

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

1. INDICACIONES Y USO

ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años o más con las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles específicos:

Infecciones intraabdominales complicadas

ZERBAXA utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales (cIAI) complicadas 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 urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis

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

Uso

Con el fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes a fármacos y mantener la efectividad de ZERBAXA y de otros fármacos antibacterianos, ZERBAXA solo debe utilizarse para tratar infecciones en las que esté comprobado o que se sospeche que están causadas por bacterias sensibles. Cuando la información del cultivo y sensibilidad esté disponible, debe considerarse para seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de esa información, la epidemiología local y los patrones de sensibilidad pueden ayudar a la selección empírica del tratamiento.

2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

Posología recomendada

El régimen posológico general recomendado es ZERBAXA 1,5 gramos (g) (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) para inyección administrado cada 8 horas por perfusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años o más y depuración de creatinina (CrCL) > 50 mL/min. La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad y el sitio de la infección y la evolución clínica y bacteriológica del paciente (Tabla 1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

Tabla 1: Posología de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) por infección en pacientes con depuración de creatinina mayor a 50 mL/min

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de perfusión (horas)	Duración del tratamiento
Infecciones intraabdominales complicadas*	1,5 g ZERBAXA (1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam)	Cada 8 horas	1	4-14 días
Infecciones urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis	1,5 g ZERBAXA (1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam)	Cada 8 horas	1	7 días

*Utilizado en conjunto con metronidazol 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas.

Preparación de las soluciones

ZERBAXA no contiene un preservante bacteriostático. Se debe seguir una técnica aséptica para preparar la solución para perfusión.

Preparación de las dosis:

Agregar al frasco 10 mL de agua estéril para inyección o cloruro de sodio al 0,9% para inyección, USP y agitar suavemente para disolver. El volumen final es de 11,4 mL aproximadamente. ADVERTENCIA: LA SOLUCIÓN CONSTITUÍDA NO ES PARA INYECCIÓN DIRECTA.

Para preparar la dosis necesaria, retirar del frasco reconstituido el volumen apropiado determinado a partir de la Tabla 2. Agregar el volumen retirado a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de cloruro de sodio al 0,9% para inyección, USP o inyección de dextrosa al 5%, USP.

Tabla 2: Preparación de las dosis

Dosis de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam)	Volumen a retirar del frasco reconstituido
1,5 g (1 g y 0,5 g)	11,4 mL (contenido completo)
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 los productos farmacéuticos por material particulado y decoloración antes del uso. Las perfusiones de ZERBAXA varían desde soluciones transparentes, incoloras a soluciones que son transparentes y ligeramente amarillas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

Almacenamiento de las soluciones reconstituidas

Después de la reconstitución con agua estéril para inyección o con inyección de cloruro de sodio al 0,9%, la solución reconstituida de ZERBAXA se puede mantener por 1 hora antes de transferirla y diluirla en una bolsa de perfusión adecuada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

De acuerdo a lo autorizado en el Registro Sanitario, el producto constituido con agua para inyectable o solución de cloruro de sodio 0,9% en condiciones asépticas controladas y validadas, es estable por 24 horas almacenado entre 2°C y 8 °C.

La solución de ZERBAXA reconstituida o la infusión de ZERBAXA diluida no debe ser congelada.

Compatibilidad

La compatibilidad de ZERBAXA con otros fármacos no se ha establecido. ZERBAXA no debe mezclarse con otros fármacos ni debe ser físicamente agregado a soluciones que contienen otros fármacos.

2.2 Insuficiencia renal

Se requiere ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina de 50 mL/min o menos. Los ajustes de dosis de causa renal se indican en la Tabla 3. En los pacientes con cambios de la función renal, monitorear la depuración de creatinina al menos diariamente y ajustar la dosis de ZERBAXA de acuerdo a ello. [Ver Advertencias y precauciones (4.1) y Uso en poblaciones especiales (6.5)]

Tabla 3: Dosis de ZERBAXA en pacientes con insuficiencia renal

Depuración de creatinina estimada (mL/min)*	Régimen posológico recomendado de 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 etapa terminal (ESRD) en hemodiálisis (HD)	Dosis única de carga de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguida por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento (días en hemodiálisis, administrar la dosis lo más próximo posible luego de finalizar la diálisis)

*Estimación de la depuración de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault

*Todas las dosis de ZERBAXA se administran durante 1 hora

2.3 Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

3. CONTRAINDICACIONES

ZERBAXA está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano cefalosporínico;
- Hipersensibilidad grave (por ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ej., penicilina o carbapenemas).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

4.1 Insuficiencia renal

La dosis de ZERBAXA debe ajustarse según la función renal [ver Posología y administración (2.2)].

En un análisis de subgrupo de un estudio de fase 3 en infecciones intraabdominales complicadas, las tasas de curación clínica fueron inferiores en pacientes con depuración de creatinina inicial de 30 a ≤ 50 mL/min en comparación a aquellos con depuración de creatinina >50 mL/min. La reducción de las tasas de curación clínica fue más marcada en el grupo ZERBAXA más metronidazol en comparación al grupo meropenem. Una tendencia similar se observó también en el grupo con infecciones urinarias complicadas. Los pacientes con insuficiencia renal al inicio deben ser monitoreados en forma frecuente por cualquier cambio de la función renal durante el tratamiento y la dosis de ZERBAXA debe ser ajustada según sea necesario.

4.2 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales en pacientes que reciben fármacos antibacterianos betalactámicos. Antes de iniciar el tratamiento con ZERBAXA, hacer un interrogatorio cuidadoso acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a otras cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos. Si este producto va a ser administrado a un paciente con alergia a cefalosporina, penicilina u otro betalactámico, tener precaución debido a que se ha establecido sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a ZERBAXA, discontinuar el medicamento e instituir tratamiento apropiado.

4.3 Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha informado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo a ZERBAXA, y puede variar en severidad desde una diarrea leve a una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir la proliferación de *C. difficile* [ver Reacciones adversas (7.1)].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

C. difficile produce las toxinas A y B con la que contribuye al desarrollo de CDAD.

Estos tipos de infección pueden variar en severidad desde leves a potencialmente fatales. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de ZERBAXA. **Es necesario establecer un historial médico cuidadoso porque se ha informado que CDAD ocurre hasta más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.**

Si CDAD se confirma, discontinuar los antibacterianos que no están dirigidos contra *C. difficile*, si es posible. Administrar los niveles de líquidos y electrolitos, según sea apropiado, suplementar la ingesta de proteínas, monitorear el tratamiento antibacteriano contra *C. difficile* e instituir la evaluación quirúrgica según se indique clínicamente.

4.4 Desarrollo de bacterias resistentes a fármacos

La prescripción de ZERBAXA en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechosa es poco probable que otorgue beneficio al paciente y expone al desarrollo de bacterias resistentes a fármacos.

5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

Basado en estudios *in vitro* e *in vivo*, no se prevén interacciones medicamentosas entre ZERBAXA y sustratos, inhibidores e inductores de las enzimas del citocromo P450 (CYPs). Estudios *in vitro* demostraron que ceftolozano, tazobactam y el metabolito M1 de tazobactam no inhibieron a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni a CYP3A4 y no indujeron a CYP1A2, CYP2B6 ni a CYP3A4 a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Se realizó un estudio de interacciones medicamentosas clínicas y no se previeron resultados que indicaran interacciones medicamentosas que implicaran inhibición de CYP1A2 y CYP3A4 por ZERBAXA.

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

Tazobactam es un sustrato de OAT1 y OAT3. Tazobactam inhibió *in vitro* los transportadores OAT1 y OAT3 humanos con valores de IC₅₀ de 118 y 147 mcg/mL, respectivamente. En un estudio clínico, la coadministración de ceftolozano y tazobactam con el sustrato de OAT1 y OAT3 furosemida, no aumentó en forma significativa las exposiciones plasmáticas de furosemida (razón de las medias geométricas de 0,83 y 0,87 para C_{max} y AUC, respectivamente). Sin embargo, sustancias activas que inhiben OAT1 y OAT3 (por ej., probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tazobactam. La coadministración de tazobactam con el inhibidor de OAT1/OAT3 probenecid, ha demostrado prolongar la vida media de tazobactam en 71%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

6.1 Embarazo

No hay información sobre el uso de ceftolozano y tazobactam en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la exposición humana, ZERBAXA debe ser utilizado durante el embarazo solo si los beneficios potenciales superan el posible riesgo.

Estudios de desarrollo embrionario realizados con ceftolozano intravenoso en ratones y ratas con dosis de hasta 2.000 y 1.000 mg/kg/día, respectivamente, no revelaron evidencias de daño al feto. Los valores de la exposición plasmática media (AUC) asociados con esas dosis son aproximadamente 7 (ratones) y 4 (ratas) veces la exposición media humana diaria de ceftolozano en adultos sanos a la dosis clínica de 1 gramo tres veces al día. Se desconoce si ceftolozano atraviesa la placenta en animales.

En un estudio pre-postnatal en ratas, ceftolozano intravenoso administrado durante el embarazo y lactancia (día 6 de gestación a día 20 de lactancia) se asoció con una disminución de la respuesta de sobresalto auditivo en crías de día 60 postnatal a dosis maternas mayores o iguales a 300 mg/kg/día. Una dosis de 300 mg/kg/día en ratas se asoció con un valor de exposición plasmática (AUC) de ceftolozano aproximadamente equivalente al valor AUC plasmático de ceftolozano a la dosis terapéutica humana.

En un estudio embrionario en ratas, tazobactam administrado por vía intravenosa a dosis de hasta 3.000 mg/kg/día (aproximadamente 19 veces la dosis humana recomendada según la comparación de área de superficie corporal) produjo toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos y de la ganancia de peso corporal), pero no se asoció con toxicidad fetal. En ratas, tazobactam demostró atravesar la placenta. Las concentraciones en el feto fueron menores o iguales al 10% de aquellas encontradas en el plasma materno.

En un estudio pre-postnatal en ratas, tazobactam administrado por vía intraperitoneal dos veces al día al final de la gestación y durante la lactancia (día 17 de gestación a día 21 de lactancia) produjo disminución del consumo de alimentos y de la ganancia de peso materna al final de la gestación y significativamente más mortinatos con una dosis de tazobactam de 1.280 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis humana recomendada según la comparación de área de superficie corporal). No se observó ningún efecto en el desarrollo, funcionalidad, aprendizaje o fertilidad de las crías F1, pero los pesos corporales postnatales de las crías F1 dadas a luz de hembras que recibieron 320 y 1.280 mg/kg/día de tazobactam fueron significativamente menores a los 21 días después del parto. Los fetos de la generación F2 fueron normales con todas las dosis de tazobactam. El NOAEL para los pesos corporales menores de F1 se consideró en 40 mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces la dosis humana recomendada según la comparación de área de superficie corporal).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

6.2 Madres en lactancia

Se desconoce si ceftolozano y tazobactam son excretados en la leche humana. Se debe tomar una decisión si discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse del tratamiento con ZERBAXA tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la mujer.

6.3 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZERBAXA en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

6.4 Uso geriátrico

En un análisis de farmacocinética poblacional de ceftolozano y tazobactam, no se observó ninguna tendencia relevante en la exposición con respecto a la edad. No se recomienda ajuste de dosis de ZERBAXA basado solo en la edad.

ZERBAXA es excretado en forma importante por el riñón y el riesgo de reacciones adversas a ZERBAXA puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una disminución de la función renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y puede ser útil monitorear la función renal. Ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada según la función renal [ver Posología y administración (2.2)].

6.5 Pacientes con insuficiencia renal

Se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) o severa (depuración de creatinina 15 a 29 mL/min) y en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en hemodiálisis [ver Posología y administración (2.2) y Advertencias y precauciones (4.1)].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

7. REACCIONES ADVERSAS

8.1 Experiencia en estudios clínicos

ZERBAXA fue evaluado en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador, de infecciones intraabdominales complicadas e infecciones urinarias complicadas, los cuales incluyeron un total de 1.015 pacientes tratados con ZEBRAXA y 1.032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacin 750 mg diarios en infecciones urinarias complicadas o meropenem 1g cada 8 horas en infecciones intraabdominales complicada) por un máximo de 14 días. La edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los grupos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, alrededor del 25% de los sujetos tenían 65 años o más. La mayor parte de los pacientes (75%) incorporados en el estudio de infecciones urinarias complicadas fueron mujeres y el 58% de los pacientes incorporados en el estudio de infecciones intraabdominales complicadas fueron hombres.

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en estudios clínicos de fase 3 por la clasificación por órganos y sistemas, término preferido e indicación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

Término preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis	
	ZERBAXA* (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA* (N=533) n (%)	Levofloxacino (N=535) n (%)
Trastornos de la sangre y sistema 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 cardiacos				
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)
Constipación	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Náuseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Vómitos	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración				
Reacciones en el sitio de infusión [‡]	3 (0,6)	6 (1,2)	7 (1,3)	11 (2,1)
Fiebre [§]	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Exámenes				
ALT elevada	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
AST elevada	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Hipokalemia [¶]	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	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)
Trastornos de la piel y tejido 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)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

*La dosis de ZERBAXA para inyección fue de 1,5 g cada 8 horas por vía intravenosa, ajustada a la función renal correspondiente, cuando fue pertinente. En los estudios en infecciones intraabdominales complicadas. ZERBAXA se administró en conjunto con metronidazol.

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

‡Reacciones en el sitio de infusión incluyen los siguientes términos preferidos: eritema en el sitio de la perfusión, edema en el sitio de la infusión, induración en el sitio de la infusión, dolor en el sitio de la infusión, flebitis en el sitio de la infusión, prurito en el sitio de la infusión, trombosis en el sitio de la infusión, infección en el sitio de la infusión, erupción cutánea en el sitio de la infusión.

§ Fiebre incluye los siguientes términos preferidos: fiebre, elevación de la temperatura corporal e hipertermia.

¶ Hipokalemia incluye los siguientes términos preferidos: hipokalemia y disminución del potasio en la sangre.

#Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

Discontinuación del tratamiento por eventos adversos ocurrió en 2% (20/1.015) de los pacientes que recibieron ZEBRAXA y en 1,9% (20/1.032) de los pacientes que recibieron fármacos comparadores.

Reacciones adversas menos frecuentes

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas fueron informadas en los sujetos tratados con ZEBRAXA en un porcentaje menor a 1%:

Trastornos cardiacos: taquicardia, angina pectoris

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

Infecciones e infestaciones: candidiasis, incluyendo bucofaríngea y vulvovaginal, infección urinaria micótica, colitis por *Clostridium difficile*

Exámenes: elevación de gamma glutamiltranspeptidasa (GGT) sérica, elevación de fosfatasa alcalina sérica, test de Coombs positivo

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglicemia, 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 tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: trombosis venosa

8. SOBREDOSIS

En el caso de sobredosis, discontinuar ZERBAXA y dar tratamiento de apoyo general. ZERBAXA puede ser eliminado por hemodiálisis. Aproximadamente el 66% de ceftolozano, 56% de tazobactam y 51% del metabolito M1 de tazobactam fueron eliminados por diálisis. No hay información disponible sobre el uso de hemodiálisis para tratar la sobredosis.

9. ESTUDIOS CLÍNICOS

9.1 Infecciones intraabdominales complicadas

Un total de 979 adultos hospitalizados con infecciones intraabdominales complicadas se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

aleatorizaron y recibieron medicamentos de estudio en un estudio multinacional, doble-ciego, que comparó ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) cada 8 horas por vía intravenosa más metronidazol (500 mg cada 8 horas por vía intravenosa) con meropenem (1 g cada 8 horas por vía intravenosa) por 4 a 14 días de tratamiento. Las infecciones intraabdominales complicadas incluyeron apendicitis, colecistitis, diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, perforación del intestino y otras causas de abscesos intraabdominales y peritonitis.

El criterio de valoración de eficacia principal fue la respuesta clínica, definida como resolución completa o mejoría significativa de los signos y síntomas del índice infección en la visita de prueba de curación (PDC) que ocurrió 24 a 32 días después de la primera dosis del medicamento del estudio. ~~La población principal de análisis de la eficacia fue la población Evaluable clínicamente (EC), la cual incluyó todos los pacientes que adhirieron al protocolo que recibieron una cantidad adecuada del medicamento del estudio. El criterio de valoración secundario clave fue la respuesta clínica en la visita de prueba de curación en la población intención de tratar (ITT), la cual incluyó todos los sujetos aleatorizados independientemente de si los sujetos recibieron o no el medicamento del estudio.~~

~~La población Evaluable clínicamente consistió de 774 pacientes, la mediana de la edad fue de 49 años y el 58,7% eran hombres. El diagnóstico más frecuente fue perforación apendicular o absceso periapendicular, que ocurrió en el 47,7% de los pacientes. Peritonitis difusa en el momento inicial estaba presente en el 35,9% de los pacientes.~~

La población principal de análisis de eficacia fue la población de intención de tratar microbiológica (MITT), que incluyó a todos los pacientes que tenían al menos un patógeno intra-abdominal basal, independientemente de la susceptibilidad al fármaco del estudio. El criterio de valoración secundario clave de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de prueba de curación (PDC) en la población evaluable microbiológicamente (EM), que incluía a todos los pacientes con MITT adheridos al protocolo.

La población MITT consistió en 806 pacientes; la mediana de edad fue de 52 años y el 57,8% eran hombres. El diagnóstico más frecuente fue la perforación apendicular o el absceso periapendicular, que ocurrió en el 47% de los pacientes. La peritonitis difusa en el momento inicial estaba presente en el 35,9% de los pacientes.

ZERBAXA más metronidazol no fue inferior a meropenem con respecto a tasas de curación clínica al momento de la visita PDC en la población **MITT**. En la Tabla 5 se muestran las tasas de curación clínica en la visita PDC por población **MITT y EM**. En la Tabla 6 se presentan las tasas de curación clínica en la visita PDC por patógeno en la población **MITT**.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

Tabla 5: Tasa de curación clínica en un estudio de fase 3 de infecciones intraabdominales complicadas

Población de análisis	ZERBAXA más metronidazol* n/N (%)	Meropenem* n/N (%)	Diferencia de tratamiento (IC 99%)
Población EC	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)
Población MITT	323/389 (83)	364/417 (87,3)	-4,3 (-9,2, 0,7)
Población EM	259/275 (94,2)	304/321 (94,7)	-0,5 (-4,5, 3,2)

*ZERBAXA 1,5 g IV cada 8 horas + metronidazol 500 mg IV cada 8 horas

* 1 g IV cada 8 horas

†El IC 99% fue calculado utilizando el método de Newcombe con pesos mínimos de riesgo

Tabla 6: Tasas de curación clínica por patógeno en un estudio de fase 3 de infecciones intraabdominales complicadas (Población MITT)

<u>Organism Group Pathogen</u>	<u>ZERBAXA plus metronidazole n/N (%)</u>	<u>Meropenem n/N (%)</u>
<u>Aerobic Gram-negative</u>		
<u>Escherichia coli</u>	<u>216/255 (84,7)</u>	<u>238/270 (88,1)</u>
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	<u>31/41 (75,6)</u>	<u>27/35 (77,1)</u>
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	<u>30/38 (79)</u>	<u>30/34 (88,2)</u>
<u>Enterobacter cloacae</u>	<u>21/26 (80,8)</u>	<u>24/25 (96)</u>
<u>Klebsiella oxytoca</u>	<u>14/16 (87,5)</u>	<u>24/25 (96)</u>
<u>Proteus mirabilis</u>	<u>11/12 (91,7)</u>	<u>9/10 (90)</u>
<u>Aerobic Gram-positive</u>		
<u>Streptococcus anginosus</u>	<u>26/36 (72,2)</u>	<u>24/27 (88,9)</u>
<u>Streptococcus constellatus</u>	<u>18/24 (75)</u>	<u>20/25 (80)</u>
<u>Streptococcus salivarius</u>	<u>9/11 (81,8)</u>	<u>9/11 (81,8)</u>
<u>Anaerobic Gram-negative</u>		
<u>Bacteroides fragilis</u>	<u>42/47 (89,4)</u>	<u>59/64 (92,2)</u>
<u>Bacteroides ovatus</u>	<u>38/45 (84,4)</u>	<u>44/46 (95,7)</u>
<u>Bacteroides thetaiotaomicron</u>	<u>21/25 (84)</u>	<u>40/46 (87)</u>
<u>Bacteroides vulgatus</u>	<u>12/15 (80)</u>	<u>24/26 (92,3)</u>

En un subgrupo de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* de ambos grupos del estudio de fase 3 en infecciones intraabdominales complicadas que cumplían con los criterios preespecificados de sensibilidad a betalactámicos, las pruebas genotípicas identificaron ciertos grupos ESBL (por ej., TEM, SHV, CTX-M, OXA) en 53/601 (9%). Las tasas de curación en este subgrupo fueron similares a los resultados generales del estudio. Las pruebas de sensibilidad in vitro mostraron que algunas de esas cepas eran sensibles a ZERBAXA (**MIC < 2mcg/mL**), mientras que otros no eran sensibles (**MIC > 2mcg/mL**). Cepas de genotipos específicos fueron observadas en pacientes que fueron considerados

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

tanto **como** éxitos **o** como fracasos.

9.2 Infecciones urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis

Un total de 1.068 adultos hospitalizados con infecciones urinarias complicadas (incluyendo pielonefritis) se aleatorizaron y recibieron medicamentos de estudio en un estudio multinacional, doble-ciego, que comparó ZERBAXA (1,5 g IV cada 8 horas) con levofloxacino (750 mg IV una vez al día) por 7 días de tratamiento. El criterio de valoración de eficacia principal se definió como la erradicación microbiológica (todos los uropatógenos encontrados en el inicio $\geq 10^5$ fueron reducidos a $< 10^{3.4}$ CFU/mL) en la visita de prueba de curación (PDC) 7 (± 2) días después de la última dosis del medicamento del estudio. **El criterio de valoración principal de eficacia clave fue la erradicación microbiológica en la visita PDC en la Población de intención de tratar modificada microbiológicamente (mMITT), la cual incluyó todos los pacientes que recibieron el medicamento del estudio y que tuvieron al menos 1 uropatógeno al inicio. El criterio de valoración de eficacia secundario clave** fue la población Evaluable microbiológicamente (EM), la cual incluyó los pacientes adherentes al protocolo con intención de tratar modificada microbiológicamente (mMITT) con un cultivo de orina en la visita PDC.

La población mMITT consistió en 800 pacientes con infecciones urinarias complicadas, incluyendo 565 (82%) con pielonefritis. La mediana de edad fue de 50,5 años y 74% fueron mujeres. Se identificó bacteremia concomitante al inicio en 62 (7,8%) de los pacientes.

La población EM consistió de 693 pacientes con infección urinaria complicada, incluyendo 567 (82%) con pielonefritis. La mediana de la edad fue 50 años y el 73% fueron mujeres. Se identificó bacteremia concomitante al inicio en 50 (7,2%) de los pacientes.

Zerbaxa demostró eficacia con respecto a las tasas de erradicación microbiológica y curación clínica al momento de la visita PDC en ambas poblaciones (Tabla 7). Las tasas de erradicación microbiológica y de curación clínica al momento de la visita PDC por patógenos en la población mMITT están presentadas en la tabla 8.

Table 7: Tasas de erradicación microbiológica y Tasas de curación clínica en un estudio de fase 3 de infecciones urinarias complicadas.

<u>Población de análisis</u>	<u>ZERBAXA*</u> <u>n/N (%)</u>	<u>Levofloxacino†</u> <u>n/N (%)</u>	<u>Diferencia de</u> <u>tratamiento (95% CI)‡</u>
<u>mMITT</u>	<u>306/398 (76.9)</u>	<u>275/402 (68.4)</u>	<u>8.5 (2.3, 14.6)</u>
<u>Patógenos con</u> <u>resistencia a</u> <u>Levofloxacino basal</u>	<u>60/100 (60)</u>	<u>44/112 (39.3)</u>	
<u>No hay patógenos con</u> <u>resistencia a</u> <u>levofloxacino basal.</u>	<u>246/298 (82.6)</u>	<u>231/290 (79.7)</u>	
<u>ME</u>	<u>284/341 (83.3)</u>	<u>266/353 (75.4)</u>	<u>8.0 (2.0, 14.0)</u>

* Zerbaxa 1,5 g IV cada 8 horas

† 750 mg IV una vez al día

‡ El IC 95% se basa en el método estratificado de Newcombe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

Table 8: Tasas de erradicación microbiológica y Tasas de curación clínica en un estudio de fase 3 de infecciones urinarias complicadas, en subgrupos definidos por los patógenos basales (mMITT).

Patógeno	ZERBAXA n/N (%)	Levofloxacino 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)

Tabla 7: Tasas de erradicación microbiológica en un estudio de fase 3 de infecciones urinarias complicadas.

Población de análisis	ZERBAXA* n/N (%)	Levofloxacino† n/N (%)	Diferencia de tratamiento (CI 99%)‡
EM	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)

* Zerbaxa 1,5 g IV cada 8 horas

† 750 mg IV una vez al día

‡ El IC 99% se basa en el método estratificado de Newcombe

En la población mMITT, la tasa de cura en pacientes tratados con ZERBAXA y bacteremia concomitante desde el inicio fue de 23/29 (79,3%).

Aunque se observó una diferencia estadísticamente significativa de ZERBAXA en comparación con levofloxacina con respecto al criterio de valoración primario, probablemente fue atribuible a los 212/800 (26,5%) pacientes con organismos basales no susceptibles a la levofloxacina. Entre los pacientes infectados con un organismo sensible a la levofloxacina al inicio del estudio, las tasas de respuesta fueron similares (Tabla 11).

En un subgrupo de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* de ambos grupos del estudio de fase 3 en infecciones urinarias complicadas que cumplían con los criterios preespecificados de sensibilidad a betalactámicos, las pruebas genotípicas identificaron ciertos grupos ESBL (por ej., 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 sensibilidad *in vitro* mostraron que algunas de esas cepas eran sensibles a ZERBAXA (**MIC ≤ 2 mcg/mL**), mientras que otras no eran sensibles (**MIC >2 mcg/mL**). Cepas de genotipos específicos fueron observados en pacientes que fueron considerados de ser tanto **como** éxitos **o** como fracasos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 Clase terapéutica

Ceftolozano-tazobactam es un betalactámico e inhibidor de beta-lactamasa.

10.2 Mecanismo de acción

ZERBAXA es un fármaco antibacteriano.

Microbiología

Mecanismo de acción

Ceftolozano pertenece a la clase cefalosporina de antimicrobianos. Ceftolozano ejerce su actividad bactericida a través de la unión a importantes proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y posterior muerte celular. Ceftolozano es un inhibidor de PBPs de *P. aeruginosa* (por ej., PBP1b, PBP1c y PBP3) y *E. coli* (por ej., PBP3).

Tazobactam es un betalactámico estructuralmente relacionado a penicilina. Es un inhibidor irreversible de algunas beta lactamasas (ej: ciertas penicilinasas y cefalosporinasas). Y puede unirse covalentemente a algunas beta-lactamasas bacterianas mediadas por un cromosoma y un plásmido de muchas beta-lactamasas de clase molecular A, incluyendo las enzimas CTX M, SHV y TEM [ver Resistencia].

ZERBAXA demostró actividad *in vitro* contra *Enterobacteriaceae* en presencia de algunas beta-lactamasas de espectro amplio (ESBLs) y otras beta-lactamasas de los siguientes grupos: TEM, SHV, CTX- M y OXA. ZERBAXA no es activo contra bacteria que producen serina carbapenemasas (*K. pneumoniae carbapenemasa (KPC)*) y metalo-beta-lactamasas. También demostró actividad *in vitro* contra cepas de *P. aeruginosa* analizadas que tenían AmpC cromosómico, pérdida de las porinas de la membrana externa (OprD) o regulación por incremento de las bombas de eflujo (MexXY, MexAB).

Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana a ceftolozano y tazobactam incluyen:

- Producción de beta-lactamasas que pueden hidrolizar al ceftolozano y que no son inhibidas por tazobactam (ver a continuación)
- Modificación de las PBPs
- Incremento regulación bombas de eflujo
- Muestras clínicas aisladas pueden producir múltiples beta-lactamasas, que expresan niveles de variación de beta-lactamasas, o tener variaciones en la secuencia de aminoácidos, y otros mecanismos de resistencia que no han sido identificados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

Tazobactam no inhibe todas las enzimas de clase A.

Además, tazobactam no inhibe los siguientes tipos de beta-lactamasa:

- Carbapenemasas que contienen serina (por ej., *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas [KPCs])
- Metallo- beta-lactamasas (por ej., New Delhi metalo-beta-lactamasa [NDM])
- Beta-lactamasas Ambler clase D (OXA-carbapenemasas)

La información del cultivo y sensibilidad y la epidemiología local deben considerarse para seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano.

Resistencia cruzada

Las cepas resistentes a otras cefalosporinas pueden ser sensibles a ceftolozano y tazobactam, aunque puede ocurrir resistencia cruzada.

Interacción con otros antimicrobianos

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

Listado de microorganismos

ZERBAXA ha demostrado ser activo contra las siguientes bacterias, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas [ver Indicaciones y Uso (1)].

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

Anaerobic bacteria

Bacteroides fragilis

Infecciones urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis

Bacterias Gram-negativas

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos, aunque los estudios *in vitro* sugieren que serían sensibles a ZERBAXA en ausencia de mecanismos de resistencia adquirida.

Al menos el 90% de los siguientes microorganismos exhiben una concentración inhibitoria mínima (MIC) in vitro menor o igual a 2 mcg / ml para ceftolozano / tazobactam. La seguridad y eficacia de ZERBAXA en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estas bacterias no se han establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias Gram-negativas

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Pantoea agglomerans

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Serratia liquefaciens

Serratia marcescens

Bacterias Gram-positivas

Streptococcus agalactiae

Streptococcus intermedius

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumoniae

Bacterias anaeróbicas:

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

OPCIÓN A: Basada en los valores críticos CLSI**Tabla 9-A: Criterios interpretativos de sensibilidad para ceftolozano/tazobactam**

Patógeno	Concentraciones inhibitorias mínimas (mcg/mL)			Diámetro de la zona de difusión en disco (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2/4	4/4	≥8/4	---	---	---
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤4/4	8/4	≥16/4	≥21	17-20	≤16
<i>Streptococcus</i> spp. Grupo Viridans	≤8/4	16/4	≥32/4	---	---	---
<u>B. fragilis</u>	<u>≤8/4</u>	<u>16/4</u>	<u>≥32/4</u>	---	---	---

S = sensible, I = intermedio, R = resistente

Un informe de “Sensible” indica que es probable que el antimicrobiano inhiba el desarrollo del patógeno si el fármaco antimicrobiano alcanza la concentración que normalmente se logra en el sitio de la infección. Un informe de “Intermedio” indica que el resultado debe considerarse equívoco, y si el microorganismo no es completamente sensible a los fármacos alternativos clínicamente viables, la prueba debe repetirse. Esta categoría implica posible aplicación clínica en los sitios del organismo donde el fármaco se concentra en forma fisiológica. Esta categoría también proporciona una zona de seguridad que impide que pequeños factores técnicos no controlados causen discrepancias importantes en la interpretación. Un informe de “Resistente” indica que es improbable que el antimicrobiano inhiba el desarrollo del patógeno si el fármaco antimicrobiano alcanza la concentración que normalmente se logra en el sitio de la infección; debe seleccionarse otro tratamiento.

Control de calidad

Los procedimientos estandarizados de las pruebas de sensibilidad requieren el uso de controles de laboratorio para monitorear y garantizar la exactitud y precisión de los suministros y reactivos utilizados en el ensayo y de las técnicas de los individuos que realizan la prueba. El polvo estándar de ceftolozano y tazobactam debe proporcionar el siguiente rango de valores de concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) presentados en la Tabla 9-B. Para la técnica de difusión que utiliza el disco con 30 mcg de cetolozano / 10

Organismo de control de calidad	Concentraciones inhibitorias mínimas (mcg/mL) (ceftolozano/tazobactam)	Diámetros de la zona de difusión en disco (mm)
---------------------------------	--	--

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

<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
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,25/4-1/4	21-29

ATCC = Recolección Americana de Cultivos Tipo

* Guardar caldo de cultivo de *E. coli* ATCC 35218 y *K. pneumoniae* ATCC 700603 a -60°C o por debajo y preparar los caldos de cultivo de trabajo en forma semanal.

† Esta cepa puede perder su plásmido y desarrollar sensibilidad a agentes antimicrobianos beta-lactámicos después de transferencias repetidas al medio de cultivo. Reducir al mínimo mediante la eliminación de nuevos cultivos desde el almacenaje al menos mensualmente o cuando la cepa comienza a mostrar un aumento de los diámetros de la zona para ampicilina, piperacilina o ticarcilina.

mcg de tazobactam, deben alcanzarse los criterios que se presentan en la Tabla 9-B.

Tabla 9-B: Rangos de control de calidad aceptable de las pruebas de sensibilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

10.3 Farmacodinamia

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

Para tazobactam, el índice PD asociado con eficacia se determinó como el porcentaje del intervalo de dosis durante el cual la concentración plasmática de tazobactam sobrepasa el valor umbral (%T>umbral). La concentración umbral requerida es dependiente del organismo y de la cantidad y tipo de β -lactamasa producida.

Los análisis de exposición-respuesta en estudios de fase 2 apoyan la dosis recomendada de ZERBAXA.

Electrofisiología cardiaca

En un estudio del QTc detallado, cruzado, aleatorizado, controlado con placebo y control positivo, se les administró a 51 sujetos una dosis terapéutica única de ZERBAXA 1,5 gramos (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) y una dosis supraterapéutica de ZERBAXA 4,5 gramos (ceftolozano 3 g y tazobactam 1,5 g). No se detectaron efectos significativos de ZERBAXA en la frecuencia cardiaca, morfología del electrocardiograma, PR, QRS ni en el intervalo QT. Por tanto, ZERBAXA no afecta la repolarización cardiaca.

10.4 Farmacocinética

Introducción general

En la Tabla 10 se resumen las medias de los parámetros farmacocinéticos de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) en adultos sanos con función renal normal después de perfusiones intravenosas únicas y múltiples de 1 hora de ZERBAXA 1,5 gramos (ceftolozano 1g y tazobactam 0,5 g) administradas cada 8 horas. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares en la administración de dosis única y múltiple.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios (%CV) de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) después de perfusiones 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 PK	ZERBAXA 1.5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0.5 g) cada 8 horas			
	Ceftolozano		Tazobactam	
	Día 1 (n=9)*	Día10 (n=10)	Día 1 (n=9)*	Día 10 (n=10)
C _{max} (mcg/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 (mcg•h/mL) [‡]	172 (14)	182 (15)	24,4 (18)	25 (15)
t* (h)	2,77 (30)	3,12 (22)	0,91 (26) [§]	1,03 (19)

*N = 9, un sujeto atípico excluido de la estadística descriptiva

[†]Mediana (mínimo, máximo) presentada

[‡] AUC del día 1 = AUC_{last} y AUC del día 10 = AUC en estado de equilibrio (AUC_{T,ss}). LA AUC diaria en estado de equilibrio se calcula multiplicando los valores de AUC del día 10 por tres (por ej., 546 mcg•h/mL para ceftolozano y 75 mcg•h/mL para tazobactam)

[§] N = 8, un sujeto excluido de la estadística descriptiva dado que el perfil de concentración-tiempo no mostró una fase terminal log-lineal y t_{1/2} no se pudo calcular.

La C_{max} y AUC de ceftolozano y tazobactam aumenta en proporción a la dosis. Los niveles plasmáticos de ceftolozano y tazobactam no aumentan en forma apreciable luego de múltiples perfusiones intravenosas de ZERBAXA de hasta 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) administradas cada 8 horas por 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 30%, respectivamente. El volumen de distribución medio (%CV) en estado de equilibrio de ZERBAXA en hombres adultos sanos (n=51) luego de una dosis intravenosa única de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) fue 13,5 L (21%) y 18,2 L (25%) para ceftolozano y tazobactam, respectivamente, similar al volumen del líquido extracelular.

Metabolismo

Ceftolozano es eliminado principalmente en la orina como fármaco madre no modificado y por lo tanto no parece ser metabolizado en un 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. Luego de la administración de una dosis única de 1g /0,5 g de ceftolozano/tazobactam a hombres adultos sanos, más del 95% de la ceftolozano fue excretado en la orina como sustancia madre no modificada. Más del 80% del tazobactam fue excretado como

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

compuesto madre y 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 velocidad de filtración glomerular de la fracción no unida, sugiriendo que ceftolozano es eliminado por el riñón a través de filtración glomerular.

La vida media de eliminación terminal media de ceftolozano y tazobactam en adultos sanos con función renal normal es de 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 AUC media geométrica normalizada por la dosis de ceftolozano aumentó hasta 1,26 veces, 2,5 veces y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación a sujetos sanos con función renal normal. La respectiva AUC media geométrica normalizada por la dosis de tazobactam aumentó aproximadamente hasta 1,3 veces, 2 veces y 4 veces. Para mantener exposiciones sistémicas similares a aquellas con función renal normal, se requiere ajuste de dosis [ver Posología y administración (2.2)].

En sujetos con enfermedad renal en etapa terminal en hemodiálisis, aproximadamente dos tercios de la dosis administrada de ceftolozano/tazobactam es eliminada por hemodiálisis. La dosis recomendada en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal en hemodiálisis es una dosis de carga única de 750 mg de ZERBAXA (ceftolozano 500 mg y tazobactam 250 mg), seguido por una dosis de mantenimiento de 150 mg de ZERBAXA (ceftolozano 100 mg y tazobactam 50 mg) cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento. Con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada inmediatamente después de finalizar la diálisis [ver Posología y administración (2.2)].

Insuficiencia hepática

Dado que ceftolozano/tazobactam no experimentan metabolismo hepático, no se espera que se altere la depuración sistémica de ceftolozano/tazobactam por insuficiencia hepática. No se recomienda ajuste de dosis de ZERBAXA en sujetos con insuficiencia hepática [ver Posología y administración (2.3)]

Sujetos de edad avanzada

En un análisis de farmacocinética poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observó ninguna tendencia relevante en la AUC con respecto a la edad. No se recomienda ajuste de dosis de ZERBAXA basado solo en la edad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

Pacientes pediátricos

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

Género

En un análisis farmacocinético poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la AUC de ceftolozano (116 hombres comparados con 70 mujeres) y tazobactam (80 hombres comparados con 50 mujeres). No se recomienda ajuste de dosis basado en el género.

Raza

En un análisis farmacocinético poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la AUC de ceftolozano/tazobactam en caucasianos (n = 156) comparados a todas las otras razas combinadas (n = 30). No se recomienda ajuste de dosis basado en la raza.

10.5 Estudios de interacciones medicamentosas

Ver Interacciones medicamentosas y otras formas de interacciones (5).

11. TOXICOLOGÍA ANIMAL

11.1 Carcinogenicidad

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

11.2 Mutagénesis

Zerbaxa no fue genotóxico *in vivo*. ZERBAXA fue negativo para genotoxicidad en un ensayo de linfoma en ratón *in vitro* y en un ensayo de micronúcleo de médula ósea en rata *in vivo*. En un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hamster chino, ZERBAXA fue positivo para aberraciones estructurales, pero solo a concentraciones altamente tóxicas.

Ceftolozano fue negativo para genotoxicidad en un ensayo de mutagenicidad microbiana (Ames) *in vitro*, un ensayo de aberración cromosómica en fibroblastos de pulmón de hamster chino *in vitro*, un ensayo de linfoma en ratón *in vitro*, un ensayo de micronúcleo en ratón *in vivo* y un ensayo de síntesis de ADN no programada (UDS) *in vivo*.

Tazobactam fue negativo para genotoxicidad en un ensayo de mutagenicidad microbiana (Ames) *in vitro*, un ensayo de aberración cromosómica en células de pulmón de hamster

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

chino *in vitro*, un ensayo de mutación puntual en mamíferos (HPRT de células de ovario de hamster chino), un ensayo de aberración cromosómica en ratas *in vivo*, un ensayo de micronúcleo de médula ósea en ratón *in vivo* y un ensayo UDS. Tazobactam fue positivo para genotoxicidad en un ensayo de linfoma en ratón *in vitro* a ≥ 3.000 mcg/mL.

11.3 Reproducción

Ceftolozano no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad en ratas machos o hembras a dosis intravenosas de hasta 1000 mg/kg/día. Los valores de la exposición plasmática media (AUC) a esta dosis es aproximadamente 3 veces el valor medio de exposición diaria de ceftolozano en adultos sanos a la dosis clínica de 1 gramo tres veces al día.

En un estudio de fertilidad en ratas con tazobactam intraperitoneal dos veces al día, los parámetros de fertilidad de machos y hembras no se alteraron con dosis menores o iguales a 640 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la dosis clínica diaria recomendada basado en la comparación de superficie corporal).

11.4 Desarrollo

Ver Embarazo (6.1).

12. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

12.1 Nombre del fármaco

ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam)

12.2 Forma farmacéutica

Zerbaxa 1,5 g (ceftolozano y tazobactam) para inyección es suministrado como un polvo estéril blanco a amarillo para reconstitución en frascos de dosis única; cada frasco ampolla contiene ceftolozano 1g (equivalente a 1,147 g de sulfato de ceftolozano) y tazobactam 0,5 g (equivalente a 0,537 g de tazobactam sódico)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 mg

12.3 Composición

Ingredientes activos: Ceftolozano y Tazobactam.

Ingredientes inactivos (Listado de excipientes): De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.

12.4 Almacenamiento

Los frascos ampolla de ZERBAXA deben guardarse refrigerados entre ~~2 a 8°C~~ **(De acuerdo a lo autorizado en el Registro Sanitario)** y protegidos de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución o dilución del fármaco [ver Posología y administración (2.1)].

12.5 Incompatibilidades

La compatibilidad de ZERBAXA con otros fármacos no se ha establecido. ZERBAXA no debe mezclarse con otros fármacos ni ser agregado físicamente a soluciones que contienen otros fármacos.