

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZERBAXA® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 g
Ceftolozano/Tazobactam

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 demostrado por antibiograma:

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 bacteriemia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador

ZERBAXA está indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilador (VAP, por sus siglas en inglés, *ventilator-associated pneumonia*), causada por los siguientes microorganismos Gram-negativos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

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 de dosificación recomendado de ZERBAXA es de 1,5 gramos (g) (1 g de ceftolozano y 0,5 g de tazobactam) inyectable, para cIAI y cUTI y de 3 g (2 g de ceftolozano

y 1 g de tazobactam) para neumonía nosocomial, administrados cada 8 horas por infusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años de edad o mayores y con una depuración de creatinina (CrCL, por las siglas en inglés para creatinine clearance) mayor de 50 mL/min. La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad, el sitio de infección y la mejoría clínica y bacteriológica del paciente como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Posología de ZERBAXA 1,5 g por infección en pacientes con depuración de creatinina mayor a 50 mL/min

Infeción	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
Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador	3 g de ZERBAXA (2 g ceftolozano / 1 g tazobactam)	Cada 8 horas	1	8-14 días

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

Preparación de las soluciones

Cada vial es de un solo uso únicamente.

ZERBAXA no contiene un preservante bacteriostático. Se debe seguir una técnica aséptica para preparar la solución para perfusión. La concentración resultante es aproximadamente de 132 mg/mL (88 mg/mL de ceftolozano y 44 mg/mL de tazobactam).

Preparación de las dosis:

Agregar a cada frasco ampolla de ZERBAXA, 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 por frasco ampolla 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 de el(los) frasco(s) ampolla reconstituido
3 g (2 g y 1 g)	Dos frascos ampolla de 11,4 mL cada uno (contenido completo de dos frascos ampolla)
2,25 g (1,5 g y 0,75 g)	11,4 mL de un frasco ampolla (contenido completo) y 5,7 mL de un segundo frasco ampolla
1,5 g (1 g y 0,5 g)	11,4 mL (contenido completo de un frasco ampolla)
750 mg (500 mg y 250 mg)	5,7 mL
450 mg (300 mg y 150 mg)	3,5 mL
375 mg (250 mg y 125 mg)	2,9 mL
150 mg (100 mg y 50 mg)	1,2 mL

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 a diluirla en una bolsa de perfusión adecuada.

Luego de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% bajo condiciones asépticas controladas y validadas, ZERBAXA 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: Regímenes recomendados de dosificación de ZERBAXA en pacientes con insuficiencia renal

Depuración de creatinina estimada (mL/min)*	Infecciones intra-abdominales complicadas e Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis†	Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador †
30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas	1,5 g (1 g y 0,5 g) por vía intravenosa cada 8 horas
15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) por vía intravenosa cada 8 horas	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
Enfermedad renal en 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)	Una dosis de carga única de 2,25 g (1,5 g y 0,75 g) seguida por una dosis de mantenimiento de 450 mg (300 mg y 150 mg) administrada cada 8 horas el resto del periodo de tratamiento (los días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto posible después de terminar 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).

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, por sus siglas en inglés) 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)].

C. difficile produce las toxinas A y B con la que se 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 han 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 instruir 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.

Ceftolozano/tazobactam no es activo frente a bacterias que producen enzimas betalactamasa que no son inhibidas por tazobactam.

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%.

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 embriofetal 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 3,5 (ratones) y 2 (ratas) veces la exposición media humana diaria de ceftolozano en adultos a la dosis más alta recomendada en humanos de 2 gramos cada 8 horas. 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 menor que el valor del AUC plasmática de ceftolozano a la dosis más alta recomendada en humanos de 2 gramos cada 8 horas.

En un estudio embriofetal en ratas, tazobactam administrado por vía intravenosa a dosis de hasta 3.000 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis más alta recomendada en humanos de 1 gramo cada 8 horas 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 4 veces la dosis más alta recomendada en humanos de 1 gramo cada 8 horas 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, una dosis menor que la dosis más alta recomendada en humanos de 1 gramo cada 8 horas, en base a una comparación del área de superficie corporal

6.2 Madres en lactancia

Se desconoce si ceftolozano y tazobactam son excretados en la leche humana. No se puede excluir el riesgo a recién nacidos/lactantes. 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 Lactancia

No se han estudiado los efectos de ceftolozano y tazobactam sobre la fertilidad en humanos. Los estudios de fertilidad en ratas no demostraron ningún efecto sobre la fertilidad y apareamiento tras la administración intraperitoneal de tazobactam o la administración intravenosa de ceftolozano.

6.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZERBAXA en niños y adolescentes

menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

6.5 Uso geriátrico

En un análisis de farmacocinética poblacional de ceftolozano y tazobactam, no se observaron diferencias clínicamente relevantes 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)].

7. REACCIONES ADVERSAS

7.1 Experiencia en estudios clínicos

Infecciones Intra-abdominales Complicadas e Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis

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 ZERBAXA (1,5 g cada 8 horas, ajustado en base a la función renal cuando era apropiado) y 1.032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacino 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. La tabla 4 describe las reacciones adversas que ocurrieron en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en estudios clínicos fase 3 en cIAI y cUTI.

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

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)

*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 ZERBAXA y en 1,9% (20/1.032) de los pacientes que recibieron fármacos comparadores.

Reacciones adversas menos frecuentes en estudios clínicos fase 3 de cIAI y cUTI

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

Trastornos cardíacos: 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 fosfatasas alcalinas séricas, 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

Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador

ZERBAXA fue evaluado en un estudio clínico fase 3 controlado con comparador de neumonía nosocomial, el cual incluyó un total de 361 pacientes tratados con ZERBAXA (3 g cada 8 horas, ajustado en base a la función renal cuando 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 de 44% de los sujetos tenían 65 años de edad o más. La mayoría de los pacientes (71%) incluidos en el estudio fueron varones. Todos los sujetos fueron ventilados mecánicamente 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 5 describe las reacciones adversas que ocurrieron en 2% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en un estudio clínico fase 3 en neumonía nosocomial.

Tabla 5: Reacciones Adversas que ocurrieron en 2% o más de pacientes que recibieron ZERBAXA en un estudio clínico fase 3 de Neumonía Nosocomial por clase de sistema orgánico y término preferido

Término Preferido	Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador	
	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)
Investigaciones		
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 para emparejar la función renal cuando fuera apropiado.

Ocurrió discontinuación del tratamiento debida a eventos adversos relacionados con el tratamiento en 1,1% (4/361) de los pacientes que recibieron ZERBAXA y en 1,4% (5/359) de los pacientes que recibieron meropenem.

Reacciones adversas menos comunes en un estudio clínico fase 3 de Neumonía Nosocomial

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*

Investigaciones: 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

Pruebas de Laboratorio

Puede ocurrir el desarrollo de una prueba directa de Coombs positiva durante el tratamiento con ZERBAXA. 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 cUTI y cIAI. 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 neumonía nosocomial. En estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una prueba directa de Coombs positiva en ningún grupo de tratamiento.

8. SOBREDOSIS

No hay experiencia de sobredosis con Zerbaxa. La dosis individual más alta de Zerbaxa utilizada en ensayos clínicos de 3 g/1,5 g de ceftolozano/tazobactam administrada a voluntarios sanos.

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 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.

ZERBAXA más metronidazol no fue inferior a meropenem con respecto a tasas de curación clínica al momento de la visita PDC en la población EC. En la Tabla 6 se muestran las tasas de curación clínica en la visita PDC por población de pacientes. En la Tabla 7 se presentan las tasas de curación clínica en la visita PDC por patógeno en la población Evaluable microbiológicamente (EM). La EM incluyó todos los pacientes adherentes al protocolo con al menos 1 patógeno intraabdominal inicial independientemente de la sensibilidad al medicamento del estudio.

Tabla 6: 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)

*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 7: Tasas de curación clínica por patógeno en un estudio de fase 3 de infecciones intraabdominales complicadas (Población EM)

Grupo de organismo Patógeno	ZERBAXA más metronidazol n/N (%)	Meropenem n/N (%)
Aeróbico Gram-negativo	238/252 (94,4)	273/291 (93,8)
<i>Escherichia coli</i>	197/208 (94,7)	216/231 (93,5)
<i>Escherichia coli</i> (que produce ESBL)	14/14 (100)	18/20 (90)
<i>Escherichia coli</i> (que produce CTX-M-14/15 ESBL)	9/9 (100)	7/9 (77,8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28/30 (93,3)	22/25 (88)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (que produce ESBL)	7/8 (87,5)	3/4 (75)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (que produce CTX-M-15 ESBL)	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)
Aeróbico Gram-positivo	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)
Anaeróbico Gram-negativo	104/109 (95,4)	132/137 (96,4)
<i>Bacteroides fragilis</i>	39/41 (95,1)	56/57 (98,2)

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, mientras que otros no eran sensibles. Cepas de genotipos específicos fueron observadas en pacientes que fueron considerados de ser tanto éxitos 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 $< 10^3$ CFU/mL) en la visita de prueba de curación (PDC) 7 (± 2) días después de la última dosis del medicamento del estudio). La población principal de análisis de eficacia 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. El criterio de valoración de eficacia secundario clave fue la erradicación microbiológica en la visita PDC en la población mMITT, la cual incluyó todos los pacientes que recibieron el medicamento del estudio y que tuvieron al menos 1 uropatógeno al inicio.

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 bacteriemia concomitante al inicio en 50 (7,2%) de los pacientes.

ZERBAXA fue superior a levofloxacino con respecto a las tasas de erradicación microbiológica en la visita PDC en ambas poblaciones EM y mMITT (Tabla 8).

En la Tabla 9 se presentan las tasas de erradicación microbiológica en la visita PDC por patógeno en la población EM.

Tabla 8: 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)

* 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

Tabla 9: Tasa de erradicación microbiológica por patógeno en un estudio de fase 3 de infecciones urinarias complicadas (Población EM)

Grupo de organismos patógeno	ZERBAXA n/N (%)	Levofloxacino n/N (%)
Aeróbico Gram-negativo	282/322 (87,6)	255/340 (75)
<i>Escherichia coli</i>	232/261 (88,9)	219/284 (77,1)
<i>Escherichia coli</i> (que produce ESB)	26/36 (72,2)	17/36 (47,2)
<i>Escherichia coli</i> (que produce CTX-M-14/15 ESBL)	19/27 (70,4)	13/25 (52)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/25 (84)	14/23 (60,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (que produce ESBL)	7/10 (70)	2/7 (28,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (que produce CTX-M-15 ESBL)	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 patógenos resistentes a levofloxacino en el inicio, ZERBAXA fue superior a levofloxacino con respecto a tasas de erradicación microbiológica en la población EM, 58/59 (65,2%) en el grupo de tratamiento ZERBAXA y 42/99 (42,4%) en el grupo de tratamiento levofloxacino (IC 95%: 22,7 [8,47, 35,73]).

En la población EM, la tasa de erradicación microbiológica en pacientes con bacteriemia

concurrente fue 21/24 (87,5%) con ZERBAXA y 20/26 (76,9%) con levofloxacin.

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, mientras que otras no eran sensibles. Cepas de genotipos específicos fueron observados en pacientes que fueron considerados de ser tanto éxitos como fracasos.

9.3 Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador

Un total de 726 pacientes adultos hospitalizados con neumonía asociada a ventilador (incluyendo neumonía adquirida en el hospital y neumonía asociada a ventilador) se incluyeron en un estudio multinacional, 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.

El punto final primario de eficacia fue mortalidad por cualquier causa el Día 28. La respuesta clínica, definida como resolución completa o mejoría importante en signos y síntomas de la infección índice en la visita de prueba-de-curación (TOC), la cual ocurrió 7 a 14 días después del final del tratamiento fue un punto final clave secundario pre-especificado. La población de análisis tanto para el punto final primario como secundario fue la población con intención de tratamiento (ITT), la cual 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 de o igual a 65 años de edad, con 22% de la población mayor de o igual a 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran blancos (83%), varones (71%) y eran de Europa del Este (64%). La mediana de la puntuación APACHE II fue 17 y 33% de los sujetos tenía una puntuación APACHE II basal mayor de o igual a 20. Todos los sujetos estaban con ventilación mecánica y 519 (71%) tenían VAP. En el momento de la aleatorización, la mayoría de los sujetos habían estado hospitalizados más de o igual a 5 días (77%), con ventilación durante más de o igual a 5 días (49%) y en una UCI (92%). Aproximadamente 36% de los pacientes tenía insuficiencia renal en la línea de base y 14% tenían insuficiencia moderada o grave (CrCL menor de 50 mL/min). Aproximadamente 13% de los sujetos había fracasado a tratamiento antibiótico previo para neumonía nosocomial y estaba presente bacteremia en la línea de base 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 en relación al punto final primario de mortalidad por cualquier causa al Día 28 y el punto final clave secundario de tasas de curación clínica en la visita de TOC (Tabla 10).

Tabla 10: Mortalidad por cualquier causa en el Día 28 y tasas de curación clínica en la TOC de un estudio fase 3 de Neumonía Nosocomial (Población ITT)

Punto final	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)	Diferencia del Tratamiento (IC del 95%) [‡]
Mortalidad por cualquier causa, Día 28	87/362 (24,0)	92/364 (25,3)	1,1 (-5,13, 7,39)
VAP	63/263 (24,0)	52/256 (20,3)	-3,6 (-10,74, 3,52)
HAP con Ventilación	24/99 (24,2)	40/108 (37,0)	12,8 (0,18, 24,75)
Curación Clínica en la Visita de TOC	197/362 (54,4)	194/364 (53,3)	1,1 (-6,17, 8,29)
VAP	147/263 (55,9)	146/256 (57,0)	-1,1 (-9,59, 7,35)
HAP con Ventilación	50/99 (50,5)	48/108 (44,4)	6,1 (-7,44, 19,27)

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

En la población ITT, las tasas de mortalidad por cualquier causa al Día 28 en pacientes con hiperdepuración renal a nivel basal (CrCL mayor de o igual a 150 mg/mL) fueron 10/67 (14,9%) para ZERBAXA y 7/64 (10,9%) para meropenem; las tasas de curación clínica fueron 40/67 (59,7%) y 39/64 (60,9%), respectivamente. En los pacientes que fracasaron a tratamiento antibiótico previo para neumonía nosocomial, las tasas de mortalidad por cualquier causa al Día 28 fueron 12/53 (22,6%) para ZERBAXA y 18/40 (45%) para meropenem; las tasas de curación clínica fueron 26/53 (49,1%) y 15/40 (37,5%), respectivamente. En pacientes con bacteremia en la línea de base, las tasas de mortalidad por cualquier causa al Día 28 fueron 23/64 (35,9%) para ZERBAXA y 13/41 (31,7%) para meropenem; las tasas de curación clínica fueron 30/64 (46,9%) y 15/41 (36,6%), respectivamente.

Las respuestas clínica y microbiológica por patógeno fueron evaluadas en la población con intención de tratamiento microbiológico (mITT), la cual consistió de todos los sujetos aleatorizados que tenían en la línea de base un patógeno de tracto respiratorio inferior (LRT por las siglas en inglés para *lower respiratory tract*) que era susceptible a al menos uno de los tratamientos de estudio, y en la población microbiológicamente evaluable (ME), la cual incluyó a los pacientes mITT que se adherieron 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 en la línea de base. Entre todas las Enterobacteriaceae, 157 (30,7%) en la mITT y 84 (36,1%) en la ME fueron ESBL-positivas; entre todas las cepas de *K. pneumoniae*, 105 (20,5%) en la mITT y 57 (24,5%) en la ME fueron ESBL-positivas. 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 TOC por patógeno en las poblaciones mITT y ME se presentan en la Tabla 11. En la población mITT las tasas de curación clínica en pacientes con un patógeno Gram-negativo en la línea de base 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 12. En la población mITT, las tasas de respuesta microbiológica en pacientes con un patógeno Gram-negativo en la línea de base 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 11: Tasas de curación clínica por patógeno basal de un estudio fase 3 de Neumonía Nosocomial (poblaciones mITT y ME)

Categoría de Patógeno en la línea de base Patógeno en la línea de base	Población mITT		Población ME	
	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem 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)
ESBL + 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)
ESBL + <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)
ESBL + <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)
ESBL + <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 12: Tasas de respuesta microbiológica por patógeno en la línea de base de un estudio fase 3 de Neumonía Nosocomial (poblaciones mITT y ME)

Categoría de Patógeno en la línea de base Patógeno en la línea de base	Población mITT		Población ME	
	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem n/N (%)	ZERBAXA n/N (%)	Meropenem 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)
ESBL + 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)
ESBL + <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)
ESBL + <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)
ESBL + <i>Proteus mirabilis</i>	7/10 (70,0)	7/11 (63,6)	3/5 (60,0)	5/6 (83,3)
<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 sujeto se alcanzó en 193/264 (73,1%) 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%) de pacientes, respectivamente.

En un subgrupo de cepas de Enterobacteriaceae de ambos brazos del estudio que cumplieron los criterios pre-especificados para susceptibilidad a beta-lactámicos, la tipificación genotípica identificó ciertos grupos de ESBL (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.

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 Clase terapéutica

Ceftolozano-tazobactam es un betalactámico e inhibidor de beta-lactamasa. Código ATC: J01DI54, otras cefalosporinas y penemes.

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 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 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).

En el estudio de vigilancia de 2017 PACTS (PACTS, *Program to Assess Ceftolozane/Tazobactam Susceptibility*; o Programa para Evaluar la Sensibilidad a Ceftolozano/Tazobactam), la susceptibilidad general a ceftolozano/tazobactam de 3,937 cepas de Enterobacteriaceas recolectadas de todas las fuentes de hospitales de EUA fue de 95,6% y contra beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL, por sus siglas en inglés, *extended spectrum beta-lactamase*), las cepas de Enterobacteriaceas no resistentes a carbapenem, el porcentaje de susceptibilidad a ceftolozano/tazobactam fue de 93,5%. La susceptibilidad general a ceftolozano/tazobactam de 910 cepas de *P.aeruginosa* recolectadas de hospitales de EUA fue de 97,7%. Cuando se probó a ceftolozano/tazobactam contra cepas no susceptibles a ceftazidima, meropenem o piperacilina/tazobactam, el porcentaje de susceptibilidad a ceftolozano/tazobactam fue de 87,2%, 91,3% y 89,5% respectivamente.

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

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

Bacterias Anaeróbicas

Bacteroides fragilis

Infecciones urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis

Bacterias Gram-negativas

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador

Bacterias Gram-negativas

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

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.

Bacterias Gram-negativas

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

Bacterias Gram-positivas

Streptococcus agalactiae
Streptococcus intermedius
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumonia

Bacterias anaeróbicas:

Fusobacterium spp.
Prevotella spp.

Basada en los valores críticos CLSI**Tabla 13: 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	≥22	19-21	≤18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤4/4	8/4	≥16/4	≥21	17-20	≤16
<i>Haemophilus influenzae</i> (neumonía nosocomial, incluyendo VAP)†	≤0,5/4	---	---	---	---	---
<i>Streptococcus</i> spp. Grupo Viridans (cIAI y cUTI, incluyendo pielonefritis)*	≤8/4	16/4	≥32/4	---	---	---
<i>Bacteroides fragilis</i> (cIAI y cUTI, incluyendo pielonefritis)*	≤8/4	16/4	≥32/4	---	---	---

S = sensible, I = intermedio, R = resistente

*En base a 1,5 g cada 8 horas

†En base a 3 g cada 8 horas

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 13-B. Para la técnica de difusión que utiliza el disco con 30 mcg de ceftolozano / 10 mcg de tazobactam, deben alcanzarse los criterios que se presentan en la Tabla 13-B.

Tabla 13-B: Rangos de control de calidad aceptable de las pruebas de sensibilidad

Organismo de control de calidad	Concentraciones inhibitorias mínimas (mcg/mL) (ceftolozano/tazobactam)	Diámetros de la zona de difusión en 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
<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.

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). 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 cIAI, cUTI y neumonía nosocomial apoya los regímenes de dosificación recomendados 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 14 se resumen las medias de los parámetros farmacocinéticos de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) en adultos sanos con función renal normal después de perfusiones intravenosas múltiples de 1 hora de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1g y tazobactam 0,5 g) o 3 g (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) administradas cada 8 horas, se resumen en la Tabla 14. 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 14: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios (%CV) en estado estacionario de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) después de perfusiones intravenosas múltiples de 1 hora de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) o 3 g (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) cada 8 horas en adultos sanos

Parámetros PK	ZERBAXA 1.5 g (1 g de ceftolozano y 0,5 de tazobactam)		ZERBAXA 3 g (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam)	
	Ceftolozano (n=10)	Tazobactam (n=10)	Ceftolozano (n=7)	Tazobactam (n=7)
C _{max} (mcg/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} (mcg·h/mL) [‡]	182 (15)	25,0 (15)	300 (9,8)	40,5 (13)
t _½ (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 mcg·h/mL para ceftolozano y 75 mcg·h/mL para tazobactam con el régimen de dosificación de 1 g de ceftolozano y 0.5 de tazobactam)

Los parámetros farmacocinéticos medios en estado estacionario de ZERBAXA en pacientes con cIAI y cUTI que recibieron una infusión intravenosa durante 1 hora de 1,5 g de ZERBAXA (1 g de ceftolozano y 0,5 de tazobactam) o pacientes con neumonía nosocomial 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 15.

Tabla 15: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios (CV%) en estado estacionario de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) después de infusiones intravenosas múltiples durante 1 hora de 1,5 de ZERBAXA (1 g de ceftolozano y 0,5 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 PK	ZERBAXA 1.5 g (1 g de ceftolozano y 0,5 g de tazobactam) en pacientes con cIAI y cUTI		ZERBAXA 3 g (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) en pacientes con Neumonía Nosocomial	
	Ceftolozano (n=317)	Tazobactam (n=244)	Ceftolozano (n=247)	Tazobactam (n=247)

C _{max} (mcg/mL)	65,7 (41)	17,8 (51)	105 (44)	26,4 (49)
AUC _{0-8,ss} mcg•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 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.

Después de infusiones intravenosas de 1 hora de 3 g de ZERBAXA (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) o lo ajustado en base a 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 mcg/mL y 1 mcg/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 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 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.

Linealidad/No linealidad

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de ceftolozano/tazobactam aumentan de forma proporcional a la dosis. Las concentraciones plásmaticas de ceftolozano/tazobactam no aumentan de forma apreciable tras múltiples perfusiones IV de hasta 2,0 g/1,0 g administradas cada 8 horas durante 10 días en adultos sanos con la función renal normal. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de ceftolozano no depende de la dosis.

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 cIAI o cUTI 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. La dosis recomendada en sujetos con neumonía nosocomial con ESRD y HD es una dosis de carga única de 2,25 g de ZERBAXA (1,5 de ceftolozano y 0,75 g de tazobactam), seguida por una dosis de mantenimiento de ZERBAXA de 450 mg (300 mg de ceftolozano y 150 mg de tazobactam), administrada cada 8 horas durante 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)].

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 a 180 mL/min (N=10), los valores de vida media terminal promedio de ceftolozano y tazobactam fueron 2,6 horas y 1,5 horas, respectivamente. Las concentraciones de ceftolozano en plasma libre fueron mayores de 8 mcg/mL durante el 70% de un periodo de 8 horas; las concentraciones de tazobactam libre fueron mayores de 1 mcg/mL durante el 60% de un periodo de 8 horas. No se recomienda ajustar la dosis de ZERBAXA para pacientes con neumonía nosocomial con depuración renal aumentada [ver Estudios Clínicos (9.3)].

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 observaron diferencias clínicamente relevantes a en la AUC con respecto a la edad. No se recomienda ajuste de dosis de ZERBAXA basado solo en la edad. El ajuste de la dosis de ZERBAXA en pacientes de edad avanzada deberá basarse en la función renal [ver Dosis y Administración (2.2)].

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 y tazobactam. 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 comparados a otras razas . 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 el ensayo de mutagenicidad microbiana (Ames) *in vitro*, el ensayo de aberración cromosómica en fibroblastos de pulmón de hamster chino *in vitro*, el ensayo de linfoma en ratón *in vitro* el ensayo de *in vitro* de HPRT en células de ovario de hamster chino, el ensayo de *in vitro* de HPRT en células de ovario de hamster chino, el ensayo de micronúcleo en ratón *in vivo* y el 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 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 1,4 veces el valor medio de exposición diaria de ceftolozano, a la dosis más alta recomendada en 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 de machos y hembras no se alteraron con dosis menores o iguales a 640 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis más alta recomendada en humanos de 1 gramo cada 8 horas 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)

12.3 Composición

Ingredientes activos: Ceftolozano y Tazobactam.

Ingredientes inactivos (Listado de excipientes): Cloruro de sodio, ácido cítrico y L-arginina.

12.4 Almacenamiento

Los frascos ampolla de ZERBAXA deben guardarse refrigerados entre 2 °C a 8 °C 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.