por *Clostridium difficile* (CDAD) 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 *Clostridium difficile*.

Clostridium 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 sin una infección bacteriana comprobada o una sospecha contundente de ella, 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 categoría B

No se realizó ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas, ni con ceftolozano ni con tazobactam. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre pronostican la respuesta en seres humanos, ZERBAXA debe ser utilizado durante el embarazo únicamente si el probable beneficio sobrepasa el riesgo posible.

Los estudios de desarrollo embrionario realizados con ceftolozano intravenoso en ratones y ratas a dosis de hasta 2000 y 1000 mg/kg/día, respectivamente, no

revelaron evidencias de daño al feto. Los valores de exposición plasmática media (AUC) asociados con estas dosis son aproximadamente 7 (ratones) y 4 (ratas) veces la exposición diaria media en seres humanos a ceftolozano en adultos sanos, a la dosis clínica de 1 gramo tres veces por día. Se desconoce si ceftolozano cruza la placenta en animales.

En un estudio prenatal y postnatal en ratas, la administración de ceftolozano intravenoso durante el embarazo y la lactancia (Día 6 de gestación a Día 20 de lactancia inclusive) 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. La exposición plasmática (AUC) asociada con la dosis NOAEL de 100 mg/kg/día en ratas es aproximadamente 0,4 veces la exposición diaria media humana a ceftolozano en adultos sanos a la dosis clínica de 1 gramo tres veces por día.

En un estudio embriofetal en ratas, tazobactam administrado por vía intravenosa a dosis de hasta 3.000 mg/kg/día (aproximadamente 19 veces la dosis recomendada en seres humanos basándose en la comparación de la superficie corporal) produjo toxicidad materna (menor consumo de alimentos y aumento de peso corporal), aunque no estuvo asociado con toxicidad fetal. En ratas tazobactam demostró cruzar la placenta. Las concentraciones en el feto fueron menores o iguales a 10% las halladas en el plasma materno.

En un estudio pre y postnatal en ratas, tazobactam administrado por vía intraperitoneal dos veces por día al final de la gestación y durante la lactancia (día de gestación 17 hasta día 21 de la lactancia inclusive) produjo menor consumo de alimentos en la madre, aumento de peso al final de la gestación, y una cantidad significativamente mayor de mortinatos con una dosis de tazobactam de 1280 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis recomendada en seres humanos basándose en la comparación de la superficie corporal). No se observó ningún efecto sobre el desarrollo, la función, el aprendizaje, ni la fertilidad de la cría F1, 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 la generación F2 fueron normales para todas las

dosis de tazobactam. El NOAEL para pesos corporales reducidos en la generación F1 se consideró que era de 40 mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces la dosis recomendada en seres humanos, basándose en la comparación de la superficie corporal).

Lactancia

Se desconoce si ceftolozano o tazobactam se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos fármacos son excretados en ella, se debe actuar con precaución al administrar ZERBAXA a una mujer en período de lactancia.

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

De los 1.015 pacientes tratados con ZERBAXA en los estudios clínicos de Fase 3, 250 (24,6%) tenían 65 años y más, incluidos 113 (11,1%) de 75 años o mayores. La incidencia de eventos adversos en ambos grupos de tratamiento fue mayor en participantes añosos (65 años y 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 no se observó en el estudio cUTI.

ZERBAXA es excretado principalmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a ZERBAXA puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. 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.

Pacientes con deterioro renal

Se requiere realizar ajustes en la posología en pacientes con deterioro renal moderado (CrCl de 30 a 50 ml/min) o grave (CrCl 15 a 29 ml/min), y en pacientes con ERET en hemodiálisis.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Reacciones de hipersensibilidad
- Diarrea asociada con *clostridium 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.

ZERBAXA fue evaluado en estudios clínicos Fase 3 controlados con comparador de cIAI y cUTI, que incorporaron a un total de 1.015 pacientes tratados con ZERBAXA, y a 1.032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en la cUTI, o meropenem 1 g cada 8 horas en la cIAI) por un máximo de 14 días. La media 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 participantes tenían 65 años o más. En su mayoría (75%) los pacientes incorporados en el estudio cUTI fueron mujeres, y en el estudio cIAI 58% fueron hombres. La mayoría de los pacientes (> 70%) en ambos estudios fueron incorporados en Europa Oriental, y eran de raza blanca.

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

Reacciones adversas que tuvieron lugar en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en los estudios clínicos de Fase 3

Término preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis	
	ZERBAXA [*] (N= 482) n%	Meropenem (N= 497) n%	ZERBAXA [*] (N= 533) n%	Levofloxacina (N= 535) n%
Náuseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Cefalea	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Pirexia	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Constipación	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Insomnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Vómitos	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Hipocalcemia	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Aumento ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento 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 correspondiera. ZERBAXA fue administrado junto con metronidazol en los estudios en la cIAI.

Discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, el 2,0% (20/ 1015) de los pacientes que recibieron ZERBAXA, y el 1,9% (20/ 1032) de los pacientes que recibieron fármacos comparadores. El evento de deterioro renal (incluidos los términos de deterioro renal, fallo renal, y fallo renal agudo) 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

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

Trastornos cardiacos: taquicardia, angina pectoris

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

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

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

Investigaciones: aumento en la gamma-glutamyl 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: deterioro renal, insuficiencia renal

Trastornos respiratorios, torácicos, y del mediastino: disnea

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: trombosis venosa

ESTUDIOS CLÍNICOS

Infecciones intraabdominales complicadas

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

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la respuesta clínica, la cual se definió como la resolución completa 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 principal para el análisis de eficacia fue la población microbiológica de intención de tratamiento (MITT), 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 media 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 al inicio 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 siguiente por población de pacientes. Las tasas de curación clínica en la visita TOC por patógeno en la población MITT se presentan en la Tabla a continuación.

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

Población del análisis	ZERBAXA más metronidazol* S/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.

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

Grupo de Patógeno	de organismos/ ZERBAXA más metronidazol n/N (%)	Meropenem n/N (%)

<u>Gramnegativos aeróbicos</u>		
<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)
<u>Grampositivos aeróbicos</u>		
<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)
<u>Gramnegativos anaeróbicos</u>		
<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 betalactámicos, 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 (CIM ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$), mientras que algunos otros no fueron susceptibles (CIM >2 $\mu\text{g/ml}$). Los aislamientos de un genotipo específico se observaron en pacientes considerados éxitos o fracasos.

Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida pielonefritis

Un total de 1.068 adultos internados en hospital con cUTI (incluida pielonefritis) fueron randomizados y recibieron las medicaciones del estudio en un estudio multinacional, y doble ciego, en el cual se comparó a ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) por vía intravenosa cada 8 horas, respecto a levofloxacin

(750 mg por vía intravenosa una vez por día) durante 7 días de tratamiento. El criterio de valoración principal de la eficacia se definió como la resolución completa o una mejoría marcada de los síntomas clínicos, y la erradicación microbiológica (todos los uropatógenos hallados al inicio 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 principal de eficacia fue la población de intención de tratamiento modificada microbiológicamente (mMITT), la cual incluyó a todos los pacientes que recibieron la medicación del estudio y que tuvieron al menos 1 uropatógeno al inicio. 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 media 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 incorporados en Europa oriental, y 14 (1,8%) pacientes fueron incorporados 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. Las tasas compuestas de curación microbiológica y clínica en la visita TOC por patógeno en la población mMITT se presentan en la Tabla a continuación.

En la población mMITT, la tasa compuesta de curación en los pacientes tratados con ZERBAXA con bacteremia concurrente al inicio fue de 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 principal, 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.

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.

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

Patógeno	ZERBAXA n/N (%)	Levofloxacina n/N (%)
<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 (CIM \leq 2 $\mu\text{g/ml}$), mientras que algunos otros no fueron susceptibles (CIM $>$ 2 $\mu\text{g/ml}$). Se observaron aislamientos de un genotipo específico en pacientes que fueron considerados tanto éxitos como fracasos.

CARCINOGENESIS, 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*, en un ensayo de micronúcleo de médula ósea de rata *in vivo*, y 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 *in vitro* (Ames), en un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de fibroblastos de pulmón de hámster chino, en un ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y en un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*, y un ensayo de síntesis de ADN no programado (UDS).

Tazobactam mostró resultados negativos para genotoxicidad en un ensayo de mutagenicidad microbiana *in vitro* (Ames), 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), un ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón *in vivo*, y un ensayo UDS *in vivo*.

Ceftolozano no tuvo ningún efecto adverso sobre la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis intravenosas de hasta 1000 mg/kg/día. El valor medio de exposición plasmática (AUC) a dicha dosis es aproximadamente 3 veces el valor de exposición medio diario a ceftolozano en adultos sanos humanos a la dosis clínica de 1 gramo tres veces por día.

En un estudio de fertilidad en ratas con tazobactam por vía intraperitoneal dos veces por día, 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 4 veces la dosis diaria clínica recomendada basándose en la comparación de la superficie corporal).

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.

PRESENTACIONES

Cada envase contiene 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° XXXXXX

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

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.

Última revisión ANMAT:



MSD Argentina SRL
CUIT 30503403079
Asuntos Regulatorios



BALONAS Alejandro Hernán
DU 27729382
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
30-50340307-9



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE RÓTULO (ETIQUETA)

ZERBAXA®

CEFTOLOZANO 1 g

TAZOBACTAM 0,5 g

Polvo liofilizado para solución para infusión – Vía intravenosa

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

Lote:

Vto.:



MSD Argentina SRL
CUIT 30503403079
Asuntos Regulatorios



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BALONAS Alejandro Hernán
DU 27729382
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
30-50340307-9



PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

ZERBAXA[®]

CEFTOLOZANO 1 g

TAZOBACTAM 0,5 g

Polvo liofilizado para solución para infusión – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

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

Contenido: 10 frascos ampolla

Cada frasco-ampolla 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° XXXX

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

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



Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Lote:

Vto.:



anmat
MSD Argentina SRL
CUIT 30503403079
Asuntos Regulatorios



anmat
BALONAS Alejandro Hernán
DU 27729382
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.
30-50340307-9



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

20 de marzo de 2017

DISPOSICIÓN N° 2617

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58329

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000227-16-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TAZOBACTAM 0,5 g - CEFTOLOZANO 1 g COMO CEFTOLOZANO SULFATO 1,147 g - POLVO
LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

645855



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP) CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD) CABA

INAL
Pág. 1 de 1
Av. de los 25
(C1101AAA) CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI) CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD) CABA

Buenos Aires, 16 DE MARZO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 2617

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58329

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Representante en el país: MSD ARGENTINA SRL

N° de Legajo de la empresa: 6404

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ZERBAXA

Nombre Genérico (IFA/s): TAZOBACTAM - CEFTOLOZANO

Concentración: 0,5 g - 1 g

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

TAZOBACTAM 0,5 g - CEFTOLOZANO 1 g COMO CEFTOLOZANO SULFATO 1,147 g

Excipiente (s)

CLORURO DE SODIO 487 mg
ACIDO CITRICO ANHIDRO 21 mg
L-ARGININA 600 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: 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.

Contenido por envase secundario: 10 FRASCOS AMPOLLA

Presentaciones: 10

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación: 15º C - 30º C

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J01CG

Acción terapéutica: ZERBAXA es un fármaco bactericida. Ceftolozano/ Tazobactam son agentes beta-lactámicos inhibidores de la enzima beta-lactamasa. Código ATC: J01CG - Inhibidores de la betalactamasa

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1284AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Indicaciones: ZERBAXA está indicado en pacientes de 18 años y mayores para el tratamiento de las siguientes infecciones provocadas por microorganismos susceptibles: Infecciones intraabdominales complicadas ZERBAXA, utilizado en combinación con metronidazol, está indicado para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas provocadas por los siguientes microorganismos gramnegativos y grampositivos: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, y Streptococcus salivarius. Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis ZERBAXA está indicado para el tratamiento de las infecciones complicadas del tracto urinario (IcTU), incluso pielonefritis, provocadas por los siguientes microorganismos gramnegativos: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, y Pseudomonas aeruginosa

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
STERI-PHARMA LLC	429 S. WEST STREET, SIRACUSA	NUEVA YORK	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
STERI-PHARMA LLC	429 S. WEST STREET, SIRACUSA	NUEVA YORK	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
STERI-PHARMA LLC	429 S. WEST STREET, SIRACUSA	NUEVA YORK	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD ARGENTINA S.R.L	3082/15	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000227-16-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA