

I. Denominación distintiva

ZERBAXA®

II. Denominación genérica

Ceftolozano / Tazobactam

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica

Solución

Fórmula

El frasco con polvo para reconstituir contiene:

Sulfato de Ceftolozano equivalente a1 g de Ceftolozano

Tazobactam sódico equivalente a0.5 g de Tazobactam

ExcipienteCS

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

Excipiente con efecto conocido

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

IV. Indicaciones Terapéuticas

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

Infecciones Intra-abdominales Complicadas

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

Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis

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

Uso

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

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Clase Terapéutica

ZERBAXA® (ceftolozano / tazobactam) es un producto combinado de antibióticos, constituido de la cefalosporina sulfato de ceftolozano y el inhibidor de la betalactamasa, tazobactam sódico, para administración intravenosa.

Microbiología

Mecanismo de Acción

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

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

ZERBAXA® ha demostrado actividad *in vitro* contra Enterobacteriaceae en presencia de algunas beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) y otras betalactamasas de los siguientes grupos: TEM, SHV, CTX-M, y OXA.

ZERBAXA® también ha demostrado actividad *in vitro* contra cepas aisladas de *P. aeruginosa* probadas, que tenían AmpC cromosómico, pérdida de la porina externa de membrana (OprD), o sobre-expresión de las bombas de eflujo (MexXY, MexAB).

Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana a ceftolozano y tazobactam incluyen:

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

Tazobactam no inhibe todas las enzimas de Clase A.

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

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

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

Resistencia Cruzada

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

Interacción con otros Antibióticos

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

Lista de Microorganismos

ZERBAXA® ha mostrado ser activo contra las siguientes bacterias, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas [ver IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS].

Infecciones Intra-abdominales Complicadas

Bacterias Gram-Negativas

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Bacterias Gram-Positivas

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Bacterias Anaerobias:

Bacteroides fragilis

Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, Incluyendo Pielonefritis

Bacterias Gram-Negativas

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

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

Bacterias Gram-Negativas

Burkholderia cepacia

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Pantoea agglomerans
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Serratia liquefacians
Serratia marcescens

Bacterias Gram-Positivas

Streptococcus agalactiae
Streptococcus intermedius
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae

Bacterias Anaerobias:

Fusobacterium spp.
Prevotella spp.

Sensibilidad con base en puntos de corte de CLSI

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

Patógeno	Concentración Mínima Inhibitoria (mcg/mL)			Diámetro de la Zona de Difusión del Disco (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2/4	4/4	≥8/4	≥21	18-20	≤17
<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	---	---	---
<i>Bacteroides fragilis</i>	≤8/4	16/4	≥32/4	---	---	---

S = sensible, I = intermedio, R = resistente

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

Control de Calidad

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

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

Organismo para Control de Calidad	Concentración Mínima Inhibitoria (mcg/mL) (ceftolozano/tazobactam)	Diámetro de la Zona de Difusión del Disco (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.12/4-0.5/4	24-32
<i>Escherichia coli</i> * ATCC 35218	0.06/4-0.25/4	25-31
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.25/4-1/4	25-31
<i>Haemophilus influenzae</i> † ATCC 49247	0.5/4-2/4	23-29
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * ATCC 700603	0.5/4-2/4	17-25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.25/4-1/4	21-29

ATCC = American Type Culture Collection

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

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

Sensibilidad con base en puntos de corte de EUCAST (Tabla 2)

Patógeno	Concentraciones Inhibitorias Mínimas (mg/mL)	
	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	>1
<i>P. aeruginosa</i>	≤4	>4

S = susceptible; R = resistente

Farmacodinamia

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

Para tazobactam, el índice de farmacodinamia asociado con la eficacia fue determinado como el porcentaje del intervalo de dosis durante el cual, la concentración plasmática de tazobactam supera un

valor umbral (%T>umbral). La concentración umbral que se requiere, depende del organismo y de la cantidad y tipo de β-lactamasa producida.

Los análisis de exposición-respuesta en estudios de Fase 2 respaldan la dosis recomendada de ZERBAXA®.

Electrofisiología Cardíaca

En un estudio aleatorizado, positivo y controlado con placebo, mediante un estudio QTc, a 51 personas sanas se les administró una dosis terapéutica única de 1.5 gramos de ZERBAXA® (1 g de ceftolozano y 0.5 g tazobactam) y una dosis supraterapéutica de 4.5 gramos de ZERBAXA® (3g de ceftolozano y 1.5 g tazobactam). No se detectaron efectos significativos de ZERBAXA® en la frecuencia cardíaca, morfología del electrocardiograma, intervalo PR, QRS o QT. Por lo tanto, ZERBAXA® no afecta a la repolarización cardíaca.

Farmacocinética

Introducción General

El promedio de los parámetros farmacocinéticos de ZERBAXA® (ceftolozano y tazobactam) en adultos sanos, con función renal normal después de infusión intravenosa de 1.5 g de ZERBAXA® (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam) única y múltiple, administrados cada 8 horas, se resumen en la Tabla 3. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares para la administración de dosis única y múltiple.

Tabla 3: Promedio (% de CV) de Parámetros Farmacocinéticos Plasmáticos de ZERBAXA® (ceftolozano y tazobactam) después de una Dosis por Infusión Intravenosa de 1 hora, Única y Múltiple, de 1.5 g de ZERBAXA® (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam) cada 8 Horas, en Adultos Sanos

Parámetros Farmacocinéticos	1.5 g de ZERBAXA® (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam) cada 8 Horas			
	Ceftolozano		Tazobactam	
	Día 1 (n=9)*	Día 10 (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 _½ (h)	2.77 (30)	3.12 (22)	0.91 (26) [§]	1.03 (19)

*N = 9, se excluyó un sujeto atípico de la estadística descriptiva.

[†]Mediana (mínimo, máximo) mostrada

[‡]AUC para Día 1 = AUC_{último} y AUC para Día 10 = AUC en estado de equilibrio (AUC_{τ,ss}). Diariamente, el AUC en el estado de equilibrio se calculó mediante la multiplicación del valor de AUC del Día 10 por 3 (Por ejemplo, 546 mcg•h/mL para ceftolozano y 75 mcg•h/mL para tazobactam)

[§]N = 8, se excluyó un sujeto de la estadística descriptiva ya que su perfil de concentración-tiempo no exhibió una fase log terminal lineal y la t_½ no pudo calcularse

La C_{max} y AUC de ceftolozano y tazobactam incrementa proporcionalmente a la dosis. Los niveles plasmáticos de ceftolozano y tazobactam no se incrementan apreciablemente después de infusiones intravenosas múltiples de ZERBAXA® hasta de 3 g (2g ceftolozano y 1 g tazobactam) administradas cada 8

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

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

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

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

La media geométrica normalizada del AUC para la dosis de ceftolozano incrementó hasta 1.26-veces, 2.5-veces, y 5-veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, comparados con personas sanas con función renal normal. La media geométrica normalizada del AUC para la dosis respectiva de tazobactam incrementó aproximadamente hasta 1.3-veces, 2-veces, y 4-veces. Para mantener exposiciones sistémicas similares a aquellos con función renal normal, se requiere el ajuste de la dosis [ver XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN].

En pacientes con ERET (Enfermedad Renal en Etapa Terminal) en HD (Hemodiálisis), aproximadamente dos terceras partes de la dosis administrada de ceftolozano/tazobactam se eliminan mediante HD. La dosis recomendada para pacientes con ERET en HD es una dosis de carga única 750 mg de ZERBAXA® (500 mg ceftolozano y 250 mg tazobactam), seguidos de 150 mg de ZERBAXA® (100 mg ceftolozano y 50 mg tazobactam) como dosis de mantenimiento cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento.

Con HD, la dosis debe ser administrada inmediatamente después de completar la diálisis [ver XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN].

Insuficiencia hepática

Debido a que ceftolozano/tazobactam no se metaboliza por vía hepática, no se espera que la depuración sistémica de ceftolozano/tazobactam sea afectada por la insuficiencia hepática. No se recomiendan ajustes de dosis de ZERBAXA® en pacientes con insuficiencia hepática [ver XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN].

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

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

Género

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

Raza

En un análisis poblacional farmacocinético de ceftolozano/tazobactam, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en el AUC de ceftolozano/tazobactam en personas de raza caucásica (n = 156) comparado con otras razas combinadas (n = 30). No se recomienda un ajuste de dosis en función de la raza.

ESTUDIOS CLÍNICOS

1. Infecciones Intra-abdominales Complicadas

Un total de 979 adultos hospitalizados con IIAc fueron aleatorizados y recibieron los medicamentos del estudio, en un estudio multinacional, doble ciego, comparando 1.5 g de ZERBAXA® (1 g de ceftolozano y 0.5 g de tazobactam) intravenosos cada 8 horas con metronidazol (500 mg intravenosos cada 8 horas) contra meropenem (1 g intravenoso cada 8 horas) durante 4 a 14 días de tratamiento. Las infecciones intra-abdominales complicadas incluyeron apendicitis, colecistitis, diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, perforación intestinal, y otras causas de abscesos intra-abdominales y peritonitis.

El criterio de valoración de eficacia primario fue la respuesta clínica, definida como la completa recuperación o la mejoría significativa en los signos y síntomas del índice de infección en la visita para la Prueba de Curación (PDC), la cual ocurrió entre 24 y 32 días posteriores a la primera dosis del fármaco en estudio. El análisis de eficacia primario de la población fue la población Clínicamente Evaluable (CE), la cual incluyó todos los pacientes adheridos al protocolo que recibieron una cantidad adecuada del fármaco en estudio. El criterio clave de valoración secundario fue la respuesta clínica a la visita PDR de la población

con Intención de Tratar (ITT), la cual incluyó a todos los sujetos aleatorizados, sin importar si los pacientes fueran a recibir o no el fármaco en estudio.

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

Con respecto a las tasas de curación clínica, ZERBAXA® con metronidazol no fue inferior a meropenem, en la visita PDC de la población CE. Las tasas de curación clínica en la visita PDC de los pacientes se muestra en la Tabla 4. Las tasas de curación clínica por patógeno, en la visita PDC de la población Microbiológicamente Evaluable (ME) se presentan en la Tabla 5. La población ME incluyó a todos los pacientes con adherencia al protocolo, con al menos 1 patógeno intra-abdominal al inicio del estudio, sin importar la sensibilidad al fármaco en estudio.

Tabla 4: Tasas de Curación Clínica en un Estudio Fase 3 de Infecciones Intra-abdominales Complicadas

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

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

† 1 g IV cada 8 horas

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

Tabla 5: Tasas de Curación Clínica por Patógeno en un Estudio Fase 3 de Infecciones Intra-abdominales Complicadas (Población ME)

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

Grupo de Organismo Patógeno	ZERBAXA® con metronidazol n/N (%)	Meropenem n/N (%)
<i>Streptococcus constellatus</i>	17/18 (94.4)	20/23 (87)
<i>Streptococcus salivarius</i>	9/10 (90)	8/8 (100)
Gram-Negativos Anaerobios	104/109 (95.4)	132/137 (96.4)
<i>Bacteroides fragilis</i>	39/41 (95.1)	56/57 (98.2)

En un subgrupo de *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas de ambos grupos del estudio Fase 3 de IIAC que cumplieron los criterios pre especificados para sensibilidad a beta-lactámicos, la clasificación genotípica identificó ciertos grupos BLEE (*Beta-lactamasa de espectro extendido*) (Por ejemplo TEM, SHV, CTX-M, OXA) en 53/601 (9%). Las tasas de curación en este subgrupo fueron similares a los resultados totales del estudio. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* mostró que algunos microorganismos aislados fueron sensibles a ZERBAXA®, mientras que otros no fueron sensibles. Los aislados de un genotipo específico se observaron en los pacientes que fueron considerados ya sea como éxitos o fracasos.

2. Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, incluyendo Pielonefritis

Un total de 1,068 adultos hospitalizados con infecciones complicadas de tracto urinario (incluyendo pielonefritis) fueron aleatorizados y recibieron los medicamentos del estudio en un estudio multinacional, doble ciego, comparando 1.5 g de ZERBAXA® (1 g de ceftolozano y 0.5 g de tazobactam intravenosos cada 8 horas) contra levofloxacino (750 mg intravenosos una vez al día) durante 7 días de tratamiento. El criterio de valoración de eficacia primario fue definido como la erradicación microbiológica (todos los uropatógenos encontrados al inicio del estudio que estaban a $\geq 10^5$ fueron reducidos a $< 10^3$ UFC/mL) en la visita de prueba de curación (PDC) 7 (± 2) días después de la última dosis del fármaco en estudio. La población del análisis de eficacia primario fue la población microbiológicamente evaluable (ME), la cual incluía pacientes con adherencia al protocolo con intención de tratar modificada (mMITT), con un urocultivo en la visita PDC. El criterio de valoración clave secundario fue la erradicación microbiológica en la visita PDC de la población mMITT, el cual incluyó a todos los pacientes que recibieron los medicamentos del estudio y que tenían al menos un uropatógeno al inicio del estudio.

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

ZERBAXA® fue superior a levofloxacina, con respecto a las tasas de erradicación microbiológica en la visita PDC, tanto en las poblaciones ME y mMITT (Tabla 6).

Las tasas de erradicación microbiológica en la visita PDC, por patógeno en la población ME se presenta en la Tabla 7.

Tabla 6: Tasas de Erradicación Microbiológica en un Estudio Fase 3 de Infecciones Complicadas de Tracto Urinario

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

* 1.5 g IV cada 8 horas

[†] 750 mg IV, una vez al día

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

Tabla 7: Tasas de Erradicación Microbiológica por Patógeno en un Estudio Fase 3 de Infecciones Complicadas de Tracto Urinario (Población ME)

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

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

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

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

VI. Contraindicaciones

ZERBAXA® está contraindicado en pacientes con:

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

VII. Precauciones Generales

1. Función Renal Deteriorada

La dosis de ZERBAXA® debe ser ajustada basándose en la función renal [ver XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN].

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

2. Reacciones de Hipersensibilidad

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

3. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

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

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

4. Desarrollo de Resistencia Bacteriana al Fármaco

Es improbable que la prescripción de ZERBAXA®, en ausencia de una infección bacteriana comprobada o con fuerte sospecha, proporcione algún beneficio al paciente e incrementa el riesgo de desarrollar resistencia bacteriana al fármaco.

5. Pacientes Inmunocomprometidos o con neutropenia grave

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

6. Contenido de sodio

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

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo

No existen datos del uso de ceftolozano y tazobactam en mujeres embarazadas. Debido a que estudios reproductivos en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, ZERBAXA® debe usarse durante la gestación solo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Lactancia

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

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

1. Experiencia en Estudios Clínicos

ZERBAXA® fue evaluado en estudios clínicos controlados con fármaco comparativo de Fase 3, de IIAC e ITUc, los cuales incluyeron un total de 1,015 pacientes tratados con ZERBAXA® y 1,032 pacientes tratados con fármaco comparativo (750 mg de levofloxacina diarios en ITUc o 1 g de meropenem cada 8 horas en IIAC) hasta por 14 días. El promedio de edad de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango de 18 a 92 años), entre los grupos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente 25% de estos pacientes tenían 65 años de edad o más. La mayoría de los pacientes (75%) reclutados en el estudio de ITUc eran pacientes del sexo femenino y 58% de los pacientes reclutados en el estudio IIAC eran pacientes del sexo masculino.

Tabla 8: Reacciones Adversas que Ocurrieron en 1% o Más de los Pacientes que Recibieron ZERBAXA® en Estudios Clínicos Fase 3 mediante Clasificación de Órganos y Sistemas, por Término e Indicación Preferidos.

Término preferido	Infecciones Intra-abdominales Complicadas		Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, Incluyendo Pielonefritis	
	ZERBAXA®* (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA®* (N=533) n (%)	Levofloxacina (N=535) n (%)
Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático				
Anemia [†]	7 (1.5)	5 (1)	2 (0.4)	5 (0.9)
Trombocitosis	9 (1.9)	5 (1)	2 (0.4)	2 (0.4)
Trastornos Cardíacos				
Fibrilación Auricular	6 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	6 (1.2)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.4)
Estreñimiento	9 (1.9)	6 (1.2)	21 (3.9)	17 (3.2)
Diarrea	30 (6.2)	25 (5)	10 (1.9)	23 (4.3)
Náusea	38 (7.9)	29 (5.8)	15 (2.8)	9 (1.7)
Vómito	16 (3.3)	20 (4)	6 (1.1)	6 (1.1)
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración				
Reacciones en el Sitio de Infusión [‡]	3 (0.6)	6 (1.2)	7 (1.3)	11 (2.1)
Pirexia [§]	27 (5.6)	20 (4)	9 (1.7)	5 (0.9)
Investigaciones clínicas				
Incremento de ALT	7 (1.5)	5 (1)	9 (1.7)	5 (0.9)
Incremento de AST	5 (1)	3 (0.6)	9 (1.7)	5 (0.9)
Trastornos Metabólicos y Nutricionales				
Hipocalcemia [¶]	16 (3.3)	10 (2)	4 (0.8)	2 (0.4)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Mareo	4 (0.8)	5 (1)	6 (1.1)	1 (0.2)
Cefalea	12 (2.5)	9 (1.8)	31 (5.8)	26 (4.9)
Trastornos Psiquiátricos				
Ansiedad	9 (1.9)	7 (1.4)	1 (0.2)	4 (0.7)
Insomnio	17 (3.5)	11 (2.2)	7 (1.3)	14 (2.6)
Trastornos de Tejido Cutáneo y Subcutáneo				
Erupción cutánea [#]	8 (1.7)	7 (1.4)	5 (0.9)	2 (0.4)
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	8 (1.7)	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)

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

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

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

[§]Pirexia incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, incremento de la temperatura corporal e hipertermia.

[¶]Hipocalcemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalcemia y disminución del potasio sanguíneo.

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

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

Reacciones Adversas Menos Comunes

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

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

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

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

Investigaciones Clínicas: Incremento sérico de gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), incremento sérico de fosfatasa alcalina, prueba de Coombs positiva.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia.

Trastornos del Sistema Nervioso: Accidente cerebrovascular isquémico

Sistema Renal y Urinario: Insuficiencia renal, deterioro renal.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales: Disnea

Trastornos de Tejido Cutáneo y Subcutáneo: Urticaria.

Trastornos vasculares: Trombosis venosa.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

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

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

Ceftolozano y tazobactam no fueron sustratos para la glicoproteína P o el transportador BCRP y tazobactam no fue sustrato para OCT2 *in vitro* a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos *in*

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

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

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

No se han reportado.

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

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

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

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

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

Reproducción

Ceftolozano no tuvo un efecto adverso en la fertilidad de ratas hembra o macho, a dosis intravenosas de hasta 1,000 mg/kg/día. El valor de la exposición plasmática promedio (AUC) a esta dosis es de aproximadamente 3 veces el valor promedio diario de la exposición humana en adultos sanos, a una dosis clínica de 1 g, tres veces al día.

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

Desarrollo

Estudios de desarrollo embrio-fetale, realizados con ceftolozano intravenoso en ratones y ratas con dosis de hasta 2,000 y 1,000 mg/kg/día, respectivamente, revelaron que no hay evidencia de daño en fetos. El promedio de valores de exposición en plasma (AUC) asociados con estas dosis es de aproximadamente 7 (ratones) y 4 (ratas) veces el promedio humano diario de la exposición a ceftolozano en adultos sanos a la dosis clínica de 1 g, tres veces al día. No se sabe si ceftolozano cruza la placenta en animales.

En un estudio pre y post-natal en ratas en el que se administró ceftolozano por vía intravenosa durante la gestación y lactancia (Día 6 de Gestación hasta el Día 20 de Lactancia) se asoció con una disminución de la respuesta de sobresalto auditivo en el Día 60post-natal en las crías de dosis maternas mayores o iguales a 300 mg/kg/día. Una dosis de 300 mg/kg/día a ratas se asoció con un valor de exposición plasmática (AUC) de ceftolozano aproximadamente equivalente al valor plasmático de AUC a la dosis terapéutica humana.

En un estudio embrio-fetal en ratas, tazobactam administrado intravenosamente, a dosis hasta de 3,000 mg/kg/día (aproximadamente 19 veces la dosis humana recomendada, basada en el área de superficie corporal) produjo toxicidad materna (disminución en el consumo de alimento, y en la ganancia de peso corporal) pero no fue asociada a toxicidad fetal. En ratas, se demostró que tazobactam cruza la placenta. Las concentraciones en el feto fueron menores o iguales al 10% de aquellas encontradas en el plasma materno.

En un estudio pre y post-natal en ratas con tazobactam administrado intraperitonealmente dos veces al día al final de la gestación y durante la lactancia (Día 17 de Gestación hasta Día 21 de Lactancia) produjo una disminución en el consumo materno de alimento y en la ganancia de peso corporal al final de la gestación y significativamente más mortinatos con una dosis de tazobactam de 1,280 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis recomendada humana, basándose en la comparación de área de superficie corporal). No se notaron efectos en el desarrollo, función, aprendizaje o fertilidad en las crías F1, pero los pesos corporales post-natales para las crías F1 entregadas a las madres que recibieron 320 y 1,280 mg/kg/día de tazobactam disminuyeron significativamente a los 21 días posteriores al parto. Los fetos de la generación F2 fueron normales a todas las dosis de tazobactam. El NOAEL para la reducción de los pesos corporales F1 se consideró de 40 mg/kg/día (aproximadamente 0.3 veces la dosis humana recomendada, basándose en una comparación del área de superficie corporal).

XIII. Dosis y Vía de Administración

1. General

Dosis Recomendada

El régimen recomendado de dosis de ZERBAXA® es de 1.5 gramos (g) (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam) inyectados cada 8 horas, mediante infusión intravenosa durante 1 hora, en pacientes de 18 años o mayores y con una depuración de creatinina (DCr/CrCL) >50 mL/min. La duración de la terapia debe ser guiada por la gravedad, el sitio de la infección, el historial clínico del paciente y el progreso bacteriológico (Tabla 9).

Tabla 9: Dosis de ZERBAXA® 1.5 g (1 g ceftolozano y 0.5 g tazobactam) por Infección en Pacientes con DCr Mayor a 50mL/min

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de Infusión (horas)	Duración del Tratamiento
Infecciones Intra-abdominales Complicadas*	1.5 g ZERBAXA® (1 g ceftolozano / 0.5 g tazobactam)	Cada 8 Horas	1	4-14 días
Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, incluyendo Pielonefritis	1.5 g ZERBAXA® (1 g ceftolozano / 0.5 g tazobactam)	Cada 8 Horas	1	7 días

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

Preparación de Soluciones

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

Preparación de dosis:

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

Para preparar la dosis requerida, retirar del frasco reconstituido el volumen determinado correspondiente de la Tabla 10. Adicionar este volumen a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de solución de Cloruro de Sodio al 0.9% o solución Dextrosa al 5%.

Tabla 10: Preparación de 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 el producto para buscar partículas en suspensión o decoloración, previo a su uso. Las infusiones de ZERBAXA® varían de soluciones claras e incoloras a soluciones que son claras ligeramente amarillas. Variaciones en el color, dentro de este rango, no afectan la potencia del producto.

Almacenamiento de las Soluciones Constituidas

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

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

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

Compatibilidad

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

2. Insuficiencia Renal

Se requiere ajuste de la dosis para pacientes con DCr ≤50 mL/min. Los ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia renal se listan en la Tabla 11. Para pacientes con cambios en la función renal, se debe realizar el monitoreo de la DCr al menos diariamente, y ajustar la dosis de ZERBAXA® de manera correspondiente [ver V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, POBLACIONES ESPECIALES y VII. PRECAUCIONES GENERALES].

Tabla 11: Dosis de ZERBAXA® en Pacientes con Insuficiencia Renal

DCr estimada (mL/min)*	Régimen de Dosis recomendado para ZERBAXA® 1.5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0.5 g)†
30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) intravenosamente cada 8 horas
15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) intravenosamente cada 8 horas
Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET) con Hemodiálisis (HD)	Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguida por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas durante el resto del periodo de tratamiento (en días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto posible, después del término de la diálisis)

*DCr estimada usando la fórmula de Cockcroft-Gault

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

3. Insuficiencia Hepática

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

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

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

XV. Presentación

Caja de cartón con 10 frascos e instructivo anexo.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

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

No se congele.

Consérvese la caja bien cerrada.

Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución o dilución del producto farmacéutico [Ver XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN].

XVII. Leyendas de Protección

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

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

No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento únicamente debe ser administrado por un médico especialista y de manera intrahospitalaria.

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

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

No se administre en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpocmx@merck.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

SCHERING-PLOUGH, S.A. DE C.V.
Av. 16 de Septiembre No. 301,
Col. Xaltocan,
C.P. 16090, Deleg. Xochimilco,
Ciudad de México, México

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 023M2017 SSA

Número de Tracer: MK7625A-MEX-2017-015522