

## **PARTE I: INFORMACIÓN DE EFICACIA**

### **1. INDICACIONES DE USO**

ZERBAXA® (Ceftolozano y Tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

P

#### **Infecciones intraabdominales complicadas**

ZERBAXA® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) 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 del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica**

ZERBAXA está indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), causada por los siguientes microorganismos gramnegativos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

#### **Uso**

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de ZERBAXA® y otros medicamentos antibacterianos, ZERBAXA® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

### **2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

#### **2.1 General**

##### **Dosificación recomendada**

El régimen de dosificación recomendado de ZERBAXA® para inyección es 1,5 gramos (g) (Ceftolozano 1 g y Tazobactam 0,5 g) para cIAI y cUTI y 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) para neumonía nosocomial administrado cada 8 horas por infusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años de edad o mayores y depuración de creatinina (CrCL por sus siglas en inglés) mayor que 50 mL/min. La duración de la terapia se debe guiar por la severidad y el sitio de infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente como se muestra en la Tabla 1.

\* Marca registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de **Merck & Co., Inc.**, Whitehouse Station, NJ EE.UU.  
Derechos de autor © 2018 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de **Merck & Co., Inc.**, Whitehouse Station, NJ EE.UU. Reservados todos los derechos.

**Tabla 1: Dosificación de ZERBAXA® por infección en pacientes con CrCL superior a 50 mL/min**

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (horas)	Duración del tratamiento
Infecciones intraabdominales complicadas*	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Ceftolozano / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	4-14 días
Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Ceftolozano / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	7 días
Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica	3 g 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 soluciones

ZERBAXA® no contiene un conservante bacteriostático. Se debe seguir una técnica aséptica en la preparación de la solución de infusión.

#### Preparación de la dosis:

Reconstituir cada vial de ZERBAXA con 10 mL de agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, y agitar suavemente hasta disolver. El volumen final es de aproximadamente 11,4 mL por vial. PRECAUCIÓN: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO ES PARA INYECCIÓN DIRECTA.

Para preparar la dosis requerida, retire el volumen apropiado determinado en la Tabla 2 del (los) vial(es) reconstituido(s). Agregar el volumen retirado a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP o dextrosa para inyección al 5%, USP.

**Tabla 2: Preparación de la dosis**

Dosis de ZERBAXA® (Ceftolozano y Tazobactam)	Volumen a retirar del (los) vial(es) reconstituido(s)
3 g (2 g y 1 g)	Dos viales de 11,4 mL cada uno (contenido completo de los dos viales)
2.25 g (1.5 g y 0.75 g)	11,4 mL de un vial (contenido completo) y 5,7 mL del segundo vial.
1,5 g (1 g y 0,5 g)	11,4 mL (contenido completo de un vial)
750 mg (500 mg y 250 mg)	5,7 mL
450 mg (300 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 para material particulado y decoloración previo a su uso. Las infusiones de ZERBAXA® varían desde soluciones transparentes e incoloras hasta 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

Luego de la reconstitución con agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9%, la solución de ZERBAXA® reconstituida se puede mantener hasta por 1 hora previo a la transferencia y la dilución en una bolsa de infusión apropiada.

Después de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%, ZERBAXA® es estable por 24 horas cuando es almacenado a temperatura igual o menor a 25°C o 7 días cuando es almacenado en refrigeración entre 2 a 8°C (36 a 46°F).

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

#### Compatibilidad

No se ha establecido la compatibilidad de ZERBAXA® con otros medicamentos. ZERBAXA® no se debe mezclar con otros medicamentos o agregar físicamente a soluciones que contienen otros medicamentos.

## 2.2 Deterioro renal

El ajuste de la dosis se requiere para pacientes *cuya depuración de creatinina* es de 50 mL/min o menos. Los ajustes de dosis renales se enumeran en la Tabla 3. Para pacientes con cambio en la función renal, monitorear la *depuración de creatinina* al menos diariamente y ajustar la dosis de ZERBAXA® en consecuencia [ver Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones especiales (7.5)].

**Tabla 3: Regimenes de Dosificación Recomendada para ZERBAXA® en pacientes con deterioro renal**

<b>Depuración de creatinina estimada (mL/min)*</b>	<b>Infecciones Intraabdominales Complicadas e Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis †</b>	<b>Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica†</b>
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) intravenosamente 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) intravenosamente cada 8 horas
Enfermedad renal terminal (ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis (HD)	Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguido por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto después de completar la diálisis)	Una dosis de carga única de 2,25 g (1,5 g y 0,75 g) seguida de una dosis de mantenimiento de 450 mg (300 mg y 150 mg) administrada cada 8 horas durante el resto del período de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis al momento más pronto posible después de la finalización de la diálisis)

\**Depuración de creatinina calculada* utilizando la fórmula Cockcroft-Gault

†Todas las dosis de ZERBAXA® se administran durante 1 hora

## 2.3 Deterioro hepático

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con deterioro hepático.

## **PARTE II: INFORMACIÓN DE SEGURIDAD**

### **3. CONTRAINDICACIONES**

ZERBAXA® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes inactivos;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina;
- Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

### **4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **4.1 Función renal deteriorada**

La dosis de ZERBAXA® se debe ajustar basada en la función renal [ver Dosificación y administración (2.2)].

En un análisis de subgrupo de un estudio de fase 3 de cIAI, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con *depuración de creatinina* de 30 a  $\leq 50$  mL/min en comparación con aquellos con *depuración de creatinina*  $> 50$  mL/min. La reducción en las tasas de cura clínica fue más marcada en el brazo de ZERBAXA® más metronidazol en comparación con el brazo de meropenem. Una tendencia similar también se observó en el estudio de cUTI. Los pacientes con deterioro renal al inicio se deben monitorear con frecuencia para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de ZERBAXA® se debe ajustar según necesidad.

#### **4.2 Reacciones de hipersensibilidad**

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibieron medicamentos antibacterianos beta-lactámicos. Antes de iniciar la terapia con ZERBAXA®, realizar una investigación exhaustiva sobre reacciones previas de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si este producto se debe administrar a un paciente con una alergia a la cefalosporina, penicilina, u otro beta-lactámico, se debe tener precaución porque se ha establecido la sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a ZERBAXA®, descontinúe el medicamento e instaure la terapia apropiada.

#### **4.3 Diarrea asociada a *Clostridium difficile***

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD por sus siglas en inglés) se ha reportado para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo ZERBAXA®, y puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento del *C. difficile* [ver Reacciones adversas (8.1)].

Estos tipos de infección pueden variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de ZERBAXA®. En dichas circunstancias, se debe considerar la discontinuación de la terapia con ZERBAXA® y el uso de medidas de apoyo junto con la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*.

#### **4.4 Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento**

Es poco probable que la prescripción de ZERBAXA® en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y genera el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

**4.5.** Con el fin de contribuir a mejorar su uso, la selección de antibióticos para infecciones adquiridas en el hospital debe estar orientada por el conocimiento de los niveles de sensibilidad y resistencia documentados en cada institución y optar por los de mayor trayectoria de uso.

## 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

No se anticipan interacciones farmacológicas significativas entre ZERBAXA® y sustratos, inhibidores, e inductores de enzimas del citocromo P450 (CYPs) basado en los estudios *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios *in vitro* demostraron que el Ceftolozano, Tazobactam y el metabolito M1 del Tazobactam no inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4 y no inducen el CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4 en concentraciones plasmáticas terapéuticas. Se realizó un estudio clínico de interacción farmacológica y los resultados indicaron que no se anticipan interacciones farmacológicas que involucren la inhibición del CYP1A2 y CYP3A4 por ZERBAXA®.

Ceftolozano y Tazobactam no fueron sustratos *para P-gp o BCRP*, y Tazobactam no fue un sustrato para OCT2, *in vitro* a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos *in vitro* indican que el Ceftolozano no inhibe la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2K a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos *in vitro* indican que ni Tazobactam ni el metabolito M1 de Tazobactam inhiben los transportadores Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, o BSEP a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Tazobactam es un sustrato para OAT1 y OAT3. *In vitro*, el Tazobactam inhibió los transportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores IC<sub>50</sub> de 118 y 147 mcg/mL, respectivamente. La coadministración de Ceftolozano y Tazobactam con furosemida, sustrato de OAT1 y OAT3, en un estudio clínico no aumentó significativamente las exposiciones plasmáticas de la furosemida (razones medias geométricas de 0,83 y 0,87 para C<sub>max</sub> y ABC, respectivamente). Sin embargo, las sustancias activas que inhiben el OAT1 o OAT3 (por ejemplo, probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del Tazobactam. La coadministración de Tazobactam con probenecid, inhibidor de OAT1/OAT3, ha demostrado que prolonga la vida media del Tazobactam en un 71%.

## 6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 6.1 Embarazo

No existen datos sobre el uso de Ceftolozano y Tazobactam en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictores de la respuesta humana, ZERBAXA® se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Los estudios de desarrollo embrionofetal realizados con Ceftolozano intravenoso en ratones y ratas con dosis hasta los 2000 y 1000 mg/kg/día, respectivamente, no revelaron evidencia de daño al feto. Los valores de exposición media plasmática (ABC) asociados con estas dosis son aproximadamente 3,5 (ratones) y 2 (ratas) veces la exposición media humana diaria a Ceftolozano a la dosis humana más alta recomendada de 2 gramos cada 8 horas. Se desconoce si el atraviesa la placenta en animales.

En un estudio pre y posnatal en ratas, Ceftolozano intravenoso administrado durante la gestación y la lactancia (día de gestación 6 hasta el día de lactancia 20) se asoció con una disminución en la respuesta de sobresalto auditivo en crías en el día 60 posnatal en dosis maternas superiores o iguales a 300 mg/kg/día. Una dosis de 300 mg/kg/día en ratas se asoció con un valor de exposición plasmática

(ABC) de Ceftolozano menor que el valor ABC plasmático a la dosis humana más alta recomendada de 2 gramos cada 8 horas.

En un estudio embriofetal en ratas, Tazobactam administrado por vía intravenosa en dosis hasta de 3000 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis humana más alta recomendada de 1 gramo cada 8 horas basada en la comparación del área de superficie corporal) produjo toxicidad materna (disminución del consumo alimenticio y aumento del peso corporal) pero no se asoció con toxicidad fetal. En ratas, se demostró que Tazobactam atraviesa la placenta. Las concentraciones en el feto fueron menores o iguales al 10% de aquellas encontradas en plasma materno.

En un estudio pre y posnatal en ratas, Tazobactam administrado intraperitonealmente dos veces al día al final de la gestación y durante la lactancia (día 17 de la gestación hasta el día 21 de la lactancia) produjo una disminución en el consumo de alimento materno y aumento del peso corporal al final de la gestación y significativamente más partos de mortinatos con una dosis de Tazobactam de 1280 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la dosis humana recomendada más alta de 1 gramo cada 8 horas basada en la comparación del área de superficie corporal). No se observaron efectos en el desarrollo, función, aprendizaje o fertilidad de crías F1, pero los pesos corporales posnatales de crías F1 dados a luz por hembras que recibieron 320 y 1280 mg/kg/día de Tazobactam se redujeron significativamente 21 días después del parto. Los fetos de la generación F2 fueron normales para todas las dosis de Tazobactam. Se consideró que el nivel sin efecto adverso observado (*NOAEL* por sus siglas en inglés) para la reducción de pesos corporales de F1 es de 40 mg/kg/día a una dosis menor que la dosis humana recomendada más alta de 1 gramo cada 8 horas basada en la comparación del área de superficie corporal.

## 6.2 Madres en lactancia

Se desconoce si el Ceftolozano y Tazobactam se secretan en la leche materna. Se debe tomar una decisión sobre si discontinuar la lactancia materna o discontinuar o abstenerse de prescribir la terapia con ZERBAXA® teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

## 6.3 Uso pediátrico

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de ZERBAXA® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

## 6.4 Uso geriátrico

En un análisis farmacocinético poblacional del Ceftolozano y Tazobactam, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición con respecto a la edad. No se recomienda el ajuste de dosis de ZERBAXA® basado en la edad solamente.

ZERBAXA® se excreta substancialmente por el riñón y el riesgo de las reacciones adversas a ZERBAXA® puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan una función renal disminuida, se debe tener precaución en la selección de la dosis y puede ser útil para monitorear la función renal. El ajuste de la dosis para los pacientes de avanzada edad se basa en la función renal [ver Dosificación y administración (2.2)].

## 6.5 Pacientes con deterioro renal

Se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal moderado (*depuración de creatinina entre 30 a 50 mL/min*) o severo (*depuración de creatinina entre 15 a 29 mL/min*) y en pacientes con ESRD en HD [vea Dosificación y administración (2.2) y Advertencias y precauciones (5.1)].

# 7. REACCIONES ADVERSAS

## 7.1 Experiencia en estudios clínicos

### Infecciones Intraabdominales Complicadas e Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis

ZERBAXA<sup>®</sup> se evaluó en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador activo de cIAI y cUTI, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con ZERBAXA<sup>®</sup> (1,5 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando sea apropiado) y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en cUTI o meropenem 1 g cada 8 horas en cIAI) hasta por 14 días. La edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los brazos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino. La Tabla 4 lista las reacciones adversas que ocurren en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en estudios Fase 3 de cIAI y cUTI.

**Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en el 1% o Más de los Pacientes que Recibieron ZERBAXA<sup>®</sup> en los Estudios Clínicos Fase 3 de cIAI y cUTI por Clasificación por Sistema u Órgano, Término Preferido e Indicación**

Término Preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	
	ZERBAXA <sup>®</sup> (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA <sup>®</sup> (N=533) n (%)	Levofloxacina (N=535) n (%)
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>				
Anemia <sup>†</sup>	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
<b>Trastornos cardiacos</b>				
Fibrilación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
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)
Nauseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Vómito	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>				
Reacciones en el lugar de la infusión <sup>‡</sup>	3 (0,6)	6 (1,2)	7 (1,3)	11 (2,1)
Pirexia <sup>§</sup>	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
<b>Investigaciones</b>				
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>				
Hipocalemia <sup>¶</sup>	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareo	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)

Dolor de cabeza	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
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)
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>#</sup>	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)

\* La dosis de ZERBAXA<sup>®</sup> para inyección fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los estudios de cIAI, ZERBAXA<sup>®</sup> se administró en conjunto con metronidazol.

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

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

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

¶ Hipocalemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalemia y disminución del potasio sanguíneo.

# Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2% (20/1015) de los pacientes que recibieron ZERBAXA<sup>®</sup> y 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

#### *Reacciones adversas menos comunes en Estudios Clínicos Fase 3 de cIAI y cUTI*

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con ZERBAXA<sup>®</sup> en una tasa menor al 1%:

*Trastornos cardiacos:* taquicardia, angina de pecho

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

*Infecciones e infestaciones:* candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario, colitis por *Clostridium difficile*

*Investigaciones:* aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, prueba de Coombs positiva

*Trastornos del metabolismo y nutrición:* hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemiaa

*Trastornos del sistema nervioso:* evento cerebrovascular isquémico

*Sistema renal y urinario:* deterioro renal, falla renal

*Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales:* 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 con base en la función renal cuando sea apropiado) y 359 pacientes tratados con comparador (meropenem 1g 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 recibieron ventilación mecánica y 92% estaban en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en la aleatorización. La mediana de la puntuación APACHE II fue 17. La tabla 5 lista 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 Sistema u Órgano y Término Preferido**

Término Preferido	Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador	
	ZERBAXA* N=361 n (%)	Meropenem N=359 n (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Diarrea	23 (6.4)	25 (7.0)
Vómito	12 (3.3)	10 (2.8)
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Colitis por <i>Clostridium difficile</i>	8 (2.2)	1 (0.3)
<b>Investigaciones</b>		
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 para inyección fue de 3 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para emparejarse a la función renal, cuando sea 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*

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas fueron reportadas 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*

Valores 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**

En caso de sobredosis, discontinuar ZERBAXA® y proporcionar tratamiento de apoyo general. ZERBAXA® se puede retirar por hemodiálisis. Aproximadamente el 66% de Cefotolozano, el 56% de Tazobactam, y 51% del metabolito M1 del Tazobactam se retiraron por diálisis. No hay información disponible sobre el uso de hemodiálisis para tratar la sobredosis.

## **9. ALMACENAMIENTO**

Los viales de ZERBAXA® deben almacenarse refrigerados entre 2 y 8 ° C (36 a 46 ° F) y protegidos de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución o dilución del medicamento [ver dosis y administración (2.1)].

## **10. PRESENTACIÓN**

Caja con 10 viales con polvo para reconstituir. Registro sanitario INVIMA 2023M-0018164-R1

Este documento fue revisado por última vez en Noviembre de 2018.