

Información para Prescribir Amplia

I. Denominación Distintiva

ZERBAXA®

II. Denominación Genérica

Ceftolozano/Tazobactam

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica

Solución

Fórmula

El frasco ampula con polvo para reconstituir contiene:

Sulfato de Ceftolozano equivalente a	1 g
de Ceftolozano	
Tazobactam sódico equivalente a	0.5 g
de Tazobactam	
Excipiente	cs

Ingredientes inactivos (Lista de excipientes)

El producto contiene como excipientes: cloruro de sodio (487 mg/frasco ampula) como agente estabilizante, ácido cítrico (21 mg/frasco ampula), y L-arginina (aproximadamente 600 mg/frasco ampula).

Excipiente con efecto conocido

Cada frasco ampula contiene 10 mmol (230 mg) de sodio.

IV. Indicaciones Terapéuticas

ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) inyectable está indicado para el tratamiento en pacientes de 18 años o mayores, con las siguientes infecciones causadas por los microorganismos considerados como sensibles.

Infecciones Intraabdominales Complicadas

ZERBAXA utilizado en combinación con metronidazol, está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) causadas por los siguientes microorganismos Gram-Negativos y Gram-Positivos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, y *Streptococcus salivarius*.

Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis

ZERBAXA está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteriemia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM).

Uso

Información para Prescribir Amplia

Para reducir el desarrollo de resistencia bacteriana al fármaco y mantener la efectividad de ZERBAXA y otros fármacos antibióticos, ZERBAXA debe ser usado sólo para tratar infecciones que están comprobadas o se sospecha seriamente, que están causadas por una bacteria sensible al fármaco. Cuando se cultive y la información de sensibilidad esté disponible, ésta debe ser considerada para seleccionar o modificar el tratamiento. En ausencia de estos datos, los patrones epidemiológicos y de sensibilidad pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Clase Terapéutica

ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) es un producto combinado de antibióticos, constituido por el sulfato de ceftolozano, un antimicrobiano de la familia de las cefalosporinas, y por el tazobactam sódico, un inhibidor de la betalactamasa, para administración intravenosa.

Código ATC: J01DI54

Microbiología

Mecanismo de Acción

Ceftolozano pertenece a los antibióticos del tipo cefalosporinas. Ceftolozano ejerce su actividad bactericida al unirse a importantes proteínas fijadoras de penicilina (PBPs), produciendo una inhibición de la pared celular de la bacteria que desencadena la muerte celular subsecuente. Ceftolozano es un inhibidor de PBPs de *P. aeruginosa* (p. ej., PBP1b, PBP1c y PBP3) y *E. coli* (p. ej., PBP3).

Tazobactam es un beta-lactámico, estructuralmente relacionado a la penicilina. Es un inhibidor de múltiples lactamasas Moleculares de Clase A, incluyendo las enzimas CTX M, SHV y TEM (ver Resistencia).

ZERBAXA ha demostrado actividad *in vitro* contra Enterobacteriaceae en presencia de algunas beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) y otras betalactamasas de los siguientes grupos: TEM, SHV, CTX-M, y OXA. ZERBAXA también ha demostrado actividad *in vitro* contra cepas aisladas de *P. aeruginosa* probadas que tenían AmpC cromosómico, pérdida de la porina de la membrana externa (OprD), o sobre-expresión de las bombas de eflujo (MexXY, MexAB).

En el estudio de vigilancia de 2017 (PACTS, Program to Assess Ceftolozane/Tazobactam Susceptibility; o Programa para Evaluar la Sensibilidad a Ceftolozano/Tazobactam), la sensibilidad general a ceftolozano/tazobactam de 3,948 Enterobacteriaceas aisladas y recolectadas de todas las fuentes de hospitales europeos fue 88%, contra Enterobacteriaceas aisladas no resistentes a carbapenem, beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), el porcentaje de sensibilidad a ceftolozano/tazobactam fue de 74.3%. La sensibilidad general a ceftolozano/tazobactam de 878 de *P. aeruginosa* aisladas y recolectadas de hospitales europeos fue de 88.2%. Cuando se evaluó ceftolozano/tazobactam contra cepas no sensibles a ceftazidima, meropenem o piperacilina/tazobactam, el porcentaje de sensibilidad a ceftolozano/tazobactam fue de 52.4%, 61.4% y 58.4%, respectivamente.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana a ceftolozano y tazobactam incluyen:

- Producción de betalactamasas que pueden hidrolizar al ceftolozano y que no son inhibidas por tazobactam (ver a continuación)
- Modificación de PBPs

Información para Prescribir Amplia

Tazobactam no inhibe todas las enzimas de Clase A.

Adicionalmente, tazobactam no inhibe los siguientes tipos de beta-lactamasas:

- Carbapenemasas Tipo Serina (p. ej., carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* [KPCs])
- Metallo-beta-lactamasas (p. ej., Metallo-betalactamasa Nueva Delhi [NDM])
- Beta-lactamasas Ambler Clase D (OXA-carbapenemasas)

La información del cultivo y sensibilidad, así como la epidemiología local deben ser consideradas al seleccionar o modificar el tratamiento antibiótico.

Resistencia Cruzada

Cepas aisladas resistentes a otras cefalosporinas pueden ser sensibles a ceftolozano y tazobactam, aunque la resistencia cruzada puede ocurrir.

Interacción con otros Antibióticos

Estudios *in vitro* de sinergia, sugieren que no hay antagonismo entre ceftolozano, tazobactam y otros antibióticos (p. ej., meropenem, amikacina, aztreonam, levofloxacino, tigeciclina, rifampicina, linezolid, daptomicina, vancomicina y metronidazol).

Lista de Microorganismos

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

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 Anaerobias:

Bacteroides fragilis

Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, Incluyendo Pielonefritis

Bacterias Gram-Negativas

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a ventilación mecánica

Información para Prescribir Amplia

Bacterias Gram-negativas

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

La eficacia clínica no ha sido establecida contra los siguientes patógenos, aunque estudios *in vitro* sugieren que estos podrían ser sensibles a ZERBAXA, en ausencia de los mecanismos de resistencia adquiridos.

Bacterias Gram-Negativas

Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Pantoea agglomerans
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Serratia liquefaciens

Bacterias Gram-Positivas

Streptococcus agalactiae
Streptococcus intermedius
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae

Bacterias Anaerobias:

Fusobacterium spp.
Prevotella spp.

Sensibilidad con base en puntos de corte de CLSI

Tabla 1-A: Criterios de Interpretación de Sensibilidad para Ceftolozano/Tazobactam

Patógeno	Concentración Mínima Inhibitoria (µg/mL)			Diámetro de la Zona de Difusión del Disco (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2/4	4/4	≥8/4	≥22	19-21	≤18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤4/4	8/4	≥16/4	≥21	17-20	≤16
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0.5/4	---	---	---	---	---

Información para Prescribir Amplia

Patógeno	Concentración Mínima Inhibitoria (µg/mL)			Diámetro de la Zona de Difusión del Disco (mm)		
	S	I	R	S	I	R
(NAH/NAVM)†						
<i>Streptococcus</i> spp. Grupo Viridans (IIAc e ITUc, incluyendo pielonefritis)*	≤8/4	16/4	≥32/4	---	---	---
<i>Bacteroides fragilis</i> (IIAc e ITUc, incluyendo pielonefritis)*	≤8/4	16/4	≥32/4	---	---	---

S = sensible, I = intermedio, R = resistente

* Con base en 1.5 g IV cada 8 horas

† Con base en 3 g IV cada 8 horas

Un reporte de “Sensible” indica que es probable que el antibiótico inhiba el crecimiento del patógeno, si la concentración del antibiótico alcanza la concentración usual que se logra en el sitio de infección. Un reporte de “Intermedio” indica que el resultado puede ser considerado ambiguo, y si el microorganismo no es completamente sensible a las alternativas clínicas factibles de fármacos, la prueba debe repetirse. Esta categoría implica la posible aplicación clínica en sitios del cuerpo donde el fármaco está fisiológicamente concentrado. Esta categoría también proporciona una zona de seguridad que previene que pequeños factores técnicos no controlados puedan causar discrepancias mayores en la interpretación. Un reporte de “Resistente”, indica que no es probable que el antibiótico inhiba el crecimiento del patógeno, si el fármaco alcanza las concentraciones que usualmente logra en el sitio de infección; debe seleccionarse otro tratamiento.

Control de Calidad

Procedimientos estandarizados de Sensibilidad requieren del uso de controles de laboratorio para monitorear, asegurar la exactitud y precisión de los suministros y reactivos usados en el ensayo y las técnicas para los operadores que realizan la prueba. El polvo estándar de ceftolozano y tazobactam debe proporcionar el siguiente rango de valores de MIC proporcionados en la Tabla 1-B. Para la técnica de difusión en disco, utilizando el disco de 30 µg ceftolozano / 10 µg tazobactam, deben alcanzarse los criterios proporcionados en la Tabla 1-B.

Tabla 1-B: Rangos Aceptables de Control de Calidad para las Pruebas de Sensibilidad

Organismo para Control de Calidad	Concentración Mínima Inhibitoria (µg/mL) (ceftolozano/tazobactam)	Diámetro de la Zona de Difusión del Disco (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>Haemophilus influenzae</i> † ATCC 49247	0.5/4-2/4	23-29
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * ATCC 700603	0.5/4-2/4	17-25

Información para Prescribir Amplia

Organismo para Control de Calidad	Concentración Mínima Inhibitoria (µg/mL) (ceftolozano/tazobactam)	Diámetro de la Zona de Difusión del Disco (mm)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.25/4-1/4	21-29

ATCC = American Type Culture Collection

* Almacenar los bancos de cultivo de *E. coli* ATCC 35218 y *K. pneumoniae* ATCC 700603 a -60°C o menos y preparar los bancos de cultivo de trabajo semanalmente.

† Esta cepa puede perder su plásmido y desarrollar sensibilidad a antibióticos beta-lactámicos después de transferencias repetidas en el medio de cultivo. Minimizar mediante la eliminación del nuevo cultivo del almacenamiento, por lo menos mensualmente, o cada vez que la cepa comience a mostrar un aumento de diámetros de la zona a ampicilina, piperacilina y ticarcilina.

Tabla 2: Sensibilidad con base en puntos de corte de EUCAST

Los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes:

Patógeno	Concentraciones Inhibitorias Mínimas (mg/mL)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i> (IIAc e ITUc, incluyendo pielonefritis)*	≤1	>1
<i>Enterobacteriaceae</i> (NAH/NAVM)†	≤2	>2
<i>P. aeruginosa</i> (IIAc e ITUc, incluyendo pielonefritis)*	≤4	>4
<i>P. aeruginosa</i> (NAH/NAVM)†	≤4	>4
<i>H. influenzae</i> (NAH/NAVM)†	≤0.5	>0.5

S = sensible; R = resistente

* Con base en 1.5 g (1 g Ceftolozano / 0.5 g tazobactam) IV cada 8 horas

† Con base en 3 g (2 g Ceftolozano / 1 g tazobactam) IV cada 8 horas

Farmacodinamia

Relación Farmacodinamia/Farmacocinética

Al igual que con otros agentes antibacterianos beta-lactámicos, el tiempo en el que la concentración plasmática de ceftolozano excede la concentración mínima inhibitoria (MIC) del patógeno ha demostrado ser el mejor predictor de eficacia en modelos de infección en animales.

Para tazobactam, el índice de farmacodinamia asociado con la eficacia fue determinado como el porcentaje del intervalo de dosis durante el cual, la concentración plasmática de tazobactam supera un valor umbral (%T>umbral). Se ha determinado que el tiempo por arriba de la concentración umbral es el parámetro que mejor predice la eficacia de tazobactam en modelos no clínicos *in vitro* e *in vivo*.

Los análisis de exposición-respuesta en estudios clínicos de eficacia y seguridad para IIAc, ITUc y NAH/NAVM, apoya los regímenes de dosificación recomendados de ZERBAXA.

Electrofisiología Cardíaca

En un estudio aleatorizado, positivo y cruzado controlado con placebo, mediante un estudio QTc, a 51 personas sanas se les administró una dosis terapéutica única de 1.5 gramos de ZERBAXA (1 g de ceftolozano y 0.5 g tazobactam) y una dosis supraterapéutica de 4.5 gramos de ZERBAXA (3 g de ceftolozano y 1.5 g

Información para Prescribir Amplia

tazobactam). No se detectaron efectos significativos de ZERBAXA en la frecuencia cardíaca, morfología del electrocardiograma, intervalo PR, QRS o QT. Por lo tanto, ZERBAXA no afecta a la repolarización cardíaca.

Farmacocinética

Introducción General

El promedio de los parámetros farmacocinéticos de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) en adultos sanos con función renal normal después de infusiones múltiples intravenosas durante 1 hora de 1.5 g de ZERBAXA (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam) o 3 g (2 g ceftolozano y 1 g tazobactam) administradas cada 8 horas, se resumen en la Tabla 3. La farmacocinética de ceftolozano y tazobactam fue similar después de la administración de dosis únicas o múltiples. La C_{max} y AUC de ceftolozano y tazobactam incrementan en proporción a la dosis. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de ceftolozano y tazobactam es independiente de la dosis.

Tabla 3: Parámetros Farmacocinéticos Plasmáticos Promedio (% de CV) en estado estable de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) después de Infusiones Intravenosas Múltiples durante 1 hora, de 1.5 g de ZERBAXA (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam) o 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) cada 8 Horas en Adultos Sanos

Parámetros Farmacocinéticos	1.5 g de ZERBAXA (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam)		3 g de ZERBAXA (2 g ceftolozano y 1 g tazobactam)	
	Ceftolozano (n=10)	Tazobactam (n=10)	Ceftolozano (n=7)	Tazobactam (n=7)
C_{max} (µg/mL)	74.4 (14)	18.0 (8)	112 (13)	25.8 (15)
t_{max} (h) [†]	1.07 (1.00, 1.10)	1.01 (1.00, 1.10)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (0.5, 1.0)
AUC _{0-8,ss} µg·h/mL [‡]	182 (15)	25.0 (15)	300 (9.8)	40.5 (13)
$t_{1/2}$ (h)	3.12 (22)	1.03 (19)	2.8 (14)	1.0 (18)

[†] Mediana (mínimo, máximo)

[‡] AUC en Estado Estable para un intervalo de dosificación de 8 horas. El AUC diaria en estado estable se calcula al multiplicar los valores del AUC_{0-8,ss} por tres (p. ej., 546 µg·h/mL para ceftolozano y 75 µg·h/mL para tazobactam con el régimen de dosificación de 1 g de ceftolozano y 0.5 g de tazobactam).

Los parámetros farmacocinéticos promedio en estado estable de ZERBAXA en pacientes con IIAC e ITUc que recibieron una infusión intravenosa durante 1 hora de 1.5 g de ZERBAXA (1 g de ceftolozano y 0.5 g de tazobactam) o pacientes con NAH/NAVM que recibieron una infusión intravenosa durante 1 hora de 3 g de ZERBAXA (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) cada 8 horas, se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Parámetros Farmacocinéticos Plasmáticos Promedio (% de CV) en Estado Estable de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) Después de Infusiones Intravenosas Múltiples durante 1 hora de 1.5 g de ZERBAXA (1 g de ceftolozano y 0.5 g de tazobactam) o 3 g (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) Cada 8 Horas en Pacientes con CrCL mayor de 50 mL/min

Parámetros Farmacocinéticos	1.5 g de ZERBAXA (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam) en Pacientes con IIAC e ITUc		3 g de ZERBAXA (2 g ceftolozano y 1 g tazobactam) en Pacientes con NAH/NAVM	
	Ceftolozano (n=317)	Tazobactam (n=244)	Ceftolozano (n=247)	Tazobactam (n=247)

Información para Prescribir Amplia

C _{max} (µg/mL)	65.7 (41)	17.8 (51)	105 (44)	26.4 (49)
AUC _{0-8,ss} (µg·h/mL)	186 (40)	35.8 (160)	392 (60)	73.3 (104)
t _½ (h)	2.7 (32)	1.8 (83)	3.9 (50)	3.2 (61)

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de ceftolozano y tazobactam es de aproximadamente 16% a 21% y 30%, respectivamente. El promedio (% de CV) del volumen de distribución de ZERBAXA en el estado estable en adultos masculinos sanos (n = 51) después de una dosis única intravenosa de 1.5 g de ZERBAXA (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam) fue de 13.5 L (21%) y 18.2 L (25%) para ceftolozano y tazobactam, respectivamente, similar al volumen de líquido extracelular.

Después de infusiones intravenosas de 1 hora de 3 g de ZERBAXA (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) o ajustado con base en la función renal cada 8 horas en pacientes ventilados con confirmación o sospecha de neumonía (N=22), las concentraciones de ceftolozano y tazobactam en el líquido que recubre el epitelio pulmonar fueron mayores de 8 µg/mL y 1 µg/mL, respectivamente, sobre el 100% del intervalo de dosificación. Las proporciones promedio del AUC de epitelio pulmonar-a-plasma libre de ceftolozano y tazobactam fueron aproximadamente 50% y 62%, respectivamente y son similares a las de sujetos sanos (aproximadamente 61% y 63%, respectivamente) que recibieron 1.5 de ZERBAXA (1 g de ceftolozano y 0.5 g de tazobactam).

Metabolismo

Ceftolozano es eliminado principalmente en la orina, como fármaco original sin cambios y por lo tanto no parece ser metabolizado en ningún grado apreciable. El anillo beta-lactámico de tazobactam es hidrolizado para formar el metabolito M1 de tazobactam farmacológicamente inactivo.

Eliminación

Ceftolozano, tazobactam y el metabolito M1 de tazobactam son eliminados por los riñones. Tras la administración de una dosis única IV de 1 g/0.5 g de ceftolozano/tazobactam en adultos sanos del sexo masculino, más del 95% de ceftolozano se excretó en la orina como fármaco original inalterado. Más del 80% de tazobactam fue excretado como fármaco original inalterado con la cantidad remanente excretada como el metabolito M1 de tazobactam. Después de una dosis única de ZERBAXA, la depuración renal de ceftolozano (3.41 - 6.69 L/h) fue similar a la depuración plasmática (4.10 - 6.73 L/h) y similar a la tasa de filtración glomerular para la fracción no unida, sugiriendo que ceftolozano es eliminado por el riñón, vía filtración glomerular.

El promedio de vida media terminal de eliminación de ceftolozano y tazobactam en adultos sanos con función renal normal es aproximadamente 3 horas y 1 hora, respectivamente.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Ceftolozano/tazobactam y el metabolito M1 de tazobactam son eliminados por los riñones.

La media geométrica normalizada del AUC para la dosis de ceftolozano incrementó hasta 1.26-veces, 2.5-veces, y 5-veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, comparados con personas sanas con función renal normal. La media geométrica normalizada del AUC para la dosis respectiva de tazobactam incrementó aproximadamente hasta 1.3-veces, 2-veces, y 4-veces. Para

Información para Prescribir Amplia

mantener exposiciones sistémicas similares a aquellos con función renal normal, se requiere el ajuste de la dosis (ver Dosis y Vía De Administración).

En pacientes con ERET (Enfermedad Renal en Etapa Terminal) en HD (Hemodiálisis), aproximadamente dos terceras partes de la dosis administrada de ceftolozano/tazobactam se eliminan mediante HD. La dosis recomendada para pacientes con IIAc o ITUc con ERET en HD es una dosis de carga única 750 mg de ZERBAXA (500 mg ceftolozano y 250 mg tazobactam), seguida por una dosis de mantenimiento de 150 mg de ZERBAXA (100 mg ceftolozano y 50 mg tazobactam) administrada cada 8 horas durante el resto del periodo de tratamiento. La dosis recomendada en pacientes con NAH/NAVM con ERET en HD es una dosis de carga única de 2.25 g de ZERBAXA (1.5 g de ceftolozano y 0.75 g de tazobactam), seguida por una dosis de mantenimiento de 450 mg de ZERBAXA (300 mg ceftolozano y 150 mg tazobactam) administrada cada 8 horas durante el resto del periodo de tratamiento. Con HD la dosis debe ser administrada inmediatamente después de completar la diálisis (ver Dosis y Vía De Administración).

Depuración renal aumentada

Después de una infusión intravenosa única de 1 hora de 3 g de ZERBAXA (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) a pacientes críticamente enfermos con CrCL mayor o igual que 180 mL/min (N=10), los valores promedio de vida media terminal de ceftolozano y tazobactam fueron 2.6 horas y 1.5 horas, respectivamente. Las concentraciones de ceftolozano libre en plasma fueron mayores de 8 µg/mL durante el 70% de un periodo de 8 horas; las concentraciones de tazobactam libre fueron mayores de 1 µg/mL durante el 60% de un periodo de 8 horas. No se recomienda ajustar la dosis de ZERBAXA para pacientes con NAH/NAVM con depuración renal aumentada (ver Estudios Clínicos abajo).

Insuficiencia hepática

Debido a que ceftolozano/tazobactam no se metabolizan por vía hepática, no se espera que la depuración sistémica de ceftolozano/tazobactam sea afectada por la insuficiencia hepática. No se recomiendan ajustes de dosis de ZERBAXA en pacientes con insuficiencia hepática (ver Dosis y Vía De Administración).

Pacientes de edad avanzada

En un análisis farmacocinético poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observó una tendencia clínicamente relevante en el AUC con respecto a la edad. No se recomienda un ajuste de dosis de ZERBAXA basado solo en la edad. El ajuste de la dosis de ZERBAXA en pacientes de edad avanzada, debe basarse en la función renal (ver Dosis y Vía De Administración).

Pacientes pediátricos

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

Género

En un análisis farmacocinético poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en el AUC para ceftolozano y tazobactam. No se recomienda un ajuste de dosis en función del género.

Raza

En un análisis farmacocinético poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en el AUC de ceftolozano y tazobactam en personas de raza caucásica comparado con otras razas. No se recomienda un ajuste de dosis en función de la raza.

ESTUDIOS CLÍNICOS

1. Infecciones Intraabdominales Complicadas

Un total de 979 adultos hospitalizados con IIAc fueron aleatorizados y recibieron los medicamentos del estudio, en un estudio multinacional, doble ciego, comparando 1.5 g de ZERBAXA (1 g de ceftolozano y 0.5 g de tazobactam) por vía intravenosa cada 8 horas con metronidazol (500 mg intravenosos cada 8 horas) contra 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 intestinal, y otras causas de abscesos intraabdominales y peritonitis.

El criterio de valoración de eficacia primario fue la respuesta clínica, definida como la completa recuperación o la mejoría significativa en los signos y síntomas del índice de infección en la visita para la Prueba de Curación (TOC, por las siglas en inglés *test-of-cure*), la cual ocurrió entre 24 y 32 días posteriores a la primera dosis del fármaco en estudio. El análisis de eficacia primario de la población fue la población Clínicamente Evaluable (CE), la cual incluyó todos los pacientes adheridos al protocolo que recibieron una cantidad adecuada del fármaco en estudio. El criterio clave de valoración secundario fue la respuesta clínica a la visita TOC de la población con Intención de Tratar (ITT, por las siglas en inglés *intent-to-treat*), la cual incluyó a todos los sujetos aleatorizados, sin importar si los pacientes fueron a recibir o no el fármaco en estudio.

La población CE consistió en 774 pacientes, la mediana de la edad fue 49 años y 58.7% eran pacientes del sexo masculino. El diagnóstico más común fue perforación de apéndice o absceso peri-apendicular, que ocurrió en 47.7% de los pacientes. La peritonitis difusa estaba presente en el 35.9% de los pacientes al inicio del estudio.

Con respecto a las tasas de curación clínica, ZERBAXA con metronidazol no fue inferior a meropenem, en la visita TOC de la población CE. Las tasas de curación clínica en la visita TOC de los pacientes se muestra en la Tabla 5. Las tasas de curación clínica por patógeno, en la visita TOC de la población Microbiológicamente Evaluable (ME, por las siglas en inglés para Microbiologically Evaluable) se presentan en la Tabla 6. La población ME incluyó a todos los pacientes con adherencia al protocolo, con al menos 1 patógeno intraabdominal al inicio del estudio, sin importar la sensibilidad al fármaco en estudio.

Tabla 5: Tasas de Curación Clínica en un Estudio Fase 3 de Infecciones Intraabdominales Complicadas

Análisis de la Población	ZERBAXA con metronidazol* n/N (%)	Meropenem† n/N (%)	Diferencia del Tratamiento (IC del 99%)‡
Población CE	353/375 (94.1)	375/399 (94)	0 (-4.16, 4.3)
Población ITT	399/476 (83.8)	424/494 (85.8)	-2.2 (-7.95, 3.44)

* ZERBAXA 1.5 g IV cada 8 horas + metronidazol 500 mg IV cada 8 horas

† 1 g IV cada 8 horas

‡ El IC del 99% fue calculado usando el método de Newcombe con ponderaciones de riesgo mínimo.

Tabla 6: Tasas de Curación Clínica por Patógeno en un Estudio Fase 3 de Infecciones Intraabdominales Complicadas (Población ME)

Grupo de Organismo Patógeno	ZERBAXA con metronidazol n/N (%)	Meropenem n/N (%)
Gram-Negativos Aerobios	238/252 (94.4)	273/291 (93.8)
<i>Escherichia coli</i>	197/208 (94.7)	216/231 (93.5)
<i>Escherichia coli</i> (productor de BLAE)	14/14 (100)	18/20 (90)
<i>Escherichia coli</i> (CTX-M-14/15 productor de BLAE)	9/9 (100)	7/9 (77.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28/30 (93.3)	22/25 (88)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (productor de BLAE)	7/8 (87.5)	3/4 (75)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (CTX-M-15 productor de BLAE)	5/5 (100)	0/1 (0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26/26 (100)	27/29 (93.1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	19/22 (86.4)	22/22 (100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	12/12 (100)	21/22 (95.5)
<i>Proteus mirabilis</i>	10/11 (90.9)	9/10 (90)
Gram-Positivos Aerobios	153/168 (91.1)	170/185 (91.9)
<i>Streptococcus anginosus</i>	25/30 (83.3)	23/23 (100)
<i>Streptococcus constellatus</i>	17/18 (94.4)	20/23 (87)
<i>Streptococcus salivarius</i>	9/10 (90)	8/8 (100)
Gram-Negativos Anaerobios	104/109 (95.4)	132/137 (96.4)
<i>Bacteroides fragilis</i>	39/41 (95.1)	56/57 (98.2)

En un subgrupo de *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas de ambos grupos del estudio Fase 3 de IIAc que cumplieron los criterios preespecificados para sensibilidad a beta-lactámicos, la clasificación genotípica identificó ciertos grupos Beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) (p. ej., TEM, SHV, CTX-M, OXA) en 53/601 (9%). Las tasas de curación en este subgrupo fueron similares a los resultados totales del estudio. Las pruebas de Sensibilidad *in vitro* mostraron que algunos de estos subgrupos aislados fueron sensibles a ZERBAXA, mientras que otras no fueron sensibles. Se observaron subgrupos aislados de un genotipo específico en los pacientes que fueron considerados ya sea como éxitos o fracasos.

2. Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, incluyendo Pielonefritis

Un total de 1,068 adultos hospitalizados con infecciones complicadas de tracto urinario (incluyendo pielonefritis) fueron aleatorizados y recibieron los medicamentos del estudio, en un estudio multinacional, doble ciego, comparando ZERBAXA (1.5 g por vía intravenosa cada 8 horas) contra levofloxacino (750 mg por vía intravenosa una vez al día) durante 7 días de tratamiento. El criterio de valoración de eficacia primario fue definido como la erradicación microbiológica (todos los uropatógenos encontrados al inicio del estudio que estaban a $\geq 10^5$ fueron reducidos a $< 10^3$ UFC/mL) en la visita de prueba de curación (TOC) 7 (\pm 2) días después de la última dosis del fármaco en estudio. La población del análisis de eficacia primario fue la población microbiológicamente evaluable (ME), la cual incluía pacientes con adherencia al protocolo con intención de tratar modificada (mMITT, por las siglas en inglés microbiologically modified intent-to-treat), con un urocultivo en la visita TOC. El criterio de valoración clave secundario fue la erradicación microbiológica

Información para Prescribir Amplia

en la visita TOC de la población mMITT, el cual incluyó a todos los pacientes que recibieron los medicamentos del estudio y que tenían al menos un uropatógeno al inicio del estudio.

La población ME consistió en 693 pacientes con ITUc, incluyendo 567 (82%) con pielonefritis. La mediana de la edad fue de 50 años, y 73% fueron pacientes del sexo femenino. Se identificó bacteriemia concomitante en 50 (7.2%) de los pacientes al inicio del estudio.

ZERBAXA fue superior a levofloxacino, con respecto a las tasas de erradicación microbiológica en la visita TOC, tanto en las poblaciones ME y mMITT (Tabla 7).

Las tasas de erradicación microbiológica en la visita TOC por patógeno en la población ME se presenta en la Tabla 8.

Tabla 7: Tasas de Erradicación Microbiológica en un Estudio Fase 3 de Infecciones Complicadas de Tracto Urinario

Población del Análisis	ZERBAXA* n/N (%)	Levofloxacino† n/N (%)	Diferencia del Tratamiento (IC del 99%)‡
ME	288/340 (84.7)	266/353 (75.4)	9.4 (1.54, 17.12)
mMITT	313/398 (78.6)	281/402 (69.9)	8.7 (0.77, 16.57)

* 1.5 g IV cada 8 horas

† 750 mg IV, una vez al día

‡ El IC del 99% se basó en el método estratificado de Newcombe.

Tabla 8: Tasas de Erradicación Microbiológica por Patógeno en un Estudio Fase 3 de Infecciones Complicadas de Tracto Urinario (Población ME)

Grupo de Organismo Patógeno	ZERBAXA n/N (%)	Levofloxacino n/N (%)
Gram-Negativo Aerobio	282/322 (87.6)	255/340 (75)
<i>Escherichia coli</i>	232/261 (88.9)	219/284 (77.1)
<i>Escherichia coli</i> (productora de BLAE)	26/36 (72.2)	17/36 (47.2)
<i>Escherichia coli</i> (CTX-M-14/15, productora de BLAE)	19/27 (70.4)	13/25 (52)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/25 (84)	14/23 (60.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (productora de BLAE)	7/10 (70)	2/7 (28.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (CTX-M-15 productora de BLAE)	5/8 (62.5)	1/4 (25)
<i>Proteus mirabilis</i>	10/10 (100)	8/11 (72.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/7 (85.7)	6/12 (50)

En pacientes con un patógeno resistente a levofloxacino al inicio del estudio, ZERBAXA fue superior a levofloxacino, con respecto a la tasa de erradicación microbiológica en la población ME, 58/89 (65.2%) en el grupo de tratamiento de ZERBAXA y 42/99 (42.4%) en el grupo de tratamiento de levofloxacino (IC del 95%: 22.7 [8.47, 35.73]).

Información para Prescribir Amplia

En la población ME, la tasa de erradicación microbiológica en pacientes con bacteriemia concurrente fue de 21/24 (87.5%) para ZERBAXA y de 20/26 (76.9%) para levofloxacin.

En un subgrupo de *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas de ambos grupos del estudio Fase 3 de IIAC que cumplieron los criterios preespecificados de sensibilidad a beta-lactámicos, la prueba genotípica identificó ciertos grupos BLEE (*Beta-lactamasa de espectro extendido*) (p. ej., TEM, SHV, CTX-M, OXA) en 104/687 (15%). Las tasas de curación en este subgrupo fueron similares a los resultados totales del estudio. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* mostraron que algunos de estos subgrupos aislados fueron sensibles a ZERBAXA, mientras que otras no fueron sensibles. Se observaron subgrupos aislados de un genotipo específico en los pacientes que fueron considerados ya sea como éxitos o fracasos.

3. Neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a ventilación mecánica (NAH/NAVM)

Se incluyeron un total de 726 pacientes adultos hospitalizados con NAH/NAVM en un estudio multicéntrico, doble ciego, que comparó a ZERBAXA 3 g (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) por vía intravenosa cada 8 horas con meropenem (1 g por vía intravenosa cada 8 horas) durante 8 a 14 días de tratamiento.

La variable de desenlace primario para la eficacia fue la respuesta clínica, definida como resolución completa o mejoría significativa en signos y síntomas usando un índice de infección en la visita de prueba de curación (TOC, por las siglas en inglés test-of-cure) que ocurrió de 7 a 14 días después de concluir el tratamiento. La mortalidad por cualquier causa en el Día 28 fue una variable de desenlace clave secundaria preespecificada. La población de análisis tanto para la variable de desenlace primaria como para la secundaria fue la población con intención de tratamiento (ITT), que incluyó a todos los pacientes aleatorizados.

De los 726 pacientes en la población ITT, la mediana de la edad fue de 62 años y 44% de la población era mayor o igual que 65 años, con 22% de la población mayor o igual que 75 años. La mayoría de los pacientes eran blancos (83%), varones (71%) y de Europa del Este (64%). La mediana de la puntuación APACHE II fue 17 y 33% de los sujetos tenía una puntuación basal APACHE II mayor o igual que 20. Todos los sujetos estaban con ventilación mecánica y 519 (71%) tenía NAVM. En el momento de la aleatorización, la mayoría de los sujetos habían sido hospitalizados por 5 días o más (77%), ventilados por 5 días o más (49%) y en una UCI (92%). Aproximadamente 36% de los pacientes tenía insuficiencia renal a nivel basal y 14% tenía insuficiencia moderada o grave (CrCL menor de 50 mL/min). Aproximadamente 13% de los sujetos había fracasado con tratamiento antibiótico previo para NAH/NAVM y la bacteriemia estaba presente a nivel basal en 15% de los pacientes. Las comorbilidades clave incluyeron enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, e insuficiencia cardiaca congestiva, a tasas de 12%, 22% y 16%, respectivamente.

En la población ITT, ZERBAXA fue no-inferior a meropenem con respecto a la variable de desenlace primaria de tasas de curación clínica en la visita de TOC y la variable de desenlace secundaria de mortalidad por cualquier causa en el Día 28 (Tabla 9).

Tabla 9: Curación Clínica en la TOC y Mortalidad por Cualquier causa el Día 28 de un Estudio Fase 3 de NAH/NAVM (Población ITT)

Variable de desenlace	ZERBAXA	Meropenem	Diferencia por Tratamiento (IC del 97.5%) [‡]
Curación Clínica en la Visita	197/362	194/364 (53.3)	1.1 (-7.20, 9.31)

Información para Prescribir Amplia

TOC	(54.4)		
NAVM	147/263 (55.9)	146/256 (57.0)	-1.1 (-10.79, 8.55)
NAH con Ventilación	50/99 (50.5)	48/108 (44.4)	6.1 (-9.31, 21.06)
Mortalidad por cualquier Causa el Día 28	87/362 (24.0)	92/364 (25.3)	1.1 (-6.03, 8.28)
NAVM	63/263 (24.0)	52/256 (20.3)	-3.6 (-11.75, 4.55)
NAH con Ventilación	24/99 (24.2)	40/108 (37.0)	12.8 (-1.63, 26.37)

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

En la población ITT, las tasas de curación clínica en pacientes con hiper-depuración renal a nivel basal (CrCL mayor o igual que 150 mL/min) fueron 40/67 (59.7%) para ZERBAXA y 39/64 (60.9%) para meropenem; las tasas de mortalidad por cualquier causa el Día 28 fueron 10/67 (14.9%) y 7/64 (10.9%), respectivamente. En aquellos pacientes que fracasaron con tratamiento antibiótico previo para NAH/NAVM, las tasas de curación clínica fueron 26/53 (49.1%) para ZERBAXA y 15/40 (37.5%) para meropenem; las tasas de mortalidad por cualquier causa el Día 28 fueron 12/53 (22.6%) y 18/40 (45%), respectivamente. En pacientes con bacteriemia a nivel basal, las tasas de curación clínica fueron 30/64 (46.9%) para ZERBAXA y 15/41 (36.6%) para meropenem; las tasas de mortalidad por cualquier causa el Día 28 fueron 23/64 (35.9%) y 13/41 (31.7%), respectivamente.

Las respuestas clínica y microbiológica por patógeno fueron evaluadas en la población con intención de tratamiento microbiológico (mITT), la cual consistió en todos los sujetos aleatorizados que tenían a nivel basal un patógeno de tracto respiratorio inferior (LRT, por las siglas en inglés, *lower respiratory tract*) que era sensible a, al menos, uno de los tratamientos del estudio, y en la población microbiológicamente evaluable (ME), que incluyó a los pacientes mITT que se adhirieron al protocolo con un patógeno de LRT a nivel basal que creció al umbral apropiado de unidad formadora de colonia (CFU)/mL. En las poblaciones mITT y ME, *Klebsiella pneumoniae* (34.6% y 38.6%, respectivamente) y *Pseudomonas aeruginosa* (25% y 28.8%, respectivamente) fueron los patógenos más prevalentes aislados de cultivos LRT basales. Entre todas las Enterobacteriaceae, 157 (30.7%) en la población mITT y 84 (36.1%) en la ME fueron BLEE-positivos; entre todas las de *K. pneumoniae* aisladas, 105 (20.5%) en la población mITT y 57 (24.5%) en la ME fueron BLEE-positivos. Se detectó sobreexpresión de AmpC entre *P. aeruginosa* en 15 (2.9%) y 9 (3.9%) de las cepas de *P. aeruginosa* en las poblaciones mITT y ME, respectivamente. Las tasas de curación clínica en la visita TOC por patógeno en las poblaciones mITT y ME, se presentan en la Tabla 10. En la población mITT, las tasas de curación clínica en pacientes con un patógeno Gram-negativo a nivel basal fueron 157/259 (60.6%) para ZERBAXA y 137/240 (57.1%) para meropenem; los resultados fueron consistentes en la población ME con 85/113 (75.2%) y 78/117 (66.7%) de tasas de curación clínica, respectivamente. Las tasas de respuesta microbiológica en la TOC por patógeno en las poblaciones mITT y ME, se presentan en la Tabla 11. En la población mITT, las tasas de respuesta microbiológica en pacientes con un patógeno Gram-negativo a nivel basal fueron 189/259 (73%) para ZERBAXA y 163/240 (67.9%) para meropenem; los resultados fueron consistentes en la población ME con 79/113 (69.9%) y 73/117 (62.4%) de tasas de respuesta microbiológica, respectivamente.

Tabla 10: Tasas de Curación Clínica por Patógeno Basal de un Estudio Fase 3 de NAH/NAVM (poblaciones mITT y ME)

Información para Prescribir Amplia

Categoría de Patógeno Basal	Población mITT		Población ME	
	Patógeno Basal	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)	ZERBAXA n/N (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36/63 (57.1)	39/65 (60.0)	23/29 (79.3)	28/38 (73.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> con sobreexpresión de AmpC	4/9 (44.4)	3/6 (50.0)	2/4 (50.0)	3/5 (60.0)
Enterobacteriaceae	120/195 (61.5)	105/185 (56.8)	62/83 (74.7)	58/90 (64.4)
BLEE + Enterobacteriaceae	48/84 (57.1)	45/73 (61.6)	33/45 (73.3)	27/39 (69.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/17 (58.8)	4/16 (25.0)	4/7 (57.1)	3/8 (37.5)
<i>Escherichia coli</i>	32/51 (62.7)	26/42 (61.9)	17/23 (73.9)	16/23 (69.6)
BLEE + <i>Escherichia coli</i>	11/20 (55.0)	5/10 (50.0)	8/12 (66.7)	5/7 (71.4)
<i>Klebsiella (Enterobacter) aerogenes</i>	4/8 (50.0)	3/8 (37.5)	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9/14 (64.3)	7/12 (58.3)	7/8 (87.5)	4/7 (57.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	53/86 (61.6)	58/91 (63.7)	32/42 (76.2)	33/48 (68.8)
BLEE + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	31/53 (58.5)	34/52 (65.4)	22/30 (73.3)	19/27 (70.4)
<i>Proteus mirabilis</i>	13/24 (54.2)	11/20 (55.0)	9/11 (81.8)	7/10 (70.0)
BLEE + <i>Proteus mirabilis</i>	5/10 (50.0)	7/11 (63.6)	4/5 (80.0)	5/6 (83.3)
<i>Serratia marcescens</i>	9/18 (50.0)	7/12 (58.3)	4/5 (80.0)	3/6 (50.0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	19/22 (86.4)	8/16 (50.0)	11/12 (91.7)	4/8 (50.0)

Tabla 11: Tasas de Respuesta Microbiológica por Patógeno Basal de un Estudio Fase 3 NAH/NAVM (poblaciones mITT y ME)

Categoría de Patógeno Basal	Población mITT		Población ME	
	Patógeno Basal	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)	ZERBAXA n/N (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47/63 (74.6)	41/65 (63.1)	23/29 (79.3)	21/38 (55.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> con sobreexpresión de AmpC	6/9 (66.7)	1/6 (16.7)	2/4 (50.0)	1/5 (20.0)
Enterobacteriaceae	145/195 (74.4)	129/185 (69.7)	57/83 (68.7)	59/90 (65.6)
BLEE + Enterobacteriaceae	56/84 (66.7)	52/73 (71.2)	30/45 (66.7)	27/39 (69.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	11/17 (64.7)	8/16 (50.0)	4/7 (57.1)	6/8 (75.0)
<i>Escherichia coli</i>	43/51 (84.3)	33/42 (78.6)	18/23 (78.3)	17/23 (73.9)
BLEE + <i>Escherichia coli</i>	18/20 (90.0)	8/10 (80.0)	10/12 (83.3)	6/7 (85.7)
<i>Klebsiella (Enterobacter) aerogenes</i>	6/8 (75.0)	6/8 (75.0)	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	13/14 (92.9)	8/12 (66.7)	7/8 (87.5)	4/7 (57.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	63/86 (73.3)	65/91 (71.4)	30/42 (71.4)	32/48 (66.7)
BLEE + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	33/53 (62.3)	38/52 (73.1)	20/30 (66.7)	18/27 (66.7)
<i>Proteus mirabilis</i>	18/24 (75.0)	14/20 (70.0)	7/11 (63.6)	7/10 (70.0)
BLEE + <i>Proteus mirabilis</i>	7/10 (70.0)	7/11 (63.6)	3/5 (60.0)	5/6 (83.3)

Información para Prescribir Amplia

Categoría de Patógeno Basal	Población mITT		Población ME	
	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)
<i>Serratia marcescens</i>	11/18 (61.1)	9/12 (75.0)	2/5 (40.0)	3/6 (50.0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	20/22 (90.9)	11/16 (68.8)	11/12 (91.7)	4/8 (50.0)

En la población mITT, la curación microbiológica por paciente se alcanzó en 193/264 (73.1%) de los pacientes tratados con ZERBAXA y en 168/247 (68.0%) de los pacientes tratados con meropenem. Se alcanzaron resultados similares en la población ME en 81/115 (70.4%) y 74/118 (62.7%) pacientes, respectivamente.

En un subgrupo aislado de Enterobacteriaceae de ambos brazos del estudio que cumplieron los criterios preespecificados para sensibilidad a beta-lactámicos, la tipificación genotípica identificó ciertos grupos de BLEE (p. ej., TEM, SHV, CTX-M, OXA) en 157/511 (30.7%). Las tasas de curación en este subgrupo fueron similares a los resultados del estudio en general.

VI. Contraindicaciones

ZERBAXA está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes inactivos;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibiótico cefalosporínico;
- Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibiótico beta-lactámico (p. ej., penicilinas o carbapenémicos).

VII. Precauciones Generales

1. Función Renal Deteriorada

La dosis de ZERBAXA debe ser ajustada basándose en la función renal (ver Dosis y Vía De Administración).

En un análisis de subgrupo de un estudio de IIAC de Fase 3, las tasas de curación clínica fueron menores en pacientes con un valor basal de CrCL de 30 a ≤ 50 mL/min comparados con aquellos con una CrCL > 50 mL/min. La reducción en las tasas de curación clínica fue más marcada en el grupo de ZERBAXA con metronidazol comparado con el grupo de meropenem. Una tendencia similar fue vista también en el estudio de ITUc. Los pacientes con insuficiencia renal a nivel basal deben ser monitoreados frecuentemente para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento, y la dosis de ZERBAXA debería ser ajustada, según fuese necesario.

2. Reacciones de Hipersensibilidad (ver Contraindicaciones)

Reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafilácticas) han sido reportadas en pacientes que reciben antibióticos beta-lactámicos. Antes de iniciar la terapia con ZERBAXA, hacer una investigación minuciosa acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a otras cefalosporinas, penicilinas u otros beta-lactámicos. Si este producto se proporciona a pacientes alérgicos a cefalosporinas, penicilinas u otros beta-lactámicos, tome precauciones, ya que se han establecido reacciones de sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a ZERBAXA, suspenda el fármaco e instituya el tratamiento adecuado.

Información para Prescribir Amplia

3. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) para casi todos los antibióticos sistémicos, incluyendo ZERBAXA, y puede variar en gravedad, de diarrea leve a colitis letal. El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon y puede favorecer el crecimiento excesivo de *C. difficile* (ver Reacciones Secundarias y Adversas).

Estos tipos de infección pueden variar en gravedad, de leve a poner en peligro la vida. Por ello, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de ZERBAXA. En tales circunstancias, se debe considerar suspender el tratamiento con ZERBAXA y usar medidas de sostén en conjunto con la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*.

4. Desarrollo de Resistencia Bacteriana al Fármaco

La prescripción de ZERBAXA, en ausencia de una infección bacteriana comprobada o de una fuerte sospecha, es poco probable que proporcione algún beneficio al paciente y puede incrementar el riesgo de desarrollar resistencia bacteriana al fármaco.

5. Pacientes Inmunocomprometidos o con neutropenia grave

Los pacientes inmunocomprometidos y pacientes con neutropenia severa fueron excluidos de los estudios clínicos.

6. Contenido de sodio

Ceftolozano/Tazobactam contiene 10.0 mmol (230 mg) de sodio por frasco ampula. El frasco ampula reconstituido con 10 mL de cloruro de sodio al 0.9% (Solución Salina) para infusión contiene 11.5 mmol (265 mg) de sodio. Esto debe ser tomado en consideración cuando se trate pacientes en dieta controlada de sodio.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo

No existen datos del uso de ceftolozano y tazobactam en mujeres embarazadas.

Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, ZERBAXA solo debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado supera el posible riesgo para la mujer embarazada y el feto.

Lactancia

Se desconoce si ceftolozano y tazobactam se excretan en la leche humana. Debe tomarse una decisión entre suspender la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con ZERBAXA, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño, y el beneficio del tratamiento para la mujer.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

1. Experiencia en Estudios Clínicos

Infecciones Intraabdominales Complicadas (IIAc) e Infecciones del Tracto Urinario Complicadas (ITUc), incluyendo Pielonefritis

Información para Prescribir Amplia

ZERBAXA fue evaluado en estudios clínicos controlados con fármaco comparativo de Fase 3, de IIAC e ITUc, los cuales incluyeron un total de 1,015 pacientes tratados con ZERBAXA (1.5 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando era apropiado) y 1,032 pacientes tratados con fármaco comparativo (750 mg de levofloxacino diarios en ITUc o 1 g de meropenem cada 8 horas en IIAC) hasta por 14 días. El promedio de edad de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango de 18 a 92 años), entre los grupos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente 25% de estos pacientes tenían 65 años o más. La mayoría de los pacientes (75%) reclutados en el estudio de ITUc eran pacientes del sexo femenino y 58% de los pacientes reclutados en el estudio IIAC eran pacientes del sexo masculino. La tabla 12 enlista las reacciones adversas que ocurrieron en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en estudios clínicos Fase 3 en IIAC e ITUc.

Tabla 12: Reacciones Adversas que Ocurrieron en 1% o Más de los Pacientes que Recibieron ZERBAXA en Estudios Clínicos Fase 3 para IIAC e ITUc mediante Clasificación de Órganos y Sistemas, por Término e Indicación Preferidos.

Término preferido	Infecciones Intraabdominales Complicadas		Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, Incluyendo Pielonefritis	
	ZERBAXA* (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA* (N=533) n (%)	Levofloxacino (N=535) n (%)
Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático				
Anemia [†]	7 (1.5)	5 (1)	2 (0.4)	5 (0.9)
Trombocitosis	9 (1.9)	5 (1)	2 (0.4)	2 (0.4)
Trastornos Cardíacos				
Fibrilación Auricular	6 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	6 (1.2)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.4)
Estreñimiento	9 (1.9)	6 (1.2)	21 (3.9)	17 (3.2)
Diarrea	30 (6.2)	25 (5)	10 (1.9)	23 (4.3)
Náusea	38 (7.9)	29 (5.8)	15 (2.8)	9 (1.7)
Vómito	16 (3.3)	20 (4)	6 (1.1)	6 (1.1)
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración				
Reacciones en el Sitio de Infusión [‡]	3 (0.6)	6 (1.2)	7 (1.3)	11 (2.1)
Pirexia [§]	27 (5.6)	20 (4)	9 (1.7)	5 (0.9)
Exploraciones Complementarias				
Incremento de ALT	7 (1.5)	5 (1)	9 (1.7)	5 (0.9)
Incremento de AST	5 (1)	3 (0.6)	9 (1.7)	5 (0.9)
Trastornos Metabólicos y Nutricionales				
Hipocalcemia [¶]	16 (3.3)	10 (2)	4 (0.8)	2 (0.4)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Mareo	4 (0.8)	5 (1)	6 (1.1)	1 (0.2)
Cefalea	12 (2.5)	9 (1.8)	31 (5.8)	26 (4.9)
Trastornos Psiquiátricos				
Ansiedad	9 (1.9)	7 (1.4)	1 (0.2)	4 (0.7)
Insomnio	17 (3.5)	11 (2.2)	7 (1.3)	14 (2.6)

Información para Prescribir Amplia

Término preferido	Infecciones Intraabdominales Complicadas		Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, Incluyendo Pielonefritis	
	ZERBAXA* (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA* (N=533) n (%)	Levofloxacino (N=535) n (%)
Trastornos de Tejido Cutáneo y Subcutáneo				
Erupción cutánea [#]	8 (1.7)	7 (1.4)	5 (0.9)	2 (0.4)
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	8 (1.7)	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)

* La dosis de ZERBAXA para inyección intravenosa fue de 1.5 g cada 8 horas, ajustándola según concordara con la función renal, según correspondiera. En los estudios de IIAC, ZERBAXA fue administrado concomitantemente a metronidazol.

† Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

‡ Las reacciones en el sitio de infusión incluyen los siguientes términos preferidos: eritema, edema, endurecimiento, dolor, flebitis, prurito, trombosis, infección y erupción cutánea.

§ Pírexia incluye los siguientes términos preferidos: pírexia, incremento de la temperatura corporal e hipertermia.

¶ Hipocalcemia incluye los siguientes términos preferidos: hipokalemia y disminución del potasio sanguíneo.

Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

Ocurrió suspensión del tratamiento debida a eventos adversos, en 2% (20/1,015) de los pacientes que recibieron ZERBAXA y 1.9% (20/1,032) de los pacientes que recibieron los fármacos comparativos.

Reacciones Adversas Menos Comunes en estudios clínicos Fase 3 para IIAC e ITUc

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas fueron reportadas en pacientes tratados con ZERBAXA, a una tasa menor al 1%:

Trastornos Cardíacos: Taquicardia, angina pectoris (angina de pecho).

Trastornos Gastrointestinales: Gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, pseudo-obstrucción intestinal (íleo paralítico).

Infecciones e infestaciones: Candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, micosis en tracto urinario, colitis por *Clostridium difficile*.

Exploraciones Complementarias: Incremento sérico de gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), incremento sérico de fosfatasa alcalina, prueba de Coombs positiva.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia.

Trastornos del Sistema Nervioso: Accidente cerebrovascular isquémico

Sistema Renal y Urinario: Insuficiencia renal, deterioro renal.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales: Disnea

Trastornos de Tejido Cutáneo y Subcutáneo: Urticaria.

Trastornos vasculares: Trombosis venosa.

Información para Prescribir Amplia

Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) ZERBAXA fue evaluado en un estudio clínico Fase 3 controlado con comparador para NAH/NAVM, el cual incluyó un total de 361 pacientes tratados con ZERBAXA (3 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal como fuera apropiado) y 359 pacientes tratados con comparador (1 g de meropenem cada 8 horas) hasta por 14 días. La edad promedio de los pacientes tratados fue 60 años (rango 18 a 98 años), entre brazos de tratamiento. Alrededor del 44% de los sujetos tenían 65 años o más. La mayoría de los pacientes (71%) incluidos en el estudio fueron de sexo masculino. Todos los sujetos recibieron ventilación mecánica y 92% estaban en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en el momento de la aleatorización. La mediana de la puntuación APACHE II fue 17. La tabla 13 enlista las reacciones adversas que ocurrieron en 2% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en un estudio clínico Fase 3 para NAH/NAVM.

Tabla 13. Reacciones Adversas que Ocurrieron en 2% o más de Pacientes que Recibieron ZERBAXA en un Estudio Clínico Fase 3 para NAH/NAVM presentadas por Clasificación por Órganos y Sistemas, y Término Preferido

Término Preferido	NAH/NAVM	
	ZERBAXA* N=361 n (%)	Meropenem N=359 n (%)
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	23 (6.4)	25 (7.0)
Vómito	12 (3.3)	10 (2.8)
Infecciones e Infestaciones		
Colitis por <i>Clostridium difficile</i>	8 (2.2)	1 (0.3)
Exploraciones Complementarias		
Incremento de ALT	21 (5.8)	14 (3.9)
Incremento de AST	19 (5.3)	14 (3.9)
Incremento de transaminasas	11 (3.0)	10 (2.8)

* La dosis de ZERBAXA inyectable fue de 3 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado con base en la función renal, como fuera apropiado.

Se discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento 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 Fase 3 de NAH/NAVM

Se reportaron las siguientes reacciones adversas seleccionadas en sujetos tratados con ZERBAXA a una tasa menor al 2%:

Infecciones e infestaciones: Infección por Clostridium difficile

Exploraciones Complementarias: pruebas de funcionamiento hepático anormales, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de gamma-glutamil transferasa, prueba de *Clostridium* positiva, prueba directa de Coombs positiva.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

No se prevén interacciones farmacológicas importantes entre ZERBAXA y sustratos, inhibidores, e inductores de las enzimas del citocromo P450 (CYPs), basándose en estudios *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios *in vitro* demostraron que ceftolozano, tazobactam y el metabolito M1 de tazobactam no inhibieron a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4 y no indujeron a CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4, a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Se realizó un estudio clínico de interacciones farmacológicas y los resultados indicaron que no se anticipan interacciones farmacológicas involucrando la inhibición de CYP1A2 y CYP3A4 por ZERBAXA.

Ceftolozano y tazobactam no fueron sustratos para la glicoproteína P o el transportador BCRP y tazobactam no fue sustrato para OCT2 *in vitro* a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos *in vitro* indican que el ceftolozano no inhibió a la glicoproteína P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2-K, a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos *in vitro* indican que tampoco tazobactam o el metabolito M1 de tazobactam inhiben a la glicoproteína P, ni a los transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, o BSEP a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Tazobactam es un sustrato para OAT1 y OAT3. Tazobactam *in vitro* inhibió a los transportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores de IC₅₀ de 118 y 147 µg/mL, respectivamente. La administración concomitante de ceftolozano y tazobactam con furosemida, el sustrato de OAT1 y OAT3, en un estudio clínico, no aumentó significativamente la exposición plasmática de furosemida (Proporción de Media Geométricas de 0.83 y 0.87 para C_{max} y AUC, respectivamente). Sin embargo, las sustancias activas que inhiben a OAT1 u OAT3 (p. ej., probenecid) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de tazobactam. La administración concomitante de tazobactam con probenecid, inhibidor de OAT1/OAT3, ha mostrado prolongar la vida media de tazobactam en un 71%.

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

Durante el tratamiento con ZERBAXA, la prueba directa de Coombs puede dar positivo. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 0.2% en los pacientes que recibieron ZERBAXA y de 0% en los pacientes que recibieron el comparador en los estudios clínicos de IIAC e ITUc. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 31.2% en pacientes que recibieron ZERBAXA y de 3.6% en pacientes que recibieron meropenem en el estudio clínico de NAH/NAVM. En estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que dieron positivo a una prueba directa de Coombs en ningún grupo de tratamiento.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

ZERBAXA no fue genotóxico *in vivo*. ZERBAXA fue negativo para genotoxicidad en un ensayo *in vitro* de linfoma en ratones y en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en medula ósea de rata. En un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, ZERBAXA fue positivo para aberraciones estructurales, pero sólo a concentraciones altamente tóxicas.

Información para Prescribir Amplia

Ceftolozano fue negativo para genotoxicidad en el ensayo *in vitro* de mutagenicidad microbiana (Ames), en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de fibroblastos de pulmón de hámster chino, en el ensayo *in vitro* de linfoma en ratones, en el ensayo *in vitro* HPRT en células de ovario del hámster chino, en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones, y en un ensayo *in vivo* de síntesis de ADN no programada (UDS, por las siglas en inglés *Unscheduled DNA Synthesis*).

Tazobactam fue negativo para genotoxicidad en un ensayo *in vitro* de mutagenicidad microbiana (Ames), en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hámster Chino, un ensayo de mutaciones puntuales en mamíferos (Células de ovario de hámster Chino, HPRT), un ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en rata, un ensayo *in vivo* de micronúcleos en medula ósea de ratones, y en un ensayo UDS. Tazobactam fue positivo para genotoxicidad en un ensayo *in vitro* de linfoma en ratones a $\geq 3,000$ $\mu\text{g/mL}$.

Reproducción

Ceftolozano no tuvo un efecto adverso en la fertilidad de ratas hembra o macho, a dosis intravenosas de hasta 1,000 mg/kg/día. El valor de la exposición plasmática promedio (AUC) a esta dosis es de aproximadamente 1.4 veces el valor promedio diario de la exposición humana a la dosis más alta recomendada para humanos de 2 gramos cada 8 horas.

En un estudio de fertilidad en ratas con tazobactam intraperitoneal dos veces al día, los parámetros de fertilidad en machos y hembras no fueron afectados a dosis menores o iguales a 640 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis más alta recomendada para humanos de 1 gramo cada 8 horas, basándose en una comparación de superficie corporal).

Desarrollo

Estudios de desarrollo embrio-fetal, realizados con ceftolozano intravenoso en ratones y ratas con dosis de hasta 2,000 y 1,000 mg/kg/día, respectivamente, revelaron que no hay evidencia de daño en fetos. El promedio de valores de exposición en plasma (AUC) asociados con estas dosis es de aproximadamente 3.5 (ratones) y 2 (ratas) veces el promedio humano diario de la exposición a ceftolozano a la dosis más alta recomendada para humanos de 2 gramos cada 8 horas. No se sabe si ceftolozano cruza la placenta en animales.

En un estudio pre y postnatal en ratas en el que se administró ceftolozano por vía intravenosa durante la gestación y lactancia (Día 6 de Gestación hasta el Día 20 de Lactancia) se asoció con una disminución de la respuesta de sobresalto auditivo en el Día 60 postnatal en las crías de dosis maternas mayores o iguales a 300 mg/kg/día. Una dosis de 300 mg/kg/día a ratas se asoció con un valor de exposición plasmática (AUC) de ceftolozano menor a la dosis más alta recomendada para humanos de 2 gramos cada 8 horas.

En un estudio embrio-fetal en ratas, tazobactam administrado intravenosamente, a dosis hasta de 3,000 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis humana recomendada, basada en el área de superficie corporal) produjo toxicidad materna (disminución en el consumo de alimento, y en la ganancia de peso corporal) pero no fue asociada a toxicidad fetal. En ratas, se demostró que tazobactam cruza la placenta. Las concentraciones en el feto fueron menores o iguales al 10% de aquellas encontradas en el plasma materno.

En un estudio pre y postnatal en ratas con tazobactam administrado intraperitonealmente dos veces al día al final de la gestación y durante la lactancia (Día 17 de Gestación hasta Día 21 de Lactancia) produjo una disminución en el consumo materno de alimento y en la ganancia de peso corporal al final de la gestación y

Información para Prescribir Amplia

significativamente más mortinatos con una dosis de tazobactam de 1,280 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis recomendada humana, basándose en la comparación de área de superficie corporal). No se notaron efectos en el desarrollo, función, aprendizaje o fertilidad en las crías F1, pero los pesos corporales postnatales para las crías F1 entregadas a las madres que recibieron 320 y 1,280 mg/kg/día de tazobactam disminuyeron significativamente a los 21 días posteriores al parto. Los fetos de la generación F2 fueron normales a todas las dosis de tazobactam. El NOAEL para la reducción de los pesos corporales F1 se consideró de 40 mg/kg/día, una dosis más baja en comparación con dosis más alta recomendada para humanos de 1 gramo cada 8 horas, basándose en una comparación de superficie corporal.

XIII. Dosis y Vía de Administración

1. General

Dosis Recomendada

El régimen recomendado de dosis de ZERBAXA es de 1.5 g (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam) para IIAC e ITUc, y de 3 g (2 g ceftolozano y 1 g tazobactam) para NAH/NAVM, inyectados cada 8 horas, mediante infusión intravenosa durante 1 hora, en pacientes de 18 años o mayores y con una depuración de creatinina (CrCL, por las siglas en inglés para Creatinine Clearance) mayor a 50 mL/min. La duración de la terapia debe ser guiada por la gravedad, el sitio de la infección, el historial clínico del paciente y el progreso bacteriológico como se muestra en la tabla 14.

Tabla 14: Dosis de ZERBAXA por Infección en Pacientes con Depuración de Creatinina Mayor a 50 mL/min

Infeción	Dosis	Frecuencia	Tiempo de Infusión (horas)	Duración del Tratamiento
Infecciones Intraabdominales Complicadas (IIAc)*	1.5 g ZERBAXA (1 g ceftolozano / 0.5 g tazobactam)	Cada 8 Horas	1	4-14 días
Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, incluyendo Pielonefritis (ITUc)	1.5 g ZERBAXA (1 g ceftolozano / 0.5 g tazobactam)	Cada 8 Horas	1	7 días
Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM).	3 g ZERBAXA (2 g ceftolozano / 1 g tazobactam)	Cada 8 Horas	1	8-14 días

* Usado concomitantemente con 500 mg de metronidazol intravenosos, cada 8 horas.

Preparación de Soluciones

ZERBAXA no contiene un conservador bacteriostático. Debe seguirse una técnica aséptica para la preparación de la solución a infundir. ZERBAXA inyectable es un polvo estéril de color blanco a amarillento, para reconstitución, en frascos ampula de dosis unitarias.

Preparación de dosis:

Información para Prescribir Amplia

Reconstituir el frasco ampula con 10 mL de agua estéril para inyección, o solución de Cloruro de Sodio al 0.9% y agitar suavemente para disolver. El volumen final es de aproximadamente 11.4 mL por frasco ampula. PRECAUCIÓN: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO DEBE USARSE PARA INYECTARSE DIRECTAMENTE.

Para preparar la dosis requerida, retirar del (de los) frasco(s) ampula reconstituido(s) el volumen determinado correspondiente de la Tabla 15. Adicionar este volumen a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de solución de Cloruro de Sodio al 0.9% o solución Dextrosa al 5%.

Tabla 15: Preparación de Dosis

Dosis de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam)	Volumen Por Retirar del Frasco ampula Reconstituido
3 g (2 g y 1 g)	Dos frascos ampula de 11.4 mL cada uno (todo el contenido de los dos frascos ampula)
2.25 g (1.5 g y 0.75 g)	Un frasco de 11.4 mL (todo el contenido) y 5.7 mL de un segundo frasco ampula
1.5 g (1 g y 0.5 g)	11.4 mL (todo el contenido de 1 frasco ampula)
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

Inspeccionar el producto para buscar partículas en suspensión o decoloración, previo a su uso. Las infusiones de ZERBAXA varían de soluciones claras e incoloras a soluciones que son claras ligeramente amarillas. Variaciones en el color, dentro de este rango, no afectan la potencia del producto.

Almacenamiento de las Soluciones Constituidas

Una vez que se reconstituye con agua inyectable estéril o solución de cloruro de sodio al 0.9% inyectable, la solución reconstituida de ZERBAXA puede mantenerse 1 hora previa a transferirla y diluirla en una bolsa de infusión adecuada.

Después de la dilución de la solución con Cloruro de Sodio al 0.9% o Dextrosa al 5%, ZERBAXA es estable durante 24 horas cuando se almacena a temperatura ambiente, o por 7 días cuando se almacena en refrigeración, de 2° a 8°C.

La solución reconstituida de ZERBAXA o la infusión diluida de ZERBAXA no deben ser congeladas.

Compatibilidad

No se ha establecido la compatibilidad de ZERBAXA con otros fármacos. ZERBAXA no debe ser mezclado con otros fármacos, o añadirlo físicamente a soluciones que contengan otros fármacos.

2. Insuficiencia Renal

Se requiere ajuste de la dosis para pacientes con CrCL de 50 mL/min o menor. Los ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia renal se listan en la Tabla 16. Para pacientes con cambios en la función renal, se debe realizar el monitoreo de la CrCL al menos diariamente, y ajustar la dosis de ZERBAXA de manera correspondiente (ver Farmacocinética y Farmacodinamia; *Poblaciones Especiales*, y Precauciones Generales).

Tabla 16: Régimen Recomendado de Dosis para ZERBAXA en Pacientes con Insuficiencia Renal

CrCL estimada (mL/min)*	Infecciones IntraAbdominales Complicadas (IIAc) e Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, incluyendo Pielonefritis (ITUC)†	Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVIM)†
30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) intravenosamente cada 8 horas	1.5 g (1 g y 0.5 g) intravenosamente cada 8 horas
15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) intravenosamente cada 8 horas	750 mg (500 mg y 250 mg) intravenosamente cada 8 horas
Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET) con 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 durante el resto del periodo de tratamiento (en días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto posible, después del término de la diálisis)	Una dosis de carga única de 2.25 g (1.5 g y 0.75 g) seguida por una de mantenimiento de 450 mg (300 mg y 150 mg) administrada cada 8 horas durante el resto del periodo de tratamiento (en días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto posible, después del término de la hemodiálisis)

* CrCL estimada usando la fórmula de Cockcroft-Gault

† Todas las dosis de ZERBAXA son administradas intravenosamente durante 1 hora

3. Insuficiencia Hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

En caso de sobredosis, suspender ZERBAXA y proporcionar tratamiento general de apoyo. ZERBAXA puede ser eliminado mediante hemodiálisis. Aproximadamente, 66% del ceftolozano, 56% del tazobactam y 51% del metabolito M1 de tazobactam fueron eliminados mediante diálisis. No hay información disponible del uso de hemodiálisis como tratamiento en caso de sobredosis.

XV. Presentación

Caja de cartón con 10 frascos ampula e instructivo anexo.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Los frascos ampula de ZERBAXA deben ser refrigerados entre 2°C a 8°C y deben protegerse de la luz.

No se congele.

Consérvese la caja bien cerrada.

Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución o dilución del producto farmacéutico (Ver Dosis y Vía De Administración).

XVII. Leyendas de Protección

Información para Prescribir Amplia

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Su venta requiere receta médica.

ANTIBIÓTICO. El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento es de uso hospitalario y únicamente debe ser administrado por un médico especialista.

El uso de este medicamento no se recomienda durante el embarazo o lactancia a menos que el beneficio supere el riesgo potencial para el feto o el lactante.

Este medicamento puede producir mareo y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

No se administre en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpoc.mexico@msd.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Representante legal en México:

Merck Sharp & Dohme Comercializadora S. de R.L. de C.V.

Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 023M2017 SSA IV

Versión: CCDS-MK7625A-IV-112018

RCN: 000017088-MX