

### Información para Prescribir

**ZERBAXA®**  
Ceftolozano/Tazobactam  
Polvo para Infusión  
**1000 mg/500 mg**  
**1.5 g/vial**

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

### **1. INDICACIONES Y USO**

ZERBAXA® (ceftolozano y tazobactam) polvo para infusión está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

#### **Infecciones Intraabdominales Complicadas**

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

#### **Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, Incluyendo Pielonefritis**

ZERBAXA está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc), 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 Ventilador**

ZERBAXA está indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV), causada por los siguientes microorganismos Gram-negativos: *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 debe ser usado sólo para tratar infecciones de las que está comprobado o se sospecha fuertemente que están causadas por bacterias susceptibles. Cuando la información de cultivo y sensibilidad esté disponible, estos deben considerarse para la selección o modificación del tratamiento antibacteriano. En ausencia de dicha información, los patrones locales epidemiológicos y de sensibilidad pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

### **2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

#### **2.1 General**

### Dosis Recomendada

El régimen de dosificación recomendado de ZERBAXA polvo para infusión es 1.5 gramos (g) (ceftolozano 1 g y tazobactam 0.5 g) para IIAc e ITUc y de 3 g (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) para neumonía nosocomial, administrado 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 sus siglas en inglés para *creatinine clearance*) mayor de 50 mL/min. La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad y el sitio de la infección y la mejoría clínica y bacteriológica del paciente como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosis de ZERBAXA por Infección en Pacientes con CrCL Mayor a 50 mL/min**

| Infección                                                             | Dosis                                                       | Frecuencia   | Tiempo de Infusión (horas) | Duración del Tratamiento |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|--------------------------|
| Infecciones Intraabdominales Complicadas*                             | 1.5 g de ZERBAXA<br>(1 g ceftolozano /<br>0.5 g tazobactam) | Cada 8 horas | 1                          | 4-14 días                |
| Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis | 1.5 g de ZERBAXA<br>(1 g ceftolozano /<br>0.5 g tazobactam) | Cada 8 horas | 1                          | 7 días                   |
| Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador        | 3 g de ZERBAXA<br>(2 g ceftolozano /<br>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 para 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 DEBE USARSE PARA INYECCIÓN DIRECTA.

Para preparar la dosis requerida, extraiga el volumen apropiado del(los) vial(es) reconstituido(s) determinado en la Tabla 2. Agregar el volumen extraído a una bolsa de infusión que contenga 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 Extraer del(los) Vial(es) Reconstituido(s)              |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 3 g (2 g y 1 g)                             | Dos viales de 11.4 mL cada uno (contenido completo de dos viales) |
| 2.25 g (1.5 g y 0.75 g)                     | 11.4 mL de un vial (contenido completo) y 5.7                     |

|                          |                                         |
|--------------------------|-----------------------------------------|
|                          | mL de un 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 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 para detectar partículas en suspensión 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 reconstituida de ZERBAXA se puede mantener hasta por 1 hora antes de 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 se conserva a temperatura ambiente o 7 días cuando se conserva en refrigeración a una temperatura entre 2 a 8°C.

La solución reconstituida de ZERBAXA o la infusión diluida de ZERBAXA 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 contengan otros medicamentos.

## 2.2 Insuficiencia 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 como corresponde [ver Advertencias y Precauciones (5.1) y Uso en Poblaciones Especiales (7.5)].

**Tabla 3: Regímenes Recomendados de Dosificación de ZERBAXA en Pacientes con Insuficiencia Renal**

| Depuración de creatinina estimada (mL/min)* | Infecciones Intraabdominales Complicadas e Infecciones Complicadas del Tracto Urinario, 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 terminal (ESRD, por las siglas en inglés para <i>end stage renal disease</i> ) en 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 por el resto del periodo de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto posible después de completar 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) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

†Todas las dosis de ZERBAXA se administran durante 1 hora

### 2.3 Insuficiencia Hepática

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con insuficiencia hepática.

## **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 antibacterial betalactámico (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 Dosis y Administración (2.2)].

En un análisis de subgrupo de un estudio de Fase 3 de IIAC, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con depuración de creatinina basal 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 ensayo de ITUc. Al inicio los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados frecuentemente por cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de ZERBAXA se debe ajustar según sea necesario.

#### **4.2 Reacciones de Hipersensibilidad**

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibieron medicamentos antibacterianos betalactámicos. Antes de iniciar la terapia con ZERBAXA, realizar una investigación exhaustiva sobre reacciones previas de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, penicilinas, u otros betalactámicos. Si este producto se debe administrar a un paciente con una alergia a la cefalosporina, penicilina, u otro betalactámico, 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* (DACD) ha sido reportada 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 riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

## 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 ceftolozano, tazobactam y el metabolito M1 de 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 ceftolozano no inhibe la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2-K 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>máx</sub> y AUC, 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 predictivos 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 de hasta los 2000 y 1000 mg/kg/día, respectivamente, no revelaron evidencia de daño al feto. Los valores de exposición media plasmática (AUC) asociados con estas dosis son aproximadamente 3.5 (ratones) y 2 (ratas) veces la exposición diaria promedio humana a ceftolozano 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 y posnatal en ratas, ceftolozano intravenoso administrado durante el embarazo 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

(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 en dosis de hasta 3000 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis más alta recomendada en humanos 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, el 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 más alta recomendada en humanos 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 *NOAEL* (por sus siglas en inglés para *no observed adverse effects level*) para la reducción en el peso corporal de F1 fue de 40 mg/kg/día, una dosis menor que la dosis más alta recomendada en humanos de 1 gramo cada 8 horas, basada en la comparación del área de superficie corporal.

## 6.2 Madres en Periodo de Lactancia

Se desconoce si ceftolozano y tazobactam se excretan en la leche humana. Se debe tomar una decisión sobre si discontinuar la lactancia materna o discontinuar/abstenerse de 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 de 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 monitorear la función renal. El ajuste de la dosis para los pacientes de avanzada edad se basa en la función renal [ver Dosis y Administración (2.2)].

## 6.5 Pacientes con Insuficiencia Renal

Se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 50 mL/min) o severa (CrCl 15 a 29 mL/min) y en pacientes con ESRD en hemodiálisis (HD) [ver Dosis y Administración (2.2) y Advertencias y Precauciones (5.1)].

# 7. REACCIONES ADVERSAS

## 7.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

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

ZERBAXA fue evaluado en ensayos clínicos de Fase 3, controlados con comparador de IIAc e ITUc, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con ZERBAXA (1.5 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando era apropiado) y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en ITUc o meropenem 1 g cada 8 horas en IIAc) 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 ensayo ITUc fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el ensayo IIAc fueron de sexo masculino. La Tabla 4 lista las reacciones adversas que ocurrieron en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en estudios clínicos Fase 3 en IIAc y ITUc.

**Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en el 1% o más de los Pacientes que Recibieron ZERBAXA en los Ensayos Clínicos de Fase 3 de IIAc e ITUc por Clasificación por Órganos y Sistemas, Término Preferido e Indicación**

| Término Preferido                                                          | Infecciones Intraabdominales Complicadas |                               | Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, Incluyendo Pielonefritis |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                            | ZERBAXA*<br>(N=482)<br>n (%)             | Meropenem<br>(N=497)<br>n (%) | ZERBAXA*<br>(N=533)<br>n (%)                                          | Levofloxacina<br>(N=535)<br>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 Cardíacos</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>    |          |          |          |          |
|--------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Hipocalcemia†                                    | 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#                                | 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 polvo para infusión fue de 1.5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustada para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los ensayos de IIAC, ZERBAXA 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.

¶ 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 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 y 1.9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

#### *Reacciones Adversas Menos Comunes en Estudios Clínicos Fase 3 de IIAC e ITUc*

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con ZERBAXA 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, hipofosfatemia

*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 donde 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 recibieron ventilación mecánica y 92% estaban en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en el momento de la aleatorización. La mediana de la puntuación APACHE II fue 17. La tabla 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 Clase de Sistema Orgánico y Término Preferido**

| <b>Término Preferido</b>             | <b>Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador</b> |                                      |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                      | <b>ZERBAXA*<br/>N=361<br/>n (%)</b>                                   | <b>Meropenem<br/>N=359<br/>n (%)</b> |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b> |                                                                       |                                      |
| Diarrea                              | 23 (6.4)                                                              | 25 (7.0)                             |
| Vómito                               | 12 (3.3)                                                              | 10 (2.8)                             |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>   |                                                                       |                                      |
| <i>Clostridium difficile</i> colitis | 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 polvo para infusión fue de 3 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para emparejarse a la función renal, donde 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-glutamyl 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 ITUc e IIAc. 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 remover por hemodiálisis. Aproximadamente 66% de ceftolozano, 56% de tazobactam, y 51% del metabolito M1 de tazobactam fueron removidos por diálisis. No hay información disponible sobre el uso de hemodiálisis para tratar la sobredosis.

## **PARTE III: INFORMACIÓN CLÍNICA**

## **9. ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **9.1 Infecciones Intraabdominales Complicadas**

Un total de 979 adultos hospitalizados con IIAc fueron asignados aleatoriamente y recibieron la medicación del estudio en un estudio multinacional, doble ciego, comparado ZERBAXA 1.5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0.5 g) intravenosamente cada 8 horas más metronidazol (500 mg intravenosamente cada 8 horas) a meropenem (1 g intravenosamente cada 8 horas) durante 4 a 14 días de tratamiento. Las infecciones intraabdominales complicadas incluyeron apendicitis, colecistitis, diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, perforación de los intestinos y otras causas de abscesos intraabdominales y peritonitis.

La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica, definida como la resolución completa o mejora significativa de los signos y síntomas de la infección índice en la visita de prueba de curación (TOC, por sus siglas en inglés, para *test-of-cure*) la cual ocurrió 24 a 32 días después de la primera dosis del medicamento del estudio. La población de análisis de eficacia primaria fue la población Clínicamente Evaluable (CE), la cual incluyó todos los pacientes adherentes del protocolo que recibían una cantidad adecuada del medicamento del estudio. La variable de eficacia secundaria fue la respuesta clínica en la visita de prueba de curación en la población con Intención de Tratamiento (ITT), la que incluyó todos los sujetos distribuidos al azar independientemente de si los sujetos iban a recibir el medicamento del estudio o no.

La población CE consistió de 774 pacientes; la mediana de edad fue de 49 años y el 58.7% fueron hombres. El diagnóstico más frecuente fue la perforación apendicular o absceso peri-apendicular, que ocurre en el 47.7% de los pacientes. Se presentó peritonitis difusa al inicio del estudio en el 35.9% de los pacientes.

ZERBAXA más metronidazol no fue inferior a meropenem con respecto a las tasas de curación clínica en la visita de prueba de curación en la población CE. Las tasas de cura clínica en la visita de prueba de curación se muestran por población de pacientes en la Tabla 6. Las tasas de curación clínica en la visita de prueba de curación por patógeno en la población Microbiológicamente Evaluable (ME) se presentan en la Tabla 7. La población ME incluyó a todos los pacientes adherente del protocolo con al menos 1 patógeno intraabdominal al inicio del estudio independientemente de la susceptibilidad al medicamento del estudio.

**Tabla 6: Tasas de Curación Clínica en un Estudio de Fase 3 de Infecciones Intraabdominales Complicadas**

| <b>Análisis Poblacional</b> | <b>ZERBAXA más metronidazol* n/N (%)</b> | <b>Meropenem† n/N (%)</b> | <b>Diferencia de Tratamiento (99% IC)‡</b> |
|-----------------------------|------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|
| Población CE                | 353/375 (94.1)                           | 375/399 (94)              | 0 (-4.16, 4.3)                             |
| Población con 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 de 99% fue calculado usando el método Newcombe con los pesos mínimos de riesgo

**Tabla 7: Tasas de Curación Clínica por Patógeno en un Estudio de Fase 3 de Infecciones Intraabdominales Complicadas (Población ME)**

| <b>Grupo de Organismo Patógeno</b>                          | <b>ZERBAXA más metronidazol* n/N (%)</b> | <b>Meropenem† n/N (%)</b> |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Aeróbicos Gram-negativos</b>                             | 238/252 (94.4)                           | 273/291 (93.8)            |
| <i>Escherichia coli</i>                                     | 197/208 (94.7)                           | 216/231 (93.5)            |
| <i>Escherichia coli</i> (productoras de ESBL)               | 14/14 (100)                              | 18/20 (90)                |
| <i>Escherichia coli</i> (productoras de 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> (productoras de ESBL)          | 7/8 (87.5)                               | 3/4 (75)                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (productoras de 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)                 |
| <b>Aeróbicos Gram-positivos</b>                             | 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)                 |
| <b>Anaeróbicos Gram-negativos</b>                           | 104/109 (95.4)                           | 132/137 (96.4)            |

|                             |              |              |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 39/41 (95.1) | 56/57 (98.2) |
|-----------------------------|--------------|--------------|

En un subgrupo de las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* de ambos brazos del ensayo de Fase 3 de IIAC que cumplieron con los criterios especificados previamente para la susceptibilidad betalactámica, las pruebas genotípicas identificando ciertos grupos de ESBL (por ejemplo, TEM, SHV, CTX-M, OXA) en 53/601 (9%). Las tasas de curación en este subgrupo fueron similares a los resultados generales del ensayo. La prueba de susceptibilidad in vitro indicó que algunas de las cepas fueron susceptibles a ZERBAXA, mientras que otras no fueron susceptibles. Las cepas de un genotipo específico fueron vistas en los pacientes que fueron considerados ya sea para éxitos o fracasos.

## 9.2 Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis

Un total de 1068 adultos hospitalizados con infecciones del tracto urinario complicadas (incluyendo pielonefritis) fueron aleatorizados y recibieron la medicación del estudio en un estudio multinacional, doble ciego comparando ZERBAXA (1.5 g IV cada 8 horas) con levofloxacina (750 mg IV una vez al día) durante 7 días de terapia. La variable principal de eficacia fue definida como la erradicación microbiológica (todos los uropatógenos encontrados al inicio del estudio en  $\geq 10^5$  fueron reducidos a  $< 10^3$  UFC/mL) en la visita de prueba de curación (TOC) 7 ( $\pm 2$ ) días después de la última dosis del medicamento del estudio. La población de análisis de eficacia primaria fue la población microbiológicamente evaluable (ME), la cual incluyó pacientes con intención de tratamiento microbiológicamente modificados (mMITT, por sus siglas en inglés para *microbiologically modified intent-to-treat*) adheridos al protocolo con un cultivo de orina en la visita de prueba de curación. La variable de eficacia secundaria fue la erradicación microbiológica en la visita de prueba de curación en la población mMITT, la cual incluyó a todos los pacientes que recibieron la medicación del estudio y que tenían al menos 1 uropatógeno al inicio del estudio.

La población ME consistía en 693 pacientes con ITUc, incluyendo 567 (82%) con pielonefritis. La mediana de edad fue 50 años y el 73% fueron mujeres. Se identificó bacteremia concomitante en 50 (7.2%) pacientes al inicio del estudio.

ZZERBAXA fue superior a la levofloxacina con respecto a las tasas de erradicación microbiológica en la visita de prueba de curación tanto en la población ME como en la población mMITT (Tabla 8).

Las tasas de erradicación microbiológica en la visita de prueba de curación por el patógeno en la población ME se presentan en la Tabla 9.

**Tabla 8: Tasas de Erradicación Microbiológica en un Estudio de Fase 3 de Infecciones del Tracto Urinario Complicadas**

| Análisis Poblacional | ZERBAXA*<br>n/N (%) | Levofloxacina†<br>n/N (%) | Diferencia de Tratamiento<br>(99% IC)‡ |
|----------------------|---------------------|---------------------------|----------------------------------------|
| 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 de 99% se basa en el método Newcombe estratificado

**Tabla 9: Tasas de Erradicación Microbiológica por Patógeno en un Estudio de Fase 3 de Infecciones del Tracto Urinario Complicadas (Población ME)**

| Grupo de Organismo<br>Patógeno  | ZERBAXA<br>n/N (%) | Levofloxacina<br>n/N (%) |
|---------------------------------|--------------------|--------------------------|
| <b>Aeróbicos Gram-negativos</b> | 282/322 (87.6)     | 255/340 (75)             |
| <i>Escherichia coli</i>         | 232/261 (88.9)     | 219/284 (77.1)           |

|                                                             |              |              |
|-------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| <i>Escherichia coli</i> (productoras de ESBL)               | 26/36 (72.2) | 17/36 (47.2) |
| <i>Escherichia coli</i> (productoras de 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> (productoras de ESBL)          | 7/10 (70)    | 2/7 (28.6)   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (productoras de 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 los pacientes con patógenos resistentes a la 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 brazo de tratamiento de ZERBAXA y 42/99 (42.4%) en el brazo de tratamiento de levofloxacina (IC 95%: 22.7 [8.47, 35.73]).

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

En un subgrupo de las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* de los dos brazos del ensayo Fase 3 de las ITUc que cumplieron con los criterios especificados previamente para la susceptibilidad betalactámica, las pruebas genotípicas identificando ciertos grupos de ESBL (por ejemplo, TEM, SHV, CTX-M, OXA) en 104/687 (15%). Las tasas de curación en este subgrupo fueron similares a los resultados generales del ensayo. La prueba de susceptibilidad *in vitro* indicó que algunas de las cepas fueron susceptibles a ZERBAXA, mientras que otras no fueron susceptibles. Las cepas de un genotipo específico fueron vistas en los pacientes que fueron considerados ya sea para éxitos o fracasos.

### 9.3 Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador

Un total de 726 pacientes adultos hospitalizados con neumonía nosocomial 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 preespecificado. 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 a nivel basal 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 a nivel basal en 15% de los pacientes. Las comorbilidades clave incluyeron enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, e insuficiencia cardíaca congestiva a tasas de 12%, 22% y 16%, respectivamente.

En la población ITT, ZERBAXA fue no inferior a meropenem con relación al punto final primario de mortalidad por cualquier causa el 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        | Meropenem      | Diferencia del Tratamiento (IC del 95%) <sup>‡</sup> |
|----------------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------------------------|
| 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)                                   |

<sup>‡</sup> 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 en el Día 28 en pacientes con hiperdepuración renal a nivel basal (CrCL mayor de o igual a 150 mL/min) 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 falló el tratamiento antibiótico previo para neumonía nosocomial, las tasas de mortalidad por cualquier causa en el 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 a nivel basal, las tasas de mortalidad por cualquier causa en el 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 a nivel basal 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 (UFC)/mL. En las poblaciones mITT y ME, *Klebsiella pneumoniae* (34.6% y 38.6%, respectivamente) y *Pseudomonas aeruginosa* (25% y 28.8%, respectivamente) fueron los patógenos más prevalentes.

aislados de cultivos LRT basales. Entre todas las Enterobacteriaceae, 157 (30.7%) en la 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 a nivel basal fueron 157/259 (60.6%) para ZERBAXA y 137/240 (57.1%) para meropenem; los resultados fueron consistentes en la población ME con 85/113 (75.2%) y 78/117 (66.7%) de tasas de curación clínica, respectivamente. Las tasas de respuesta microbiológica en la TOC por patógeno en las poblaciones mITT y ME se presentan en la Tabla 12. En la población mITT, las tasas de respuesta microbiológica en pacientes con un patógeno Gram-negativo a nivel basal fueron 189/259 (73%) para ZERBAXA y 163/240 (67.9%) para meropenem; los resultados fueron consistentes en la población ME con 79/113 (69.9%) y 73/117 (62.4%) de tasas de respuesta microbiológica, respectivamente.

**Tabla 11: Tasas de Curación Clínica por Patógeno Basal de un Estudio Fase 3 de Neumonía Nosocomial (poblaciones mITT y ME)**

| Categoría de Patógeno Basal<br>Patógeno Basal            | Población mITT     |                      | Población ME       |                      |
|----------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|                                                          | ZERBAXA<br>n/N (%) | Meropenem<br>n/N (%) | ZERBAXA<br>n/N (%) | Meropenem<br>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>               | 4/5 (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 Basal de un Estudio Fase 3 de Neumonía Nosocomial (poblaciones mITT y ME)**

| Categoría de Patógeno Basal<br>Patógeno Basal            | Población mITT     |                      | Población ME       |                      |
|----------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|                                                          | ZERBAXA<br>n/N (%) | Meropenem<br>n/N (%) | ZERBAXA<br>n/N (%) | Meropenem<br>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 preespecificados 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 inhibidor betalactámico y betalactamasa.

### 10.2 Mecanismo de Acción

ZERBAXA es un medicamento antibacterial.

#### Microbiología

##### Mecanismo de Acción

Ceftolozano pertenece a la clase de antimicrobianos llamados cefalosporinas. Ceftolozano ejerce su actividad bactericida uniéndose a importantes proteínas de unión a penicilinas (PBPs, por sus siglas en inglés), lo que da lugar a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y la consiguiente muerte celular. Ceftolozano es un inhibidor de la PBPs de *P. aeruginosa* (por ejemplo, PBP1b, PBP1c y PBP3) y *E. coli* (por ejemplo, PBP3).

Tazobactam es un betalactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas. Es un inhibidor de muchas betalactamasas 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 betalactamasas de espectro extendido (ESBLs, por sus siglas en inglés) y otras betalactamasas de los siguientes grupos: TEM, SHV, CTX-M, y OXA. ZERBAXA también demostró actividad *in vitro* contra cepas de *P. aeruginosa* probadas que tenían AmpC cromosómica, pérdida de membrana porina externa (OprD, por sus siglas en inglés), o regulación sobre las bombas de flujo (MexXY, MexAB).

En el estudio de vigilancia de 2017 PACTS (Program to Assess Ceftolozane/Tazobactam Susceptibility; o Programa para Evaluar la Sensibilidad a Ceftolozano/Tazobactam), la susceptibilidad general a ceftolozano/tazobactam de 3937 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/tazobactam incluyen:

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

Tazobactam no inhibe todas las enzimas de Clase A.

Además, tazobactam no inhibe los siguientes tipos de betalactamasa:

- Carbapenemasas basadas en serina (por ejemplo, carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* [KPCs, por sus siglas en inglés])
- Metallo-beta-lactamasas (por ejemplo, metalo-beta-lactamasa New Delhi [NDM, por sus siglas en inglés])
- Betalactamasas Clase D de Ambler (OXA-carbapenemasas)

La información del cultivo y susceptibilidad y la epidemiología local deben ser consideradas en la selección o modificación de la terapia antibacterial.

### Resistencia Cruzada

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

### Interacción con Otros Antimicrobianos

Los estudios de sinergia *in vitro* sugieren que no hay antagonismo entre ceftolozano y tazobactam y otros medicamentos antibacterianos (por ejemplo, meropenem, amikacina, aztreonam, levofloxacina, tigeciclina rifampicina, linezolid, daptomicina, vancomicina y metronidazol).

### Lista 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 anaerobias  
*Bacteroides fragilis*

**Infecciones del Tracto Urinario 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 (Enterobacter) aerogenes*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

No se ha establecido la eficacia clínica frente a los siguientes patógenos aunque los estudios *in vitro* sugieren que podrían ser susceptibles a ZERBAXA en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

Bacterias gram-negativas  
*Burkholderia cepacia*  
*Citrobacter freundii*  
*Citrobacter koseri*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Morganella morganii*  
*Pantoea agglomerans*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*  
*Providencia stuartii*  
*Serratia liquefaciens*

Bacterias gram-positivas  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus intermedius*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus pneumoniae*

Bacterias anaeróbicas  
*Fusobacterium* spp.  
*Prevotella* spp.

**Tabla 13-A: Criterios de Interpretación de Susceptibilidad para Cefzolozano/Tazobactam**

| Patógeno | Concentraciones Inhibitorias<br>Mínimas (mcg/mL) | Difusión con Disco<br>Diámetro de la Zona (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><br>(neumonía nosocomial,<br>incluyendo VAP) <sup>†</sup>  | ≤0.5/4 | ---  | ---   | --- | ---   | --- |
| <i>Streptococcus</i> spp. Grupo Viridans<br>(IIAc e ITUc, incluyendo<br>pielonefritis)* | ≤8/4   | 16/4 | ≥32/4 | --- | ---   | --- |
| <i>Bacteroides fragilis</i> (IIAc e<br>ITUc, incluyendo pielonefritis)*                 | ≤8/4   | 16/4 | ≥32/4 | --- | ---   | --- |

S = susceptible, I = intermedio, R = resistente

\*Con base en 1.5 g IV cada 8 horas

<sup>†</sup> Con base en 3 g IV cada 8 horas

Un reporte de “Susceptible” indica que es probable que el antimicrobiano inhiba el crecimiento del patógeno si el medicamento antimicrobiano alcanza la concentración generalmente alcanzable en el sitio de la infección. Un reporte de “Intermedio” indica que el resultado debe ser considerado equívoco, y si el microorganismo no es completamente susceptible a los medicamentos alternativos clínicamente factibles, la prueba debe repetirse. Esta categoría implica posible aplicabilidad clínica en sitios del cuerpo donde el medicamento se concentra fisiológicamente. Esta categoría también proporciona una zona de seguridad que previene que los pequeños factores técnicos incontrolables causen mayores discrepancias en la interpretación. Un reporte de “Resistente” indica que no es probable que el antimicrobiano inhiba el crecimiento del patógeno si el medicamento antimicrobiano alcanza las concentraciones generalmente alcanzables en el sitio de la inyección; se debe seleccionar otra terapia.

### Control de Calidad

Los procedimientos de las pruebas estandarizadas de susceptibilidad requieren el uso de controles de laboratorio para monitorear y asegurar la exactitud y precisión de los suministros y reactivos utilizados en el ensayo, y las técnicas de los individuos que realizan la prueba. El polvo del estándar de ceftolozano y tazobactam deben proporcionar el siguiente rango de valores de CIM proporcionados en la Tabla 13-B. Para la técnica de difusión utilizando el disco de 30 mcg de ceftolozano / 10 mg de tazobactam, se debe lograr los criterios establecidos en la Tabla 13-B.

**Tabla 13-B: Rangos de Control de Calidad Aceptables para la Prueba de Susceptibilidad**

| Organismo Control de Calidad                             | Concentraciones Inhibitorias<br>Mínimas (mcg/mL)<br>(ceftolozano/tazobactam) | Difusión con Disco<br>Diámetros de la Zona (mm) |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>Escherichia coli</i><br>ATCC 25922                    | 0.12/4-0.5/4                                                                 | 24-32                                           |
| <i>Escherichia coli</i> *<br>ATCC 35218                  | 0.06/4-0.25/4                                                                | 25-31                                           |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>ATCC 27853              | 0.25/4-1/4                                                                   | 25-31                                           |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>†</sup><br>ATCC 49247 | 0.5/4-2/4                                                                    | 23-29                                           |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> *                           | 0.5/4-2/4                                                                    | 17-25                                           |

|                                               |            |       |
|-----------------------------------------------|------------|-------|
| ATCC 700603                                   |            |       |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i><br>ATCC 49619 | 0.25/4-1/4 | 21-29 |

ATCC = American Type Culture Collection (Colección Americana de Cultivos Tipo)

\* Almacene los cultivos de reserva de *E. coli* ATCC 35218 and *K. pneumoniae* ATCC 700603 a -60°C o menos y prepare los cultivos de reserva de trabajo semanalmente.

† Esta cepa puede perder su plásmido y desarrollar susceptibilidad a los agentes antimicrobianos betalactámicos después de transferencias repetidas en el medio de cultivo. Minimizar eliminando el nuevo cultivo del almacenamiento al menos una vez al mes o cuando la cepa comienza a mostrar un aumento del diámetro de la zona a la ampicilina, piperacilina, o ticarcilina,

### 10.3 Farmacodinámica

Como con otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo que la concentración plasmática de ceftolozano excede la concentración mínima inhibitoria (CMI) del organismo infectado es el mejor predictor de la eficacia en modelos animales de infección.

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

El análisis de exposición-respuesta en los ensayos clínicos de eficacia y seguridad para IIAc, ITUc y neumonía nosocomial apoya la dosis recomendada de ZERBAXA.

#### Electrofisiología Cardíaca

En un estudio minucioso, cruzado, randomizado, positivo y controlado con placebo del intervalo QTc, 51 sujetos sanos se les administró una sola dosis terapéutica de ZERBAXA 1.5 gramos (ceftolozano 1 g y tazobactam 0.5 g) y una dosis supratrapéutica de ZERBAXA 4.5 gramos (ceftolozano 3 g y tazobactam 1.5 g). No se detectaron efectos significativos de ZERBAXA sobre la frecuencia cardíaca, morfología del electrocardiograma, intervalos PR, QRS o QT. Por lo tanto, ZERBAXA no afecta a la repolarización cardíaca.

### 10.4 Farmacocinética

#### **Introducción General**

Los parámetros farmacocinéticos medios de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) en adultos sanos con función renal normal después de infusiones intravenosas múltiples durante 1 hora de 1.5 g de ZERBAXA (ceftolozano 1 g y tazobactam 0.5 g) o 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) administradas cada 8 horas se resumen en la Tabla 14. Los parámetros farmacocinéticos de ceftolozano y tazobactam fueron similares después de la administración de dosis únicas y 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 Estable de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) Después de Múltiples Infusiones Intravenosas de 1 Hora de ZERBAXA 1.5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0.5 g) o 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) Cada 8 Horas en Adultos Sanos**

| Parámetros PK                                 | ZERBAXA 1.5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0.5 g) |                   | ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) |                  |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|------------------|
|                                               | Ceftolozano (n=10)                                 | Tazobactam (n=10) | Ceftolozano (n=7)                              | Tazobactam (n=7) |
| C <sub>máx</sub> (mcg/mL)                     | 74.4 (14)                                          | 18.0 (8)          | 112 (13)                                       | 25.8 (15)        |
| t <sub>máx</sub> (h) <sup>†</sup>             | 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 <sub>0-8,ss</sub> (mcg·h/mL) <sup>‡</sup> | 182 (15)                                           | 25.0 (15)         | 300 (9.8)                                      | 40.5 (13)        |
| t <sub>½</sub> (h)                            | 3.12 (22)                                          | 1.03 (19)         | 2.8 (14)                                       | 1.0 (18)         |

<sup>†</sup> Mediana (mínimo, máximo)

<sup>‡</sup> 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<sub>0-8,ss</sub> por tres (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 promedio en estado estable de ZERBAXA en pacientes con IIAC e ITUc que recibieron una infusión intravenosa durante 1 hora de 1.5 g de ZERBAXA (1 g de ceftolozano y 0.5 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 Promedio (CV%) en Estado Estable 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 (ceftolozano 1 g y tazobactam 0.5 g) en Pacientes con IIAC e ITUc |                    | ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) en Pacientes con Neumonía Nosocomial |                    |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                  | Ceftolozano (n=317)                                                             | Tazobactam (n=244) | Ceftolozano (n=247)                                                                 | Tazobactam (n=247) |
| C <sub>máx</sub> (mcg/mL)        | 65.7 (41)                                                                       | 17.8 (51)          | 105 (44)                                                                            | 26.4 (49)          |
| AUC <sub>0-8,ss</sub> (mcg·h/mL) | 186 (40)                                                                        | 35.8 (160)         | 392 (60)                                                                            | 73.3 (104)         |
| t <sub>½</sub> (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 aproximadamente del 16% al 21% y del 30 %, respectivamente. El volumen de distribución medio (CV%) en estado estacionario de ZERBAXA en hombres adultos sanos (n = 51) tras una dosis única intravenosa de

ZERBAXA 1.5 (ceftolozano 1 g y tazobactam 0.5 g) fue de 13.5 L (21%) y 18.2 L (25%) para ceftolozano y tazobactam, respectivamente, similar al volumen de líquido extracelular.

Después de infusiones intravenosas de 1 hora de 3 g de ZERBAXA (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam) o lo ajustado con base en la función renal cada 8 horas en pacientes ventilados con neumonía confirmada o sospecha (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 se elimina principalmente en la orina como fármaco original sin cambios y, por lo tanto, no parece ser metabolizado de una manera apreciable. El anillo betalactámico de tazobactam se hidroliza para formar el metabolito M1 de tazobactam farmacológicamente inactivo.

### **Eliminación**

Ceftolozano, tazobactam, y el metabolito M1 de tazobactam se eliminan por los riñones. Tras la administración de una dosis única IV de 1 g/0.5 g de ceftolozano/tazobactam a hombres adultos sanos, más del 95% de ceftolozano se eliminó en la orina como sustancia original sin cambios. Más del 80% de tazobactam se excretó como compuesto original con la cantidad restante excretada como el metabolito M1 de tazobactam. Tras una dosis única de ZERBAXA, la depuración renal de ceftolozano (3.41 – 6.69 L/h) fue similar al aclaramiento plasmático (4.10 a 6.73 L/h) y similar a la tasa de filtración glomerular de la fracción sin unir, lo que sugiere que ceftolozano se elimina por los riñones mediante filtración glomerular.

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

### **Poblaciones Especiales**

#### Insuficiencia Renal

Ceftolozano, tazobactam, y el metabolito M1 de tazobactam se eliminan por los riñones.

El AUC de la media geométrica normalizada de la dosis de ceftolozano aumentó hasta 1.26 veces, 2.5 veces y 5 veces en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos con la función renal normal. Las respectivas AUC de las medias geométricas normalizadas de la dosis de tazobactam aumentaron aproximadamente 1.3 veces, 2 veces y 4 veces. Para mantener exposiciones sistémicas similares a las observadas con la función renal normal, se requiere un ajuste de la dosis [ver Dosis y Administración (2.2)].

En los sujetos con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis, aproximadamente dos tercios de la dosis administrada de ceftolozano/tazobactam se elimina por la hemodiálisis. La dosis recomendada en IIAc o ITUc en los sujetos con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis es una dosis única de carga de 750 mg de ZERBAXA (ceftolozano 500 mg y tazobactam 250 mg), seguida de una dosis de mantenimiento de 150 mg de ZERBAXA (ceftolozano 100 mg y tazobactam 50 mg) administrada cada 8 horas durante el resto del periodo de tratamiento. La dosis recomendada en sujetos con neumonía nosocomial con ESRD en 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 la hemodiálisis, la dosis se debe administrar inmediatamente después de finalizar la diálisis [ver Dosis 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

Ya que ceftolozano/tazobactam no experimenta metabolismo hepático, no se espera que la depuración sistémica de ceftolozano/tazobactam se vea afectada por la insuficiencia hepática. No se recomienda ajustar la dosis de ZERBAXA en los sujetos con insuficiencia hepática [ver Dosis y Administración (2.3)].

#### Pacientes de Edad Avanzada

En un análisis farmacocinético poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en el AUC con respecto a la edad. No se recomienda ajustar la dosis de ZERBAXA en función de la edad únicamente. 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 los pacientes pediátricos.

#### Género

En un análisis farmacocinético poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observó ninguna diferencia clínicamente relevante en el AUC de ceftolozano y tazobactam. No se recomienda ajustar la dosis en función del género.

#### Raza

En un análisis farmacocinético poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observó ninguna diferencia clínicamente relevante en el AUC de ceftolozano/tazobactam en sujetos caucásicos, en comparación con otras razas. No se recomienda ajustar la dosis en función de la raza.

### **10.5 Estudios de Interacción Farmacológica**

Ver Interacciones Farmacológicas y Otras Formas de Interacciones (5).

## **PARTE IV: INFORMACIÓN PRE-CLÍNICA**

### **11. TOXICOLOGÍA ANIMAL**

#### **11.1 Carcinogénesis**

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

#### **11.2 Mutagénesis**

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



Ceftolozano fue negativo para la genotoxicidad en el ensayo *in vitro* de mutagenicidad microbiológica (Ames), el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células fibroblastos de pulmón de hámster Chino, el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, el ensayo *in vitro* HPRT en células de ovario de hámster Chino, el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, y el ensayo *in vivo* de síntesis no programada de ADN (UDS, por sus siglas en inglés).

Tazobactam fue negativo para la genotoxicidad en un ensayo *in vitro* de mutagenicidad microbiológica (Ames), un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células pulmonares de hámster Chino, un ensayo de mutación puntual de los mamíferos (células de ovario de hámster Chino HPRT), un ensayo *in vivo* de aberración cromosómica en ratas, un ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de ratón, y un ensayo de síntesis no programada de ADN (UDS). Tazobactam fue positivo para la genotoxicidad en un ensayo *in vitro* de linfoma de ratón en  $\geq 3000$  mcg/mL.

### 11.3 Reproducción

Ceftolozano no tiene efectos adversos en la fertilidad en las ratas macho o hembra a dosis intravenosas de hasta 1000 mg/kg/día. El valor de la exposición plasmática media (AUC) a esta dosis es aproximadamente 1.4 veces el valor promedio diario de la exposición humana a 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 masculina y femenina no fueron alterados con dosis inferiores o iguales a 640 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis más alta recomendada en humanos de 1 gramo cada 8 horas basada en la comparación de la superficie corporal).

### 11.4 Desarrollo

Ver Embarazo (7.1).

## **PART V: INFORMACIÓN QUÍMICA, DE MANUFACTURA & CONTROLES (CMC)**

### **12. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam)

### **13. FORMA FARMACÉUTICA**

ZERBAXA 1.5 g (ceftolozano y tazobactam) polvo para infusión se presenta como un polvo estéril blanco a amarillento para reconstituir en viales de dosis única; cada vial contiene 1 g de ceftolozano (equivalente a 1.147 g de sulfato de ceftolozano) y 0.5 g de tazobactam (equivalente a 0.537 g de tazobactam sódico).

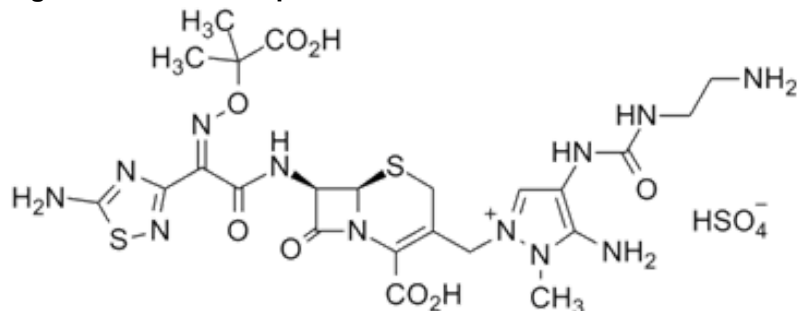
### **14. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

#### **14.1 Química**

ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) es un producto antibacteriano combinado, consistente del antibacteriano cefalosporínico sulfato de ceftolozano y el inhibidor de beta-lactamasa tazobactam sódico, para administración intravenosa.

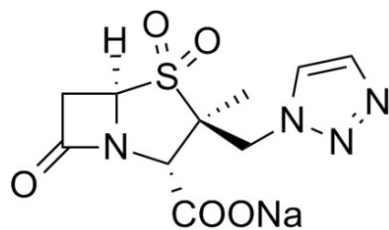
El sulfato de ceftolozano es un medicamento antibacteriano semi-sintético del tipo beta-lactámico, para administración parenteral. El nombre químico del sulfato de ceftolozano es 1H-Pirazolio, 5-amino-4-[[[(2-aminoetil)amino]carbonil]amino]-2-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(1-carboxi-1-metiletoxi)imino]acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]-1-metil-,sulfato (1:1). La fórmula molecular es  $C_{23}H_{31}N_{12}O_8S_2 \cdot HSO_4^-$  y el peso molecular es 764.77.

**Figura 1: Estructura química de sulfato de ceftolozano**



El tazobactam sódico, un derivado del núcleo de la penicilina, es una sulfona del ácido penicilánico. Su nombre químico es (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido de sodio. La fórmula química es  $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$  y el peso molecular es 322.3.

**Figura 2: Estructura química de tazobactam sódico**



ZERBAXA 1.5 g (ceftolozano y tazobactam) polvo para infusión es un polvo estéril blanco a amarillento para reconstituir, que consiste en 1g de ceftolozano (equivalente a 1.147 g de sulfato de ceftolozano) y 0.5 g de tazobactam (equivalente a 0.537 g de tazobactam sódico) por vial empacado en viales de vidrio de dosis unitarias. El producto contiene cloruro de sodio (487 mg/vial) como agente estabilizador, ácido cítrico (21 mg/vial) y L-arginina (aproximadamente 600 mg/vial) como excipientes.

## 14.2 Composición

### Ingrediente Activo

ZERBAXA 1.5 g (ceftolozano y tazobactam) polvo para infusión es un polvo estéril blanco a amarillento para reconstituir, que consiste de 1g de ceftolozano (equivalente a 1.147 g de sulfato de ceftolozano) y 0.5 g de tazobactam (equivalente a 0.537 g de tazobactam sódico) por vial empacado en viales de vidrio de dosis unitarias.

### Ingredientes Inactivos (Lista de excipientes)

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

## 14.3 Almacenamiento

Los viales de ZERBAXA se deben conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C.  
Protéjase de la luz.

Para condiciones de almacenamiento después de la reconstitución o dilución del medicamento [ver Dosis y Administración (2.1)].

ZERBAXA y todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

#### **14.4 Incompatibilidades**

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

#### **14.5 Vida Útil**

No utilice este medicamento después de la fecha indicada a continuación de EXP o (Cad.º) en el envase.

#### **14.6 Disponibilidad**

ZERBAXA está disponible en Caja x 10 viales de 1.5 g c/u más prospecto.

#### **14.7 Precauciones Especiales para Desechar y Otro Tipo de Manejo**

Ninguna