

LEAFLET TEXT ATTRIBUTES & DATA Character Count | 80165 Word Count Line Count Available Space 8% - 102Lines Body Text Size Body Text Scaling | 100%

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR **Zerbaxa**® Ceftolozano 1 g Tazobactam 0,5 g

Polvo liofilizado para inyectable – Vía infusión intravenosa VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Cada frasco ampolla contiene: Ceftolozano sulfato (equivalente a ceftolozano base 1 g) 1,147 g; Tazobactam sódico (equivalente a Tazobactam base 0,5 g) 0,537 g. Interacciones medicamentosas Excipientes: L-arginina 600 mg; Cloruro de sodio 487 mg; Ácido cítrico anhidro 21 mg. ACCIÓN TERAPÉUTICA ZERBAXA (Ceftolozano/Tazobactam) es un fármaco bactericida. Ceftolozano es un agente beta-lactámico y Tazobactam es un inhibidor de la enzima beta-lactamasa.

Código ATC: J01CG – Inhibidores de la betalactamasa. INDICACIONES (clAl, por las siglas en inglés) provocadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos susceptibles: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, y Streptococcus salivarius.

Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis pielonefritis, provocadas por los siguientes microorganismos Gram negativos susceptibles: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, y Pseudomonas

Transportadores de membrana Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP)

asociada a ventilador, provocadas por los siguientes microorganismos Gram negativos susceptibles: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella de tazobactam. oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa y Serratia marcescens.

inhibidor de las beta-lactamasas tazobactam sódico, para administración intravenosa. inhibidor de las beta-lactamasas tazobactam sódico, para administración intravenosa.

Ceftolozano sulfato es un fármaco antibacteriano semisintético de la clase de los beta-lactámicos para administración parenteral. El nombre químico de ceftolozano sulfato es un fármaco antibacteriano semisintético de la clase de los beta-lactámicos para administración parenteral. El nombre químico de ceftolozano sulfato es un fármaco antibacteriano semisintético de la clase de los beta-lactámicos para administración parenteral. El nombre químico de ceftolozano sulfato es unión a proteínas de unión a penicilina (PBPs, por sus siglas en inglés). Ceftolozano es un inhibidor de las PBPs de *P. aeruginosa* (por ejemplo, PBP1s, PBP1c, y PBP3) y *E. coli* (por ejemplo, PBP3). rectiolozano suitato es un raffraco ariunateriario seriminente de la classe de los seta ractalimos para deminisco para deminis Figura 1: Estructura química de ceftolozano sulfato

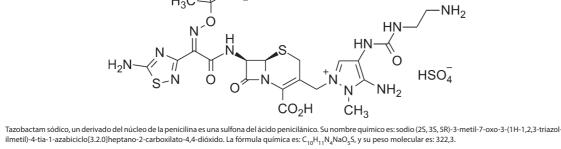


Figura 2: Estructura química de tazobactam sódico

ZERBAXA es un fármaco bactericida (ver Microbiología).

ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) polvo liofilizado para inyectable es un polvo estéril color blanco a amarillo para reconstitución que consta de ceftolozano 1 g (equivalente a 1,147 g de ceftolozano sulfato) y tazobactam 0,5 g (equivalente a 0,537 g de tazobactam sódico) por frasco ampolla, presentado en frascos ampolla de dosis

Bacterias Gram positivas: PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Tal como sucede con otros agentes antibacto nos beta-lactámicos, el porcentaje de tiempo del intervalo de dosificación en que la concentración plasmática de ceftolozano Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis excede la concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés) del organismo infectante demostró ser el mejor predictor de eficacia en modelos animales de Bacterias Gram negativas: infección. Se determinó que el porcentaje de tiempo del intervalo de dosificación en que la concentración plasmática de tazobactam excede un umbral de concentración Escherichia coli es el parámetro que mejor pronostica la eficacia de tazobactam en modelos in vitro e in vivo. Los análisis exposición-respuesta en los estudios clínicos de seguridad y eficacia Klebsiella pneumoniae para cIAI, cUTI, y HABP/VABP avalan la dosis recomendada de ZERBAXA.

En un estudio exhaustivo del intervalo QTc, randomizado, controlado con activo y placebo, y cruzado, se administró a 51 sujetos sanos una dosis terapéutica única de Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP) ZERBAXA 1,5 gramos (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) y una dosis supraterapéutica de ZERBAXA 4,5 gramos (ceftolozano 3 g y tazobactam 1,5 g). No se detectaron

Bacterias Gram negativas: efectos significativos de ZERBAXA sobre la frecuencia cardiaca, la morfología del electrocardiograma, PR, QRS, ni sobre el intervalo QT. La farmacocinética de ceftolozano y tazobactam es similar después de la administración de dosis únicas y múltiples. La C_{máx} y el AUC de ceftolozano y tazobactam aumentan en forma proporcional a la dosis.
En la Tabla 1 se resumen los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario promedio de la población de ZERBAXA en pacientes con cIAI y cUTI que recibieron

infusiones intravenosas de 1 hora de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) o pacientes con HABP/VABP que recibieron infusiones intravenosas de 1 hora de Proteus minuolis Pseudomonas aeruginosa ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) cada 8 horas. Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos en estado estacionario promedio (SD) de la población de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) después

Los siguientes datos in vitro están disponibles, pero su significado clínico se desconoce. Al menos 90% de las bacterias siguientes exhiben una concentración inhibitoria

		no 1 g y tazobactam 0,5 g) con cIAI y cUTI	ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) en pacientes con HABP/VABP		
Parámetros farmacocinéticos –	Ceftolozano (n=317)	Tazobactam (n=244)	Ceftolozano (n=247)	Tazobactam (n=247)	
C _{máx} (mcg/ml)	65,7 (27)	17,8 (9)	105 (46)	26,4 (13)	
AUC _{0-8.ss} (mcg•h/ml)	186 (74)	35,8 (57)	392 (236)	73,3 (76)	

medio (CV%) en estado estacionario de ZERBAXA en hombres adultos sanos (n= 51), después de una dosis intravenosa única de ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g Bacterias Gram positivas: y tazobactam 0,5 g) fue de 13,5 l (21%) y de 18,2 l (25%) para ceftolozano y tazobactam, respectivamente, similar al volumen del líquido extracelular. Después de infusiones intravenosas de 1 hora de ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) o lo ajustado en pase a la función en pa Después de infusiones intravenosas de 1 hora de ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) o lo ajustado en base a la función renal cada 8 horas en pacientes

Streptococcus intermedius Ceffolozano es eliminado del organismo por excreción renal con una vida media promedio de aproximadamente 3 a 4 horas. Tazobactam es eliminado del organismo por como se muestra en la Tabla 2.

excreción renal y metabolismo con una vida media plasmática promedio de aproximadamente 2 a 3 horas. La vida media (t_{1/2}) de eliminación de ceftolozano o tazobactam

Tabla 2: Posología de ZERBAXA por infección en pacientes con CrCI mayor a 50 ml/min ano no parece ser metabolizado en forma apreciable y no es un sustrato de las enzimas CYP. El anillo beta-lactámico de tazobactam es hidrolizado para formar el Infecciones intraabdomina metabolito M1 farmacológicamente inactivo de tazobactam.

(ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) a hombres adultos sanos, más de 95% de ceftolozano se excretó en orina como fármaco original sin cambios. Más de 80% de bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP) tazobactam se excretó como compuesto original, y el resto se excretó como el metabolito M1 de tazobactam. Después de la administración de una dosis única de ZERBAXA, el clearance renal de ceftolozano (3,41 - 6,69 l/h) fue similar al Cl plasmático (4,10 a 6,73 l/h), y similar a la tasa de filtración glomerular para la fracción libre, lo cual sugiere que ceftolozano es eliminado por los riñones mediante filtración glomerular. Tazobactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 y se ha observado que

El ajuste de la dosis no es necesario en base a la edad (18 años y más), el género o la raza/etnia. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de ceftolozano y tazobactam basadas en la edad (18 años y más), el sexo, el peso o la raza/etnia. Pacientes con insuficiencia renal
El AUC geométrica normalizada promedio de la dosis de ceftolozano aumentó hasta 1,26 veces, 2,5 veces, y 5 veces en sujetos con CrCl 80-51 ml/min, 50-30 ml/min, y 29-15 ml/min, respectivamente, comparado con sujetos sanos con función renal normal. El AUC geométrica normalizada promedio respectiva para la dosis de tazobactam aumentó aproximadamente hasta 1,3 veces, 2 veces, y 4 veces. Para mantener exposiciones sistémicas similares a las de una función renal normal, se requiere efectuar ajustes en la posología (ver Posología y forma de administración, Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal). En sujetos con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) en hemodiálisis (HD, por sus siglas en inglés), aproximadamente dos tercios de la dosis

administrada de ZERBAXA es removida por HD. En pacientes con ESRD en HD se recomienda una dosis de carga única de ZERBAXA seguida por una dosis de mantenimiento administrada cada 8 horas por el resto del período de tratamiento. Los días de HD, administre la dosis lo antes posible después de finalizada la HD. (Ver Posología y forma de administración, Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal). Después de una infusión intravenosa única de 1 hora de ZERBAXA 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) a pacientes en estado crítico con CrCl mayor o igual a 180 ml/min (N=10), los valores promedio de la vida media terminal del ceftolozano y el tazobactam fueron 2,6 horas y 1,5 horas, respectivamente. No se recomienda un ajuste de la Preparación de las soluciones dosis de ZERBAXA para pacientes con HABP/VABP con función renal aumentada (ver Estudios clínicos, Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana a asociada a ventilador (NAH/NAV)).

omo ZERBAXA no sufre metabolismo hepático, no se prevé que el clearance sistémico de ZERBAXA se vea afectado por la insuficiencia hepática. No se recomienda realizar ajustes de la dosis de ZERBAXA en personas con insuficiencia hepática.

En un análisis de la farmacocinética de la población de ZERBAXA, no se observó diferencias clínicamente relevantes en la exposición relacionada a la edad. (ver Posología y forma de administración, Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal). No se ha determinado la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

No se observaron interacciones medicamentosas entre ceftolozano y tazobactam en un estudio clínico en 16 sujetos sanos. Los datos in vitro e in vivo indican que es poco probable que ZERBAXA cause interacciones medicamentosas clínicamente relevantes relacionadas con las enzimas CYP y los transportadores a concentraciones Los datos in vivo indicaron que ZERBAXA no es un sustrato para las enzimas CYP. Por ende es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que impliquen la inhibición o inducción de las enzimas CYP por otros fármacos. Los estudios in vitro demostraron que ceftolozano, tazobactam y el metabolito M1 de este último no inhiben a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ni a CYP3A4, y no inducen a CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4 a las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los estudios de inducción *in vitro* en hepatocitos primarios [150 mg (100 mg y 50 mg)

humanos demostraron que ceftolozano, tazobactam, y el metabolito M1 de este último, disminuyeron la actividad de las enzimas CYP182 y Los niveles del ARNm en hepatocitos humanos primarios, como así también los niveles de CYP3A4 y ARNm a concentraciones plasmáticas superiores a las terapéuticas. El metabolito de soluciones claras, incoloras a soluciones claras, incoloras a soluciones claras, incoloras de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones serias que figurancio de soluciones claras, incoloras a soluciones claras, incoloras a soluciones claras, incoloras de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto. M1 de tazobactam también disminuyó la actividad de CYP3A4 a concentraciones plasmáticas superiores a las terapéuticas. Se realizó un estudio clínico de interacción ZERBAXA está indicado en pacientes de 18 años y mayores para el tratamiento de las infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI, por sus siglas en inglés), inclusive medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentosas, y sus resultados indicaron que no se prevén interacciones medicamentos que no se prevén i Ceftolozano y tazobactam no fueron sustratos para P-gp ni BCRP, y tazobactam no fue un sustrato para OCT2 in vitro a concentraciones terapéuticas. Tazobactam es un sustrato conocido de OAT1 y OAT3. La coadministración de tazobactam con el inhibidor de OAT1/OAT3 probenecid ha demostrado que prolonga la

Almacenamiento de las soluciones reconstituidas

ZERBAXA está indicado en pacientes de 18 años y mayores para el tratamiento de pacientes con neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana vida media de tazobactam en un 71%. La coadministración de ZERBAXA con fármacos que inhiben a OAT1 y/o a OAT3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas vida media de tazobactam en un 71%. La coadministración de ZERBAXA con fármacos que inhiben a OAT1 y/o a OAT3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas vida media de tazobactam en un 71%. La coadministración de ZERBAXA reconstituido con agua estéril para inyectables, la solución de ZERBAXA reconstituida se puede mantener Los datos in vitro indican que ceftolozano no inhibe a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, ni MATE2-K in vitro a las concentraciones Luego de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o con dextrosa al 5%, ZERBAXA es estable durante 24 horas cuando se almacena a temperatura ambiente A fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener la eficacia de ZERBAXA y de otros medicamentos antibacterianos, ZERBAXA debe ser utilizado

Los datos *in vitro* indican que ni tazobactam ni su metabolito M1 inhiben a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, ni los transportadores BSEP a las concentraciones

Los datos *in vitro* indican que ni tazobactam ni su metabolito M1 inhiben a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, ni los transportadores BSEP a las concentraciones

Los datos *in vitro* indican que ni tazobactam ni su metabolito M1 inhiben a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, ni los transportadores BSEP a las concentraciones únicamente para tratar o prevenir infecciones que comprobadamente o con gran sospecha sean causadas por bacterias susceptibles. Cuando esté disponible información plasmáticas terapéuticas. Tazobactam inhibió *in vitro* a los trasportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores de IC₅₀ de 118 y 147 mcg/ml, respectivamente. Se llevó a cabo de cultivo y de susceptibilidad, debe considerársela para seleccionar en forma empírica el tratamiento. Si se carece de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a seleccionar en forma empírica el tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

ONTRAINDICACIONES

**ONTRAINDICACION

ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) es un producto de combinación de antibacterianos que consta del fármaco antibacteriano cefalosporina ceftolozano sulfato y del la biestifica de las heta las terras constantes de la pared celular, ceftolozano pertenece a la clase cefalosporina de fármacos antibacterianos. La acción bactericida de ceftolozano produce la inhibición de la biosíntesis de la pared celular, ceftolozano pertenece a la clase cefalosporina de fármacos antibacterianos. La acción bactericida de ceftolozano produce la inhibición de la biosíntesis de la pared celular, ceftolozano pertenece a la clase cefalosporina de fármacos antibacterianos. cromosómicas y mediadas por plásmidos. Los mecanismos de resistencia a los beta-lactámicos pueden incluir la producción de beta-lactamasas, la modificación de las PBPs por adquisición de genes o alteración del

blanco, regulación positiva de las bombas de eflujo, y pérdida de porinas de membrana externa Los aislamientos clínicos pueden producir beta-lactamasas múltiples, expresar niveles variables de beta-lactamasas, o tener variaciones de secuencias de aminoácido: Al seleccionar o modificar un tratamiento antibacteriano se debe considerar la información de cultivo y susceptibilidad y la epidemiología local. sencia de algunas beta-lactamasas de espectro extendido (ESBLs, por sus siglas en inglés), y de otras

RBAXA no es activo contra bactarias que apadeixas beta-lactamasas de los grupos siguientes: TEM, SHV, CTX-M, y OXA. ZERBAXA no es activo contra bacterias que producen serina carbapenemasa de K.

Antes de comenzar el tratamiento con ZERBAXA, debe realizarse una minuciosa averiguación sobre reacciones de hipersensibilidad previas a otras cefalosporinas, En los estudios clínicos de ZERBAXA, algunos aislamientos de Enterobacteriaceae con concentración inhibitoria mínima a ZERBAXA ≤ 2 µg/ml produjeron beta-lactamasas. Dichos aislamientos produjeron una o más beta-lactamasas de los siguientes grupos enzimáticos: CTX-M, OXA, TEM, o SHV. Algunas de estas beta-lactamasas fueron también producidas por aislamientos de Enterobacteriaceae con concentración inhibitoria mínima a ZERBAXA > 2 mcg/ml. o regulación positiva de bombas de eflujo (MexXY, MexAB). Los aislamientos resistentes a otras cefalosporinas pueden resultar susceptibles a ZERBAXA, a pesar de que puede producirse resistencia cruzada. Interacción con otros antimicrobianos

levo floxacina, tige ciclina, rifampina, linezolid, daptomicina, van comicina, y metronidazol).ZERBAXA demostró ser activo contra las siguientes bacterias, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas (ver Indicaciones). Infecciones intraabdominales complicadas

Enterobacter cloacae Klebsiella oxytoca

Proteus mirabilis Streptococcus salivarius Bacterias anaeróbicas:

Bacteroides fragilis

Pseudomonas aeruginosa

Citrobacter koseri Proteus vulgaris Providencia stuartii

Dosis Frecuencia Tiempo de infusión (horas) Duración del tratamiento 1,5 g Cada 8 horas Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis 1,5 g Cada 8 horas Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía 3 g Cada 8 horas Para pacientes con un CrCl 50 ml/min o menor, se requiere un ajuste de la dosis (ver Tabla 3). Todas las dosis de ZERBAXA son administradas durante 1 hora. Para los

pacientes con función renal cambiante, controle el CrCl al menos diariamente, y ajuste la posología de ZERBAXA convenientemente (ver Uso en poblaciones específicas, Pacientes con insuficiencia renal; Propiedades farmacológicas, Farmacocinética). Tabla 3: Posología de ZERBAXA en pacientes adultos con CrCl 50 ml/min o menor CrCl (ml/min) estimado* complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP)

Infecciones intraabdominales complicadas e infecciones Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía 0 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 5 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 una uosis de carga unica de /50 mg (500 mg y 250 mg)
y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del período de tratamiento (los días de hemodiálisis, administre la dosis tan proprto como can proprio ceno proprio como can proprio ceno Enfermedad renal en estadio terminal (Lina dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg)) Una dosis de carga única de 2,25 g (1,5 g y 0,75 g) seguida por (ESRD) en hemodiálisis (HD) seguida por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg) una dosis de mantenimiento de 450 mg (300 mg y 150 mg) (ESRD) en hemodiálisis (HD) y 50 mg) administrada cada o notas por enesso del periodo de l'artamiento (los días de hemodiálisis, administre la dosis tan tratamiento (los días de hemodiálisis, administre la dosis tan renal; Propiedades farmacológicas, Farmacocinética). pronto como sea posible luego de finalizar la diálisis). pronto como sea posible luego de finalizar la diálisis). Pacientes con insuficiencia renal

Reconstituya cada frasco ampolla de ZERBAXA con 10 ml de agua estéril para inyectables, o cloruro de sodio al 0,9% para inyectables, según la Farmacopea de EE.UU. Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad (USP), y agite suavemente para disolver el contenido. El volumen final es de aproximadamente 11,4 ml por frasco ampolla. Precaución: La solución reconstituida no debe

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

porción no utilizada. Tabla 4: Preparación de las dosis Dosis de ZERBAXA (ceftolozano y tazobactar Volumen a retirar del/de los frasco(s) ampolla reconstituido(s) ascos ampolla de 11,4 ml cada uno (contenido total de 2 frascos ampolla) 4 ml de 1 frasco ampolla (contenido total) y 5,7 ml de un segundo frasco ampolla nl (contenido total de 1 frasco ampolla)

No se ha determinado la compatibilidad de ZERBAXA con otros fármacos. ZERBAXA no se debe mezclar con otros fármacos, ni agregar físicamente a soluciones que durante 1 hora antes de transferirla y diluirla en una bolsa de infusión adecuada.

n análisis de subgrupos de un estudio cla nes tenían un CrCl mayor a 50 ml/min (Tab	un clearance de creatinina basal de 30 a 50 ml/min Al Fase 3, las tasas de curación clínica fueron menores en pacientes la 5). La reducción en las tasas de curación clínica fue más marcada er ó una tendencia similar en el estudio cUTI. Deberá controlarse el CrCl	la rama de ZERBAXA más metronidazol, comparado	Las rea cefalea de Fas Tabla
.,,	A convenientemente (ver Posología y forma de administración, Ajuste o dio Fase 3 de cIAI por función renal basal (Población MITT)	de posología en pacientes con insuficiencia renal).	Térmi
ción renal basal	ZERBAXA más Metronidazol	Meropenem	
	n/N (%)	n/N (%)	Náuse
mayor a 50 ml/min	312/366 (85,2)	355/404 (87,9)	Cefale

penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si se debe administrar este producto a un paciente con alergia a una cefalosporina, penicilina, u otro beta-lactámico, actuar con precaución y a que se ha determinado sensibilidad cruzada. Si se produce una reacción anafiláctica a ZERBAXA, discontinúe el fármaco e instituya un tratamiento apropiado.Diarrea asociada con Clostridioides difficile ZERBAXA demostró actividad in vitro contra aislamientos de P. aeruginosa analizados que tenían AmpC cromosómica, pérdida de porinas de membrana externa (OprD), Se ha informado diarrea por Clostridioides difficile (CDAD, por sus siglas en inglés) para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, inclusive ZERBAXA, y su gravedad puede variar de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, y puede permitir la proliferación excesiva de C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen a que se desarrolle CDAD. Debe considerarse CDAD en todos los pacientes que se presenten con diarrea luego del uso Los estudios de sinergia in vitro no sugieren ningún antagonismo entre ZERBAXA y otros fármacos antibacterianos (por ejemplo, meropenem, amikacina, aztreonam, de antibacterianos. Es necesario obtener una historia clínica minuciosa ya que se informó que la CDAD tiene lugar más de 2 meses después de la administración de agentes Si se confirma CDAD, de ser posible, discontinúe los antibacterianos que no estén dirigidos contra C. difficile. Maneje los niveles de fluidos y electrolitos según corresponda suplemente la ingesta de proteínas, controle el tratamiento antibacteriano de C. difficile, e instituya una evaluación quirúrgica, según se halle clínicamente indicado. Desarrollo de bacterias resistentes al fármaco

> USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS No hay datos disponibles sobre el uso de ZERBAXA, ceftolozano o tazobactam en mujeres embarazadas para permitir la evaluación de riesgo asociado con el fármaco de defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Los datos disponibles de estudios de cohorte prospectivos, series de casos e informes de casos publicados durante varias décadas no han identificado una asociación del uso de cefalosporinas durante el embarazo con defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales (ver Datos). Ni ceftolozano ni tazobactam produjeron toxicidad embrio-fetal cuando se administraron a roedores durante el período de organogénesis en dosis de ceftolozano aproximadamente 3,5 veces más altas en ratones y 2 veces más altas en ratores que la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 2 gramos cada 8 horas basándose en una comparación del AUC en plasma o a dosis de tazobactam aproximadamente 10 veces más altas en ratas que la MRHD de 1 gramo cada 8 horas basándose en una comparación del área de superficie corporal. En estudios pre-postnatales, cuando a ratas preñadas se les administró ceftolozano intravenoso o tazobactam intraperitoneal en gestación y durante el período de lactancia, el ceftolozano fue asociado con una disminución en la respuesta de sobresalto auditivo en la primera generación de crías a una dosis más baja que la MRHD basándose en una

Recetar ZERBAXA en ausencia de una infección bacteriana comprobada o una sospecha contundente de ella o una indicación profiláctica es de beneficio poco probable

para el paciente y se arriesga con ello a que se desarrollen bacterias resistentes al fármaco.

comparación del AUC y tazobactam fue asociado con una disminución en la ganancia de peso corporal materno y un aumento de los mortinatos a una dosis equivalente a aproximadamente 4 veces la MRHD y una disminución en los pesos corporales fetales en la primera generación de crías a una dosis aproximadamente equivalente a la Se desconoce el riesgo intrínseco estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo intrínseco de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo intrínseco estimado de defectos de nacimiento portantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Si bien los estudios disponibles con múltiples cefalosporinas no pueden establecer definitivamente la ausencia de riesgo, los datos publicados de estudios de cohorte prospectivos, series de casos e informes de casos durante varias décadas no han identificado una asociación del uso de cefalosporina durante el embarazo con defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. Los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, que incluyen un tamaño de muestra pequeño, una recopilación de datos retrospectiva y grupos de comparación inconsistentes.

Se realizaron estudios de desarrollo embrio-fetal en ratones a los que se administró ceftolozano por vía intravenosa a dosis de 300, 1000 y 2000 mg/kg/día durante el período de organogénesis (Día de Gestación 6 a 15) y en ratas a las que se administró ceftolozano por vía intravenosa a dosis de 100, 300 y 1000 mg/kg/día durante el período de organogénesis (Día 6 a 17 de Gestación). En ratones, el ceftolozano no fue asociado con toxicidad materna o embrio-fetal a dosis de hasta la dosis más alta Los siguientes activo en estados en estados en estados entenciones, en estados en estados en entenciones, en estados en estados en entenciones, en a una dosis de 300 mg/kg/día y no se observaron reacciones adversas embrio-fetales a una dosis de 1000 mg/kg/día (equivalentes a aproximadamente 0,7 y 2 veces la MRHD basándose en la comparación del AUC en plasma). En un estudio pre-postnatal en ratas, la administración de ceftolozano intravenoso durante el embarazo y la lactancia (Día 6 de Gestación hasta Día 20 de Lactancia) estuvo asociada con una disminución en la respuesta al sobresalto auditivo en crías macho de 60 días después de nacidas, a dosis maternas superiores o iguales a 300 mg/kg/día. No se observaron reacciones adversas en ratas a una dosis de 100 mg/kg/día, una dosis menor a la MRHD de 2 gramos cada 8 horas basándose en una comparación del

En un estudio embrio-fetal en ratas, tazobactam se administró por vía intravenosa durante el período de organogénesis (Día 7 a 17 de Gestación) a dosis de 125, 500 y 3000 mg/kg/día. La dosis alta de 3000 mg/kg/día produjo toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos y ganancia de peso corporal) pero no se asoció con toxicidad fetal. No se observaron reacciones adversas maternas a una dosis de 500 mg/kg/día y no se observaron reacciones adversas fetales a una dosis una cantidad significativamente mayor de mortinatos a una alta dosis de 1280 mg/kg/día. No se observó ningún efecto sobre el desarrollo físico, la función neurológica, la En los estudios cIAI (Fase 2 y 3), hubo muerte en 2,5% (14/546) de los pacientes que recibieron ZERBAXA y en 1,5% (8/536) de los pacientes que recibieron de recibieron y trazobactam 1 g) para maprivador autiministratio cada o moras por initiation intraversiosa durante 1 mora emporaria de mora por initiation intraversiosa durante 1 mora emporaria de mora management de m o se observaron reacciones adversas en la reproducción materna a dosis de hasta 320 mg//kg/día y los pesos corporales de F1 no se redujeron a una dosis de 40 mg/kg/día con se redujeron a una dosis de 40 mg/kg/día siguientes reacciones adversas se informaron en sujetos tratados con ZERBAXA a razón de menos de 1%: (equivalente a aproximadamente 1,0 y 0,1 veces la MRHD de 1 gramo cada 8 horas basándose en una comparación del área de superficie corporal).

> No hay datos sobre la presencia de ceftolozano o tazobactam en la leche humana. No hay datos sobre los efectos de tazobactam o ceftolozano en el lactante amamantado,
>
> Infecciones e infestaciones: candidiasis incluyendo candidiasis orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de ZERBAXA y cualquier posible reacción
>
> **Trastornos metabólicos y de nutrición: hiperglucemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia adversa en el niño amamantado de ZERBAXA o de afecciones maternas subyacentes. Uso en pediatría No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

De los 1015 pacientes tratados con ZERBAXA en los estudios clínicos cIAI y cUTI de Fase 3, 250 (24,6%) tenían 65 años o más, incluidos 113 (11,1%) de 75 años o mayores. Trastornos vasculares: trombosis venosa i incidencia de reacciones adversas en ambos grupos de tratamiento fue mayor en sujetos mayores (65 años o mayores) en los estudios para ambas indicaciones. En el estudio cIAI, las tasas de curación en personas de edad avanzada (65 años y mayores) en la rama de ZERBAXA más metronidazol fueron 69/100 (69%), y en la rama
ZERBAXA fue evaluado en estudios clínicos Fase 3 controlados con comparador para HABP/VABP, que incorporaron a un total de 361 pacientes tratados con ZERBAXA

ie requiere realizar ajustes en la posología en pacientes con CrCl de 50 ml/min o menor, incluyendo pacientes con ESRD en HD (ver Posología y forma de administración, Ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal; Advertencias y precauciones, Disminución de la eficacia en pacientes con un clearance de creatinina basal de 30 a 50 ml/min; Propiedades farmacológicas, Farmacocinética).

ZERBAXA resultó negativo para genotoxicidad en un ensayo de linfoma de ratón in vitro, en un ensayo de micronúcleo de médula ósea de rata in vivo. En un ensayo de Para preparar la dosis requerida, retire del/de los frasco(s) ampolla reconstituido(s) el volumen apropiado según la Tabla 4. Agregue el volumen retirado a la bolsa de aberraciones cromosómicas in vitro en células de ovario de hámster chino, ZERBAXA mostró resultados positivos para aberraciones estructurales. infusión que contiene 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyectables, o de dextrosa al 5% para inyectables, o de dextrosa al 5% para inyectables, esgún la Farmacopea de EE.UU. Para dosis superiores

Ceftolozano mostró resultados negativos para genotoxicidad en un ensayo de mutagenicidad microbiana (Ames) in vitro, en un ensayo de aberraciones cromosómicas in 1,5 g, reconstituya un segundo vial de la misma manera que el primero, retire un volumen apropiado (según la Tabla 4) y añada a la misma bolsa de infusión. Descarte la vitro en células de fibroblastos de pulmón de hámster chino, en un ensayo de linfoma de ratón in vitro, en un ensayo de HPRT in vitro en células de ovario de hámster chino, en un ensayo de micronúcleo de ratón in vivo, y un ensayo de síntesis de ADN no programada (UDS) in vivo. $Tazobactam \ mostr\'o resultados negativos para genotoxicidad en un ensayo de mutagenicidad microbiana (Ames) \emph{in vitro}, un ensayo de aberraciones cromos\'omicas \emph{in vitro} in vitro (Ames) \emph{in vitro}, un ensayo de aberraciones cromos\'omicas \emph{in vitro} in vitro (Ames) \emph{in vitro}, un ensayo de aberraciones cromos\'omicas \emph{in vitro} in vitro (Ames) \emph{in vitro}, un ensayo de aberraciones cromos\'omicas \emph{in vitro} in vitro (Ames) \emph{in vitro} in \emph{i$ en células de pulmón de hámster chino, un ensayo de mutaciones puntuales en mamíferos (células de ovario de hámster chino HPRT) in vitro, un ensayo de micronúcleo Ceftolozano se administró en un estudio de fertilidad a dosis intravenosas de 100, 300 y 1000 mg/kg/día a ratas macho durante 28 días antes del apareamiento y durante el apareamiento y a ratas hembra durante 14 días antes del apareamiento, durante el período de apareamiento, y hasta el 7º día de gestación. Ceftolozano no tuvo ninguna $reacción \ adversa \ sobre \ la \ fertilidad \ en \ ratas \ macho \ o \ hembra \ a \ dosis \ de \ hasta \ 1000 \ mg/kg/día \ (aproximadamente \ 1,4 \ veces \ la \ dosis \ máxima \ recomendada \ en \ humanos \ dos \ recomendada \ en \ humanos \ dos \ recomendada \ en \ humanos \ dos \ recomendadas \ recomendadas \ dos \ recomendadas \ recomen$ (MRHD) de 2 gramos cada 8 horas basándose en la comparación del AUC). En un estudio de fertilidad en ratas, se administraron dosis de 40,160 y 640 mg/kg/día de tazobactam por vía intraperitoneal dos veces por día a ratas macho comenzando 70 días antes del apareamiento y durante el período de apareamiento, y a ratas hembra comenzando 14 días antes del apareamiento, durante el período de (aproximadamente 2 veces la MRHD de 1 gramo cada 8 horas basándose en la comparación de la superficie corporal).

> Las reacciones serias que figuran a continuación se describen con mayor detalle en la sección de Advertencias y precauciones: Reacciones de hipersensibilidad (ver Advertencias y precauciones, Reacciones de hipersensibilidad)

Diarrea asociada con Clostridioides difficile (ver Advertencias y precauciones, Diarrea asociada con Clostridioides difficile) Experiencia en estudios clínicos Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco, y tampoco pueden reflejar las tasas observadas en la práctica. Infecciones intraabdominales complicadas e Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis

ZERBAXA fue evaluado en estudios clínicos Fase 3 controlados con comparador de clAl y cUTI, que incorporaron a un total de 1015 pacientes tratados con ZERBAXA (1,5 g cada 8 horas, ajustado en base a la función renal según corresponda) y a 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en la cUTI, o meropenem 1 g cada 8 horas en la cIAI) por hasta 14 días. El promedio de edades de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a trayés de las ramas de tratamiento y de las indicaciones. En ambas indicaciones, alrededor de 25% de los sujetos tenían 65 años o más. En su mayoría (75%) los pacientes enrolados en el $estudio\ cUTI\ fueron\ mujeres,\ y\ en\ el\ estudio\ ciAl\ la\ mayor\'ia\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres.\ La\ mayor\'ia\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres\ de\ los\ pacientes\ (>70\%)\ en\ ambos\ estudio\ fueron\ hombres\ estudio\ fueron\ ho$ s reacciones adversas más frecuentes (5% o más en cualquiera de las dos indicaciones) que tuvieron lugar en pacientes que recibían ZERBAXA fueron: náuseas, diarrea, alea, y pirexia. La Tabla 6 enumera las reacciones adversas que tuvieron lugar en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en los estudios clínicos cIAI

	Infecciones intraabo	lominales complicadas	Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis		
nino preferido	ZERBAXA* (N=482)	Meropenem (N=497)	ZERBAXA* (N=533)	· ·	
	n%	n%	n%		
eas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)	
lea	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)	
ea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)	
ia	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)	
tipación	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)	
mnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)	
itos	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)	
calemia	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)	
ento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)	
ento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)	
nia	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)	
bocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)	
r abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)	
edad	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)	
10	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)	
tensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)	
ación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0	
ullido	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)	

Discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, el 2,0% (20/1015) de los pacientes que recibieron ZERBAXA, y el 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron fármacos comparadores. La insuficiencia renal (incluidos los términos de insuficiencia renal, falla renal, y falla renal aguda) condujo a la discontinuación del tratamiento

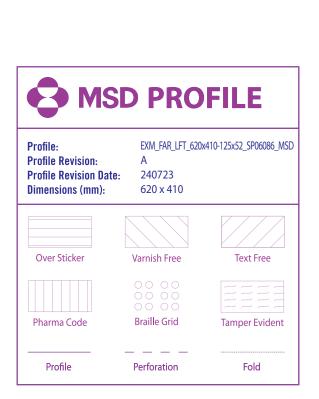


Trastornos cardiacos: taquicardia, angina pectoris Trastornos gastrointestinales: gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo paralítico Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones en el sitio de infusión

Investigaciones: aumento en la gamma-glutamil transpeptidasa sérica (GGT), aumento en la fosfatasa alcalina en suero, prueba Coombs positiva Sistema renal y urinario: insuficiencia renal, falla renal Trastornos respiratorios, torácicos, y del mediastino: disnea Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria

comparadora fueron 70/85 (82,4%). Dicho hallazgo en la población de edad avanzada no se observó en el estudio cUTI.

De los 361 pacientes tratados con ZERBAXA en el estudio clínico HABP/VABP de Fase 3, 160 (44,3%) tenían 65 años o más, incluidos 83 (23%) de 75 años o mayores. La incidencia de reacciones adversas en ambos grupos de tratamiento fue mayor en los sujetos mayores (65 años o más). En el estudio, las tasas de mortalidad por todas las causas del Día 28 en personas de edad avanzada (65 años y mayores) fueron comparables entre los grupos de tratamiento: 50/160 (31,3%) en la rama de ZERBAXA y 54/160 (33,8%) en la rama comparadora.



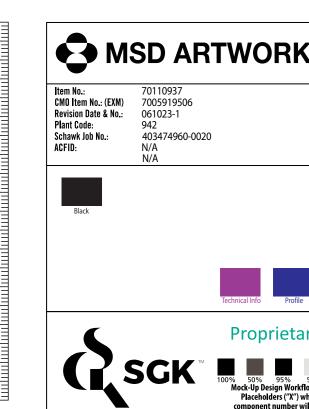


Tabla 7: Reacciones adversas que tuvieron lugar en 2% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en un estudio clínico HABP/VABP de Fase 3 Reacciones adversas Insuficiencia renal/falla renal² Colitis asociada a Clostridioides difficile⁴ * La dosis de ZERBAXA inyectable fue 3 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustada para que coincida con la función renal según corresponda.

¹ Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzima hepática, hipertransaminasemia, prueba de función hepática ² Incluye falla renal aguda, anuria, azotemia, oliguria, falla prerrenal, falla renal, insuficiencia renal. 3 Incluye hemorragia cerebelosa, hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebro vascular con transformación hemorrágica, hemorragia intraventricular, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural. ⁴ Incluye colitis por Clostridioides difficile, infección por Clostridioides difficile, prueba de Clostridioides positiva. La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en el 1,1% (4/361) de los pacientes que recibieron ZERBAXA y en el 1,4% (5/359) de los pacientes que recibieron meropenem. Reacciones adversas menos comunes en un estudio clínico HABP/VABP de Fase 3 Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se informaron en sujetos tratados con ZERBAXA a razón de menos del 2%: Investigaciones: aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la gamma-glutamiltransferasa, prueba de Coombs directa positiva. <u>Valores de laboratorio</u> El desarrollo de una prueba de Coombs directa positiva puede ocurrir durante el tratamiento con ZERBAXA. La incidencia de la seroconversión a una prueba de Coombs directa positiva fue 0,2% en pacientes que recibieron ZERBAXA y 0% en pacientes que recibieron el comparador en los estudios clínicos cUTI y clAl. La incidencia de la seroconversión a una prueba de Coombs directa positiva fue 31,2% en pacientes que recibieron ZERBAXA y 3,6% en pacientes que recibieron meropenem en el estudio clínico HABP/VABP. En los estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una prueba de Coombs directa positiva en ningún grupo de ESTUDIOS CLÍNICOS Infecciones intraabdominales complicadas En un estudio doble ciego y multinacional que comparó a ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) por vía intravenosa cada 8 horas más metronidazol (500 mg por vía intravenosa cada 8 horas), respecto a meropenem (1 g por vía intravenosa cada 8 horas) durante 4 a 14 días de tratamiento, se randomizó a un total de 979 adultos diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, perforación del intestino, y otras causas de abscesos intraabdominales y peritonitis. La mayoría de los pacientes (75%) provenía de Europa del Este; 6,3% eran de Estados Unidos.

El criterio de valoración primario de eficacia fue la respuesta clínica, la cual se definió como la resolución completa o mejoría marcada de los signos y síntomas de la infección El criterio de valoración primario de eficacia fue la respuesta clinica, la cual se definio como la resolución completa o mejoria marcada de los signos y sintomas de la infección indice en la visita de prueba de curación (TOC, por sus siglas en inglés), la cual tuvo lugar 24 a 32 días después de la primera dosis del fármaco en estudio. La población primaria para el análisis de eficacia fue la población microbiológica de intención de tratamiento (MITT, por sus siglas en inglés), la cual incluyó a todos los pacientes que habían presentado al menos 1 patógeno intraabdominal basal independientemente de la susceptibilidad al fármaco en estudio. El criterio de valoración secundario clave de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la TOC en la población microbiológicamente evaluable (ME), la cual incluyó a todos los pacientes de la población MITT que cumplieron con el protocolo. La población MITT constó de 806 pacientes; la mediana de edades fue de 52 años y 57,8% fueron hombres. El diagnóstico más frecuente fue perforación del apéndice o absceso en la zona próxima al apéndice, que se registró en 47% de los pacientes. El diagnóstico de peritonitis difusa basal se presentó en 34,2% de los pacientes. ZERBAXA más metronidazol fue no inferior a meropenem en lo que respecta a las tasas de curación clínica en la visita TOC en la población MITT. Las tasas de curación clínica en la visita TOC se detallan en la Tabla 8 por población de pacientes. Las tasas de curación clínica en la visita TOC por patógeno en la población MITT se presentan Tabla 8: Tasas de curación clínica en un estudio de Fase 3 de infecciones intraabdominales complicadas | Meropenem[†] | Diferencia del tratamiento (IC. | n/N (%) | 323/ 389 (83) | 364/417 (87,3) | -4,3 (-9,2; 0,7) |
| ME | 259/275 (94,2) | 304/321 (94,7) | -0,5 (-4,5; 3,2) |
| * ZERBAXA 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas + metronidazol 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas.
| * 1 gramo por vía intravenosa cada 8 horas.
| * 2 serio de confianza (IC) al 95% como un IC sequip los como un Diferencia del tratamiento (IC 95%)‡ Tabla 9: Tasas de curación clínica por patógeno en un estudio Fase 3 de infecciones intraabdominales complicadas (población MITT) Grupo de organismos patógenos ZERBAXA más Metronidazol Gram negativos aerobios Pseudomonas aeruginosa Enterobacter cloacae Gram negativos anaerobios Bacteroides fragilis Bacteroides ovatus Bacteroides thetaiotaomicron Bacteroides vulgatus 12/15 (80) En un subgrupo de aislamientos de *E. coli y K. pneumoniae* de ambas ramas del estudio clAl Fase 3, que cumplieron con los criterios preestablecidos para susceptibilidad a los beta-lactámicos, los análisis de genotipos identificaron 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 de estudio general. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* mostraron que algunos de dichos aislamientos eran susceptibles a ZERBAXA (MIC <2 mcg/ml), mientras que algunos otros no fueron susceptibles (MIC >2 mcg/ml). Los aislamientos de un genotipo específico se observaron en pacientes considerados éxitos o fracasos. Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida pielonefritis

Un total de 1068 adultos internados en hospital con cUTI (incluida pielonefritis) fueron randomizados y recibieron las medicaciones del estudio en un estudio multinacional, y doble ciego, en el cual se comparó a ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) por vía intravenosa cada 8 horas, respecto a levofloxacina (750 mg por vía intravenosa una vez por día) durante 7 días de tratamiento. El criterio de valoración primario de eficacia se definió como la resolución completa o una mejoría marcada de los síntomas clínicos, y la erradicación microbiológica (todos los uropatógenos a nivel basal hallados a ≥ 10⁵ se redujeron a < 10⁴ UFC/ml) a la visita 7 (± 2 días) de prueba de curación (TOC) después de la última dosis del fármaco del estudio. La población del análisis primaria de eficacia fue la población de intención de tratamiento modificada microbiológicamente (mMITT), la cual incluyó a todos los pacientes que recibieron la medicación del estudio y que tuvieron al menos 1 uropatógeno a nivel basal. El criterio de valoración secundario clave de eficacia fue la respuesta compuesta de curación clínica y microbiológica a la visita TOC.

La población mMITT consistió en 800 pacientes con cUTI, incluidos 656 (82%) con pielonefritis. La mediana de edades fue de 50,5 años, y 74% fueron mujeres. Se identificó bacteremia concomitante en 62 (7,8%) pacientes al inicio; 608 (76%) pacientes fueron enrolados en Europa oriental y 14 (1,8%) pacientes fueron enrolados en Estados Unidos.

Unidos.

ZERBAXA demostró eficacia respecto al criterio de valoración compuesto de curación microbiológica y clínica en la visita TOC tanto en las poblaciones mMITT como ME

(Tabla 10). Las tasas compuestas de curación microbiológica y clínica en la visita TOC de l'antida en la roblación mMITT se presentan en la Tabla 11.

En la población mMITT, la tasa compuesta de curación en los pacientes tratados con ZERBAXA con bacteremia concurrente a nivel basal fue 23/29 (79,3%).

Si bien en la rama de ZERBAXA se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la rama de levofloxacina en lo referido al criterio de valoración primario, probablemente sea atribuible a los 212/800 (26,5%) pacientes con organismos basales no susceptibles a levofloxacina. Entre los pacientes infectados con un organismo

susceptible a levofloxacina al inicio, las tasas de respuesta fueron similares (Tabla 10).

mMITT Patógeno(s) basal(es) resistente(s) a levofloxacina Patógeno(s) basal(es) no resistente(s) a levofloxacina ME * ZERBAXA 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas. 750 mg por vía intravenosa una vez por día.	ZERBAXA* n/N (%)		Levofloxacina† n/N (%)	Difere	encia del tratamiento (IC 95%)‡	
Patógeno(s) basal(es) no resistente(s) a levofloxacina ME ZERBAXA 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas.	306/398 (76,9))	275/402 (68,4)		8,5 (2,3; 14,6)	
ME * ZERBAXA 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas.	60/100 (60)		44/112 (39,3)			
ZERBAXA 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas.	246/298 (82,6) 284/341 (83,3)		231/290 (79,7) 266/353 (75,4)		8,0 (2,0; 14,0)	
750 mg por vía intravenosa una vez por día.	284/341 (83,3)		200/333 (/3,4)		0,0 (2,0; 14,0)	
El intervalo de confianza al 95% se basó en el método Ne	uusamba astratifisada					
'abla 11: Tasas de curación compuestas microbiológica		ase 3 de infeccio	nes complicadas del tra	icto urinario, ei	subgrupos definidos p	
patógeno basal (Población mMITT)	,			,		
Patógeno			RBAXA		ofloxacina	
Escherichia coli			N (%) 305 (81)		n/N (%) 8/324 (70,4)	
Klebsiella pneumoniae			33 (66,7)		2/25 (48)	
Proteus mirabilis		11/1	2 (91,7)		5/12 (50)	
Pseudomonas aeruginosa		6/	8 (75)	7	/15 (46,7)	
Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neum Un total de 726 pacientes adultos hospitalizados con HAE ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) por via intravenosa cado pacientes tuvieron que ser intubados y con ventilación me La eficacia se evaluó en función de la mortalidad por toda y sintomas del índice de infección en la visita de prueba población con intención de tratar (ITT), que incluyó a todo fras un diagnóstico de HABP/VABP y antes de recibir la prin de 24 horas de tratamiento farmacológico antibacteriano a allaldo una terapia farmacológica antibacteriana anterior por sus siglas en inglés) mostraba el crecimiento de un pa- criterios de elegibilidad. Se requirió tratamiento empírico pacientes en espera de los resultados del cultivo basal de lo prevalencia de P. aeruginosa resistente a meropenem may De los 726 pacientes en la población ITT, la mediana de de mayoría de los pacientes eran Blancos (83%), hombres (71 pountuación basal APACHE II mayor o igual a 20. Todos los so sos sujetos estaban en la UCI, el 77% había estado hospital 36%) tenía CrCl menor a 80 ml/min a nivel basal; entre esto sestaba presente a nivel basal en el 15% de los pacientes. L	BP/VABP fueron enrolados la 8 horas respecto a mero ccánica en la asignación al si las causas en el día 28 y l de curación (TOC) que oc is los pacientes randomiza nera dosis del fármaco en el citivo no estudiado en las ispara el episodio actual de latógeno Gram negativo mal inicio del estudio con linuar. La terapia adyuvante or al 15%. Lad fue de 62 años y el 44% (1%) y de Europa del Este (equietos estaban con ventila izado durante 5 días o más, 99 (14%) tenían CrCl meros sujetos había fracasado el	en un estudio mopenem (1 g por vazar. la cura clínica, del currió de 7 a 14 didos. estudio, de haber: 72 horas anteriore HABP/VABP podía inentras el pacient nezolid u otro traíde Gram negativo 6 de la población 64%). La mediana ción mecánica y 3 en ca 50 ml/min. Lin su tratamiento f	ultinacional doble ciego ía intravenosa cada 8 hor inida como resolución co ías después de final del sido necesario, los pacien es a la primera dosis del fá in ser enrolados si el culti te estaba en la terapia an iamiento aprobado para is fue opcional y permitió tenía 65 años o más, con de la puntuación APACL 519 (71%) tenían VABP. Er idio ventilado durante 5 o os pacientes con enferme armacológico antibacteri	ras) durante 8 a completa o mejor tratamiento. La tes podrían habirmaco en estudi vivo basal del trac tibacteriana y se la cobertura de un máximo de i el 22% de la pot IE II fue 17 y el 3 el momento de días o más. Un todad renal termiriano previo para	la días de terapia. Todos la significativa en los sign población de análisis fue er recibido hasta un máxiro. Los pacientes que habito respiratorio inferior (L. cumplían todos los dem Gram positivos en todos l'2 horas en centros con u plación de 75 años y más. 3% de los sujetos tenía u la aleatorización, el 92% tal de 258 de 726 paciental (CrCl inferior a 15 ml/m HABP/VABP, y la bacteren	
le estudio según lo especificado en el protocolo. a Tabla 12 presenta los resultados en el Día 28 de mortalio abla 12: Mortalidad por cualquier causa y cura clínica r neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/V/ Punto final	en la visita de TOC en el	Dia 28 de un es		nonía bacterian		
	n/N (9	6)	n/N (%)		(IC 95%)*	
Mortalidad por cualquier causa en el Día 28 VABP	87/362 (2 63/263 (2		92/364 (25,3) 52/256 (20,3)		1,1 (-5,13; 7,39) 3,6 (-10,74; 3,52)	
HABP con ventilación	24/99 (2		40/108 (37,0)		12,8 (0,18; 24,75)	
Cura clínica en la visita de TOC	197/362 ((54,4)	194/364 (53,3)		1,1 (-6,17; 8,29) -1,1 (-9,59; 7,35) 6,1 (-7,44, 19,27)	
VABP HABP con ventilación	147/263 (50/99 (5		146/256 (57,0) 48/108 (44,4)	_		
El IC para la diferencia general debida al tratamiento se b						
ERBAXA y meropenem. En pacientes con bacteriemia a r ratados con ZERBAXA y 13/41 (31,7%) para los pacientes et il día 28, según el patógeno, se evaluó la mortalidad por to a cual consistió en todos los sujetos aleatorizados que te ratamientos del estudio. En la población mITT, Klebsiella pislados de los cultivos de LRT basales. En la Tabla 13 se presentan las tasas de mortalidad por cobblación mITT, las tasas de curación clínica en pacientes cobrara meropenem, respectivamente. Fabla 13: Mortalidad por cualquier causa y tasas de cuadquirida en el hospital y neumonía bacteriana asocia	rratados con meropenem; rdas las causas y la curación enían a nivel basal un pato eneumoniae (113/425, 26,6) ualquier causa y las tasas on un patógeno Gram neg ración clínica en la TOC p	las tasas de curac n clínica en la TOC ógeno de tracto r (%) y Pseudomono de curación clíni gativo a nivel basa por patógeno ba	ión clínica fueron 30/64 (en la población con inter espiratorio inferior (LRT) s aeruginosa (103/425, 24 ca en la TOC por patóge l del estudio fueron 139/2 sal en el Día 28 de un es	46,9%) y 15/41 (nción de tratami que era suscep 4,2%) fueron los no en la poblaci 215 (64,7%) para	36,6%), respectivamente. ento microbiológico (mIT tible a al menos uno de l patógenos más prevalent ón mITT en el Día 28. En ZERBAXA y 115/204 (56,4	
Categoría de Patógeno Basal Patógeno Basal	Mortalidad por cualqu			Curación clíni	ca en la TOC	
	ZERBAXA	Meropen	em ZER	BAXA	Meropenem	
l l	n/N (%) 12/47 (25,5)	n/N (%)		N (%) 7 (61,7)	n/N (%) 34/56 (60,7)	
Pseudomonas aeruainosa	27/161 (16,8)	42/157 (26		61 (64,0)	87/157 (55,4)	
-	2/15 (13,3)	8/14 (57,		5 (53,3)	4/14 (28,6)	
-	10/50 (20,0)	11/42 (26		0 (64,0)	26/42 (61,9)	
Enterobacteriaceae Enterobacter cloacae Escherichia coli		2/12/25	u) 9/14	1 (64,3)	7 (1 7 (50 2)	
Enterobacteriaceae Enterobacter cloacae Escherichia coli Klebsiella oxytoca	3/14 (21,4) 7/51 (13.7)	3/12 (25, 13/62 (21	.0) 34/5		7/12 (58,3) 39/62 (62.9)	
Enterobacteriaceae Enterobacter cloacae Escherichia coli	3/14 (21,4) 7/51 (13,7) 5/22 (22,7)	5/18 (27,		1 (66,7)	39/62 (62,9) 11/18 (61,1)	
Enterobacteriaceae Enterobacter cloacae Escherichia coli Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae	7/51 (13,7)	13/62 (21	8) 13/2	1 (66,7)	39/62 (62,9)	
Enterobacteriaceae Enterobacter cloacae Escherichia coli Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Serratia marcescens Haemophilus influenzae	7/51 (13,7) 5/22 (22,7) 3/14 (21,4) 0/20 (0)	13/62 (21 5/18 (27, 1/12 (8,3 2/15 (13,	8) 13/2 (i) 8/12 (ii) 17/2	1 (66,7) 2 (59,1) 4 (57,1) 0 (85,0)	39/62 (62,9) 11/18 (61,1) 7/12 (58,3) 8/15 (53,3)	
Escherichia coli Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis	7/51 (13,7) 5/22 (22,7) 3/14 (21,4) 0/20 (0) de ambas ramas del estertos grupos de ESBL (po prupo fueron similares a lo: un tratamiento de soporte ito M1 de tazobactam fue	13/62 (21 5/18 (27, 1/12 (8,3 2/15 (13, tudio que cumplo re ejemplo, TEM, 5 s resultados del es general. ZERBAX eron removidos p	8) 13/2 c) 8/14 3) 17/2 ieron con los criterios p SHV, CTX-M, OXA) en 10 studio en general. A se puede remover mec or diálisis. No se dispon	1 (66,7) 2 (59,1) 4 (57,1) 0 (85,0) oreespecificados 1/425 (23,8%). E diante hemodiál e de ninguna ir	39/62 (62,9) 11/18 (61,1) 7/12 (58,3) 8/15 (53,3) para susceptibilidad a I Día 28, la mortalidad	
Enterobacteriaceae Enterobacter cloacae Escherichia coli Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Serratia marcescens Haemophilus influenzae En un subgrupo de aislamientos de Enterobacteriaceae peta-lactámicos, las pruebas genotípicas identificaron cie cualquier causa y las tasas de curación clínica en este subg SOBREDOSIFICACIÓN En caso de sobredosis, discontinúe ZERBAXA e instituya u de ceftolozano, 56% de tazobactam, y 51% del metaboli nemodiálisis para tratar una sobredosis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concur	7/51 (13,7) 5/22 (22,7) 3/14 (21,4) 0/20 (0) de ambas ramas del estertos grupos de ESBL (po prupo fueron similares a lo: un tratamiento de soporte ito M1 de tazobactam fuerir al hospital más cercan 66/2247, 0800-444-8694	13/62 (21 5/18 (27, 1/12 (8,3 2/15 (13, tudio que cumpl or ejemplo, TEM, 5 s resultados del e: general. ZERBAX eron removidos p no o comunicarso y proteger de la	8) 13/2 c) 8/14 3) 17/2 ieron con los criterios p SHV, CTX-M, OXA) en 10 studio en general. A se puede remover mec or diálisis. No se dispon	1 (66,7) 2 (59,1) 4 (57,1) 0 (85,0) oreespecificados 1/425 (23,8%). E diante hemodiál e de ninguna ir	39/62 (62,9) 11/18 (61,1) 7/12 (58,3) 8/15 (53,3) para susceptibilidad a I Día 28, la mortalidad sis. Aproximadamente 6 formación sobre el uso	
Enterobacteriaceae Enterobacter cloacae Escherichia coli Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Serratia marcescens Haemophilus influenzae in un subgrupo de aislamientos de Enterobacteriaceae ieta-lactámicos, las pruebas genotípicas identificaron cie ualquier causa y las tasas de curación clínica en este subg iOBREDOSIFICACIÓN in caso de sobredosis, discontinúe ZERBAXA e instituya u le ceftolozano, 56% de tazobactam, y 51% del metaboli idenodiálisis para tratar una sobredosis. Inte la eventualidad de una sobredosificación, concur idospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. ORMA DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO os frascos ampolla de ZERBAXA se deben almacenar re lurante 24 horas a temperatura ambiente, o por 7 días en PRESENTACIONES EERBAXA se presenta en envases conteniendo 10 frascos a fada frasco ampolla de ZERBAXA contiene 1,5 g (ceftoloza	7/51 (13,7) 5/22 (22,7) 3/14 (21,4) 0/20 (0) de ambas ramas del estertos grupos de ESBL (po prupo fueron similares a lo: un tratamiento de soporte ito M1 de tazobactam fuerir al hospital más cercan 66/2247, 0800-444-8694 efrigerados entre 2 y 8°C y heladera a 2-8°C. Descarte impolla.	13/62 (21 5/18 (27, 1/12 (8,3 2/15 (13, tudio que cumpl or ejemplo, TEM, 5 s resultados del e: general. ZERBAX eron removidos p no o comunicarse . y proteger de la e la porción no uti	8) 13/2 c) 8/14 3) 17/2 ieron con los criterios p SHV, CTX-M, OXA) en 10 studio en general. A se puede remover mec or diálisis. No se dispon e con los Centros de Toxi luz. La solución reconsti	1 (66,7) 2 (59,1) 4 (57,1) 0 (85,0) oreespecificados 1/425 (23,8%). E diante hemodiál e de ninguna ir icología:	39/62 (62,9) 11/18 (61,1) 7/12 (58,3) 8/15 (53,3) para susceptibilidad a I Día 28, la mortalidad siss. Aproximadamente 6 formación sobre el uso liluida, se puede conser	
Enterobacteriaceae Enterobacter cloacae Escherichia coli Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Serratia marcescens Haemophilus influenzae in un subgrupo de aislamientos de Enterobacteriaceae neta-lactámicos, las pruebas genotípicas identificaron cie ualquier causa y las tasas de curación clínica en este subg SicoBREDOSIFICACIÓN in caso de sobredosis, discontinúe ZERBAXA e instituya u le ceftolozano, 56% de tazobactam, y 51% del metaboli nemodiálisis para tratar una sobredosis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concur lospital de pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-66/ Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. GORMA DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO cos frascos ampolla de ZERBAXA se deben almacenar re lurante 24 horas a temperatura ambiente, o por 7 días en	7/51 (13,7) 5/22 (22,7) 3/14 (21,4) 0/20 (0) de ambas ramas del estertos grupos de ESBL (po prupo fueron similares a lo: un tratamiento de soporte ito M1 de tazobactam fuerir al hospital más cercan 66/2247, 0800-444-8694 efrigerados entre 2 y 8°C y heladera a 2-8°C. Descarte impolla.	13/62 (21 5/18 (27, 1/12 (8,3 2/15 (13, tudio que cumpl or ejemplo, TEM, 5 s resultados del e: general. ZERBAX eron removidos p no o comunicarse . y proteger de la e la porción no uti	8) 13/2 c) 8/14 3) 17/2 ieron con los criterios p SHV, CTX-M, OXA) en 10 studio en general. A se puede remover mec or diálisis. No se dispon e con los Centros de Toxi luz. La solución reconsti	1 (66,7) 2 (59,1) 4 (57,1) 0 (85,0) oreespecificados 1/425 (23,8%). E diante hemodiál e de ninguna ir icología:	39/62 (62,9) 11/18 (61,1) 7/12 (58,3) 8/15 (53,3) para susceptibilidad a I Día 28, la mortalidad sis. Aproximadamente e formación sobre el uso	

1	Tabla 10: Tasas de curación compuestas microbiológica					INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	¿Cuánto durará mi me No utilice este medica
	Población del análisis	ZERBAXA* n/N (%)	Levofloxacina n/N (%)	n [†]	Diferencia del tratamiento (IC 95%)‡	Zerbaxa®	¿Cómo debo conserva
-	mMITT	306/398 (76,9)	275/402 (68,4)	8,5 (2,3; 14,6)	Ceftolozano 1 g Tazobactam 0,5 g	Los frascos ampolla de durante 24 horas a tem
	Patógeno(s) basal(es) resistente(s) a levofloxacina	60/100 (60)	44/112 (39,3)			Polvo liofilizado para inyectable – Vía infusión intravenosa	PRESENTACIONES
	Patógeno(s) basal(es) no resistente(s) a levofloxacina ME	246/298 (82,6) 284/341 (83,3)	231/290 (79,7 266/353 (75,4		8,0 (2,0; 14,0)	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA	ZERBAXA se presenta e
	* ZERBAXA 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas.					Por favor, lea este prospecto con detenimiento antes de comenzar a tomar ZERBAXA y cada vez que repita la receta.	Cada frasco ampolla de de capacidad.
	 † 750 mg por vía intravenosa una vez por día. † El intervalo de confianza al 95% se basó en el método New 	vcombe estratificado.				Alguna información puede haber cambiado. Recuerde que su médico le recetó este medicamento únicamente a Ud., nunca se lo dé a otra persona.	MANTENER FUERA DI
1	Tabla 11: Tasas de curación compuestas microbiológica	y clínica en el estudio Fa	se 3 de infecciones complicadas	del tracto uri	inario, en subgrupos definidos por	;Por qué mi médico me prescribió ZERBAXA?	ESTE MEDICAMENTO
-	patógeno basal (Población mMITT)		TERRAYA			ZERBAXA es un antibiótico indicado en adultos de 18 años y mayores con:	Ante cualquier inconven o llamar a ANMAT resp
r	Patógeno		ZERBAXA n/N (%)		Levofloxacina n/N (%)	 infecciones bacterianas complicadas del abdomen y del tracto urinario incluyendo una condición llamada "pielonefritis" (un tipo de infección del tracto urinario que afecta a uno o ambos riñones). 	Especialidad medicina
	Escherichia coli		247/305 (81)		228/324 (70,4)	 neumonía nosocomial (una infección de los pulmones que puede ocurrir mientras el paciente está en el hospital o en pacientes hospitalizados recientemente), incluyendo una condición llamada "neumonía asociada a ventilador" (una infección de los pulmones que puede ocurrir cuando el paciente utiliza un respirador). 	Certificado N° 58.329 Fabricado y acondicior
5	Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis		22/33 (66,7) 11/12 (91,7)		12/25 (48) 6/12 (50)	ZERBAXA contiene dos principios activos:	INDUSTRIA ESTADOUN
	Pseudomonas aeruginosa		6/8 (75)		7/15 (46,7)	 Ceftolozano (un antibiótico "cefalosporina") que mata ciertas bacterias que pueden causar infección. Tazobactam (un "inhibidor beta-lactamasa") que se une a una enzima bacteriana llamada beta-lactamasa, responsable de la resistencia a los antibióticos. 	Acondicionado secuno
	En un subgrupo de aislamientos de E. coli y K. pneumoniae de	e ambas ramas del estudio	o cUTI de Fase 3 que cumplieron c	on los criterios	preestablecidos para susceptibilidad	Además, ZERBAXA contiene los siguientes ingredientes inactivos: L-arginina; Cloruro de sodio; Ácido cítrico anhidro.	Importado y comercial Tel.: 6090-7200. www.i
	a beta-lactámicos, las pruebas de determinación del genot curación en este subgrupo fueron similares a los resultados						Directora Técnica: Crist
5	eran susceptibles a ZERBAXA (MIC ≤ 2 mcg/ml), mientras que	e algunos otros no fueron				Las drogas antibacterianas, incluyendo ZERBAXA, deben utilizarse únicamente para tratar las infecciones bacterianas. No deben ser utilizadas para tratar las infecciones	Importado y comercia Alejandro Siemazko, Fa
1	en pacientes que fueron considerados tanto éxitos como fra Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumor		wontilador (HARRA/ARR)			virales (por ejemplo, resfrío común). Con el tiempo, la bacteria puede volverse resistente a los antibióticos. Su médico decidirá si debe recibir ZERBAXA para tratar su infección.	En caso de intoxicación
	Un total de 726 pacientes adultos hospitalizados con HABP	P/VABP fueron enrolados e	en un estudio multinacional dobl	-		TERRANGALIA ALALA (III. A. (III. A. (III. A. (III. A. III.) A. (II	adversa a este medicar ¿Cuándo se revisó este
	(ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) por vía intravenosa cada pacientes tuvieron que ser intubados y con ventilación mec			da 8 horas) dur	rante 8 a 14 días de terapia. Todos los	ZERBAXA debe ser administrado por su médico u otro profesional de la salud. Instrucciones de uso	Este prospecto se revis
	La eficacia se evaluó en función de la mortalidad por todas y síntomas del índice de infección en la visita de prueba d	las causas en el día 28 y la	cura clínica, definida como resolu			La dosis depende del tipo de infección que usted tenga, el sitio en donde está la infección en su cuerpo y qué tan severa es la infección. Su médico decidirá la dosis que	MK7625A-ARG-2019-03 uspi-mk7625a-iv-2004
!	población con intención de tratar (ITT), que incluyó a todos	los pacientes randomizad	los.		•	usted necesita. La dosis recomendada de ZERBAXA es 1,5 g (ceftolozano 1 g + tazobactam 0,5 g) o 3 g (ceftolozano 2 g + tazobactam 1 g) cada 8 horas, administrada en una de sus venas	uspi-111k/023a-1V-2004i
,	Tras un diagnóstico de HABP/VABP y antes de recibir la prime de 24 horas de tratamiento farmacológico antibacteriano ac					(
ì	fallado una terapia farmacológica antibacteriana anterior pa	ara el episodio actual de H	IABP/VABP podían ser enrolados s	i el cultivo bas	al del tracto respiratorio inferior (LRT,	El tratamiento con ZERBAXA normalmente tiene una duración de 4 a 14 días, dependiendo de la severidad y lugar de la infección y de cómo su cuerpo responde al tratamiento.	
1	por sus siglas en inglés) mostraba el crecimiento de un pat criterios de elegibilidad. Se requirió tratamiento empírico al	l inicio del estudio con line	ezolid u otro tratamiento aprobac	lo para la cobe	ertura de Gram positivos en todos los	Pacientes con problemas renales	
	pacientes en espera de los resultados del cultivo basal de LE prevalencia de <i>P. aeruginosa</i> resistente a meropenem mayor		e Gram negativos fue opcional y p	ermitió un má	ximo de 72 horas en centros con una	Su médico puede necesitar reducir la dosis de ZERBAXA o decidir la frecuencia con la cual ZERBAXA es administrado. Su médico también puede necesitar realizarle análisis de sangre para asegurarse que está recibiendo la dosis apropiada.	
	De los 726 pacientes en la población ITT, la mediana de eda	d fue de 62 años y el 44%	-		-	¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?	
	mayoría de los pacientes eran Blancos (83%), hombres (719 puntuación basal APACHE II mayor o igual a 20. Todos los su	jetos estaban con ventilac	ión mecánica y 519 (71%) tenían \	/ABP. En el mor	mento de la aleatorización, el 92% de	como zeno vivi es daministrado por an medico o profesionar de la salda, es poco probable que reciba demasidad zeno vivi. No obstante, si dene diguna dada, nagaselo	
-	los sujetos estaban en la UCI, el 77% había estado hospitaliz (36%) tenía CrCI menor a 80 ml/min a nivel basal; entre estos,					Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:	
1	se excluyeron del estudio. Aproximadamente el 13% de los s	sujetos había fracasado en	su tratamiento farmacológico ant	ibacteriano pre	evio para HABP/VABP, y la bacteremia	Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.	
	estaba presente a nivel basal en el 15% de los pacientes. La: obstructiva crónica a tasas de 22%, 16% y 12%, respectivam					¿Qué debo hacer si omito una dosis?	
1	de estudio según lo especificado en el protocolo. La Tabla 12 presenta los resultados en el Día 28 de mortalida	ad por cualquier causa y c	ura clínica en la visita de TOC en q	eneral y por H	ABP con ventilación y VABP.	Si Ud. piensa que se omitió una dosis de ZERBAXA, dígale a su médico o profesional de la salud de inmediato.	
	Tabla 12: Mortalidad por cualquier causa y cura clínica e	en la visita de TOC en el I	-		•		
	y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VAI	BP) (Población ITT)				incorrecto de ZERBAXA puede provocar que la bacteria desarrolle resistencia y ya no sea tratable con ZERBAXA u otros antibacterianos en el futuro.	
	Punto final	ZERBAX n/N (%)		m	Diferencia del tratamiento (IC 95%)*	Si tiene alguna otra consulta sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico o profesional de la salud. ¿Qué debo saber antes de recibir ZERBAXA?	
	Mortalidad por cualquier causa en el Día 28	87/362 (24		.3)	1,1 (-5,13; 7,39)	¿Quién no debe recibir ZERBAXA?	
	VABP	63/263 (24			-3,6 (-10,74; 3,52)	Ud. no debe recibir ZERBAXA si: Es alérgico al ceftolozano, tazobactam u otro componente de ZERBAXA.	
1	HABP con ventilación Cura clínica en la visita de TOC	24/99 (24 197/362 (5			12,8 (0,18; 24,75) 1,1 (-6,17; 8,29)	 Es alérgico a los medicamentos llamados "cefalosporinas" Tuvo una reacción alérgica severa (por ejemplo, descamación severa de la piel; hinchazón de la cara, manos, pies, labios, lengua o garganta; o dificultad para tragar 	
	VABP	147/263 (5			-1,1 (-9,59; 7,35)	o respirar) a otros antibióticos beta-lactámicos (ejemplo, penicilinas o carbapenems).	
$\left\{ \right.$	HABP con ventilación	50/99 (50			6,1 (-7,44, 19,27)	¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir ZERBAXA? Antes de iniciar el tratamiento con ZERBAXA, dígale a su médico o profesional de la salud:	
	* El IC para la diferencia general debida al tratamiento se ba tratamiento de cada diagnóstico primario se basó en el mét			iones minimas	s de riesgo. El IC para la diferencia del	Si posee problemas renales.	
-	En la población ITT, las tasas de mortalidad por cualquier ca					 Si es alérgico a las cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos. Si tuvo diarrea recientemente o si presentó diarrea durante el tratamiento con ZERBAXA. 	
1	ZERBAXA y meropenem. En pacientes con bacteriemia a ni tratados con ZERBAXA y 13/41 (31,7%) para los pacientes tra					Embarazo	
1	El día 28, según el patógeno, se evaluó la mortalidad por tod la cual consistió en todos los sujetos aleatorizados que ten	,			3	Dígale a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada.	
	tratamientos del estudio. En la población mITT, Klebsiella pri					Su médico decidirá si debe recibir ZERBAXA durante el embarazo. **Lactancia** Lactancia** Lac	
	aislados de los cultivos de LRT basales. En la Tabla 13 se presentan las tasas de mortalidad por cua	alquier causa y las tasas o	de curación clínica en la TOC por	patógeno en l	a población mITT en el Día 28. En la	Dígale a su médico si está amamantando o planea hacerlo.	
	población mITT, las tasas de curación clínica en pacientes con para meropenem, respectivamente.	n un patógeno Gram nega	itivo a nivel basal del estudio fuero	n 139/215 (64,	7%) para ZERBAXA y 115/204 (56,4%)	Su médico discutirá con usted sobre los posibles riesgos y beneficios de usar ZERBAXA mientras está amamantando.	
	Tabla 13: Mortalidad por cualquier causa y tasas de cura	ación clínica en la TOC po	or patógeno basal en el Día 28 o	le un estudio	de Fase 3 de neumonía bacteriana	Niños Este medicamento no debe ser administrado a niños menores de 18 años debido a que no se dispone de información suficiente sobre su uso en este grupo etario.	
	adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada	a a ventilador (HABP/VA	BP) (población mITT)			¿Puedo recibir ZERBAXA con otros medicamentos, suplementos dietarios, productos herbarios o comida?	
	Categoría de Patógeno Basal Patógeno Basal	Mortalidad por cualquio	er causa en el Día 28 Meropenem	ZERBAXA	ción clínica en la TOC Meropenem	Dígale a su médico todos los medicamentos que está tomando, incluyendo los medicamentos con o sin prescripción, vitaminas y suplementos herbarios. Conozca todos los medicamentos que toma. Tenga una lista de todos los medicamentos que está tomando actualmente y muéstresela a su médico o farmacéutico al	
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	momento de adquirir un nuevo medicamento.	
	Pseudomonas aeruginosa	12/47 (25,5)	10/56 (17,9)	29/47 (61,7)		Es especialmente importante que le diga a su médico si está tomando lo siguiente: Probenecid (un medicamento usado para el tratamiento de gota).	
	Enterobacteriaceae Enterobacter cloacae	27/161 (16,8) 2/15 (13,3)	42/157 (26,8) 8/14 (57,1)	103/161 (64,0 8/15 (53,3)		Este medicamento puede incrementar el tiempo de eliminación de tazobactam de su organismo.	
	Escherichia coli	10/50 (20,0)	11/42 (26,2)	32/50 (64,0)		¿Qué reacciones adversas puede tener ZERBAXA? Todo medicamento puede tener efectos indeseables, también llamadas reacciones adversas.	
	Klebsiella oxytoca	3/14 (21,4)	3/12 (25,0)	9/14 (64,3)		Pacientes tratados por infecciones bacterianas complicadas dentro del abdomen y el sistema del tracto urinario	
	Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis	7/51 (13,7) 5/22 (22,7)	13/62 (21,0) 5/18 (27,8)	34/51 (66,7) 13/22 (59,1)		Las reacciones adversas más comunes (pueden afectar 1 de cada 10 personas) incluyen: Dolor de cabeza (cefalea)	
	Serratia marcescens	3/14 (21,4)	1/12 (8,3)	8/14 (57,1)		Dolor de estómago	
	Haemophilus influenzae	0/20 (0)	2/15 (13,3)	17/20 (85,0)	8/15 (53,3)	ConstipaciónDiarrea	
	En un subgrupo de aislamientos de Enterobacteriaceae o beta-lactámicos, las pruebas genotípicas identificaron cier					Náuseas	
	cualquier causa y las tasas de curación clínica en este subgru				20, 10 Pia 20, la Mortalludu por	Aumento de las enzimas hepáticas (esto se determina en un análisis de sangre)	
	SOBREDOSIFICACIÓN	tratamiento de conorte e	reneral ZEDDAVA se puede reme	or modianto h	nomodiálicis Aprovimadamento 660/	 Erupción Fiebre (aumento de la temperatura) 	
	En caso de sobredosis, discontinúe ZERBAXA e instituya un de ceftolozano, 56% de tazobactam, y 51% del metabolito					Disminución de la proción canquinos	
	hemodiálisis para tratar una sobredosis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurri	ir al hospital más s	o comunicarso con los Cont	de Tovical '	ía·	Aumento en el número de ciertos tipos de células de la sangre conocidas como plaquetas	
	Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-666		o comunicarse con los Centros	de loxicologi	a:	MareosAnsiedad	
	Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. FORMA DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO					 Dificultad para conciliar el sueño Problemas locales (por ejemplo, enrojecimiento anormal de la piel, inflamación, dolor, picazón, o erupción) que se presentan al momento de administrar una sustancia 	
	Los frascos ampolla de ZERBAXA se deben almacenar refr	, ,	. 3	econstituida, ı	una vez diluida, se puede conservar	en la vena (reacciones del sitio de infusión)	
	durante 24 horas a temperatura ambiente, o por 7 días en h	eladera a 2-8°C. Descarte l	la porción no utilizada.			Las reacciones adversas menos comunes (pueden afectar 1 de cada 100 personas) incluyen: Inflamación del intestino grueso debido a la bacteria C. difficile	
	PRESENTACIONES ZERBAXA se presenta en envases conteniendo 10 frascos an	npolla.				Inflamación del estómago	
1	Cada frasco ampolla de ZERBAXA contiene 1,5 g (ceftolozan	o 1 g + tazobactam 0,5 g)	de polvo liofilizado para solución	para infusión ir	ntravenosa para uso único con 20 mL	 Distensión abdominal Indigestión 	
1	de capacidad. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.					Gas excesivo en el estómago o intestino Obstrucción intestinal	
1	ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAM	MENTE BAJO PRESCRIPCIO	ÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO	PUEDE REPET	IRSE SIN NUEVA RECETA.	Infección por levaduras en la boca (muguet)	
-	Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Saluc					 Infección por levaduras de los genitales femeninos Infección fúngica del tracto urinario 	
-	Certificado N° 58.329	nall(420 C Mast Ctr.	Siracusa Nuava Vark (NV) 12202	Estador IIni-I	20	 Incremento de los niveles de azúcar (glucosa) en sangre (esto se determina en un análisis de sangre) 	
	Fabricado y acondicionado primariamente por: Steri-Pharn INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.	na LLC, 429 S. West Street,	Silacusa, Nueva York (NY) 13202,	LSTACIOS UNICO	13.	 Disminución de los niveles de magnesio (esto se determina en un análisis de sangre) Disminución de los niveles de fosfato (esto se determina en un análisis de sangre) 	
-	Acondicionado secundariamente por: FAREVA Mirabel, Rou					 Accidente cerebrovascular isquémico (ACV producido por una disminución en el flujo sanguíneo cerebral) Trombosis venosa (coágulo de sangre en una vena) 	
]	Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argen Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar	tina S.R.L. Cazadores de	Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro	(B1605AZE), \	/icente López, Prov. de Buenos Aires.	Disminución en el número de glóbulos rojos	
	Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.					 Fibrilación atrial (una condición que involucra un latido irregular y rápido) Latido rápido del corazón 	
5	Importado y comercializado en Paraguay por: Laboratori Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Mer					 Angina de pecho (dolor en el pecho o sensación de cansancio, presión o pesadez en el pecho) Erupción cutánea con picazón o hinchazón en la piel (urticaria) 	
	En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o	al Centro Nacional de Tox	icología, Avda. Gral. Santos c/Teo	loro S. Mongel		Problemas renales	
,	adversa a este medicamento, contactar al teléfono: (021) 61- Última revisión ANMAT: Ago/2020	4313 o al correo electrónio	co: tarmacovigilancia@siegfried	.com.py		 Enfermedad renal Falta de aliento 	
1	MK7625A-ARG-2019-020543					Prueba de Coombs positiva (una prueba de sangre que busca anticuerpos que pueden pelear contra los glóbulos rojos en su sangre)	
1	uspi-mk7625a-iv-2004r005 – May2020					Pacientes tratados por neumonía nosocomial Reacciones adversas comunes (que pueden afectar hasta a 1 de 10 personas) incluyen:	
						Inflamación del intestino grueso debido a la bacteria C. difficile	

¿Cuánto durará mi medicamento? ¿Cómo debo conservar ZERBAXA?

ZERBAXA se presenta en envases conteniendo 10 frascos ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

durante 24 horas a temperatura ambiente, o por 7 días en heladera a 2-8°C. Descarte la porción no utilizada.

Acondicionado secundariamente por: **FAREVA Mirabel**, Route de Marsat, Riom 63963, Clermont-Ferrand Cedex 9 - Francia.

Los frascos ampolla de ZERBAXA se deben almacenar refrigerados entre 2 y 8°C y proteger de la luz. La solución reconstituida, una vez diluida, se puede conservar

Cada frasco ampolla de ZERBAXA contiene 1,5 g (ceftolozano 1 g + tazobactam 0,5 g) de polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa para uso único con 20 mL

Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. lor). Fabricado y acondicionado primariamente por: **Steri-Pharma LLC**, 429 S. West Street, Siracusa, Nueva York (NY) 13202, Estados Unidos.

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica. Importado y comercializado en Paraguay por: Laboratorios Siegfried S.A. Ruta PY 01, Km. 20, N°: 3063, Ciudad de Ypané, Departamento Central. Director Técnico: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizado por DINAVISA. Reg. Sanit. N° 26981-01-EF. Venta bajo receta simple archivada. En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología, Avda. Gral. Santos c/Teodoro S. Mongelos. Tel.: 204-800. En caso de reacción adversa a este medicamento, contactar al teléfono: (021) 614313 o al correo electrónico: farmacovigilancia@siegfried.com.py

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez? Este prospecto se revisó por última vez: Ago/2020 osis que MK7625A-ARG-2019-020543 uspi-mk7625a-iv-2004r005 – May2020

Inflamación del intestino grueso debido a la bacteria C. difficile

Incremento en enzimas de hígado (esto se determina con un análisis de sangre) Reacciones adversas poco comunes (que pueden afectar hasta a 1 de 100 personas) incluyen: Infección debida a la bacteria C. difficile Prueba positiva para C. difficile (prueba en una muestra de evacuaciones)

Prueba de Coombs positiva (una prueba que busca anticuerpos que pueden pelear contra los glóbulos rojos de su sangre) Otras reacciones adversas pueden ocurrir de manera rara, y como con cualquier medicación de prescripción, algunos eventos pueden ser serios.

Para más información, contáctese con su médico o profesional de la salud. Ellos tienen una lista más completa de reacciones adversas. Cuéntele a su médico o profesional de la salud sobre éstos o cualquier otro síntoma inusual.

