

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zerbaxa 1 g/0,5 g polvo para solución para infusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene sulfato de ceftolozano equivalente a 1 g de ceftolozano y tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam.

Tras la reconstitución con 10 mL de diluyente, el volumen total de la solución en el vial es de 11,4 mL, que contiene 88 mg/mL de ceftolozano y 44 mg/mL de tazobactam.

### Excipiente con efecto conocido

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

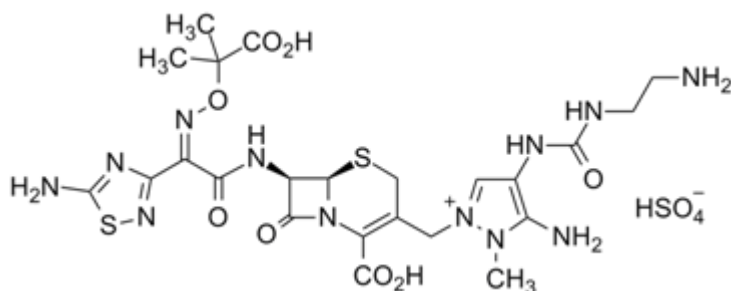
Cuando el polvo se reconstituye con 10 mL de una solución de 9 mg/mL de cloruro de sodio (0,9 %) para preparaciones inyectables, el vial contiene 11,5 mmol (265 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

ZERBAXA (ceftolozano y tazobactam) es un producto de combinación antibacteriano que consiste del fármaco antibacteriano tipo cefalosporina, sulfato de ceftolozano y el inhibidor de beta-lactamasa, tazobactam sódico, para administración intravenosa.

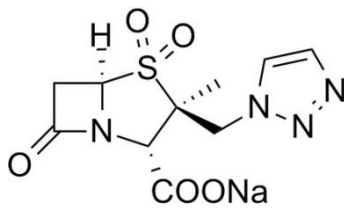
El sulfato de ceftolozano es un fármaco antibacteriano semi-sintético de la clase de beta lactámicos para administración parenteral. El nombre químico del sulfato de ceftolozano es 1H-Pirazolium,5-amino-4-[[[(2-aminoetil)amino]carbonil]amino]-2-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(1-carboxi-1-metiletoxi)imino]acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-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 del Sulfato de Ceftolozano



El tazobactam sódico, es un derivado del núcleo de penicilina, es un ácido penicilánico sulfona. Su nombre químico es (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxi-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 del Tazobactam Sódico



ZERBAXA 1.5 g (ceftozolano y tazobactam) para inyección es un polvo blanco a amarillo estéril para reconstitución que consiste de ceftozolano 1 g (equivalente a 1.147 g de sulfato de ceftozolano) y de tazobactam 0.5 g (equivalente a 0.537 g de tazobactam sódico) por vial, empacado en viales de vidrio de dosis unitaria. 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.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para infusión

Polvo de color blanco o amarillento.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Zerbaxa está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver sección 5.1):

- Infecciones intraabdominales complicadas (ver sección 4.4);
- Pielonefritis aguda;
- Infecciones del tracto urinario complicadas (ver sección 4.4);
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes Antibacterianos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La pauta posológica intravenosa recomendada para pacientes con aclaramiento de creatinina > 50 ml/min se muestra en la Tabla 1 según el tipo de infección.

**Tabla 1: Dosis intravenosa de Zerbaxa según el tipo de infección en pacientes con aclaramiento de creatinina > 50 mL/min**

Tipo de infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
Infección intraabdominal Complicada*	1 g ceftolozano/0,5 g tazobactam	Cada 8 horas	1 hora	4-14 días
Infección del tracto urinario complicada Pielonefritis aguda	1 g ceftolozano/0,5 g tazobactam	Cada 8 horas	1 hora	7 días
Neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica**	2 g ceftolozano/1 g tazobactam	Cada 8 horas	1 hora	8-14 días

\*Se debe utilizar junto con metronidazol si se sospecha presencia de patógenos anaerobios.

\*\*Se debe utilizar junto con un agente antibacteriano activo frente a patógenos gram-positivos cuando éstos sean conocidos o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

No es necesario ajustar la dosis para las personas de edad avanzada en función de la edad únicamente (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina estimado [CrCL] > 50 mL/min) no es necesario ajustar la dosis, ver sección 5.2.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, se debe ajustar la dosis como se indica en la Tabla 2 (ver las secciones 5.1 y 6.6).

**Tabla 2: Pautas posológicas intravenosas recomendadas para Zerbaxa en pacientes con aclaramiento de creatinina ≤ 50 mL/min**

Aclaramiento de creatinina estimado (mL/min)*	Infecciones intraabdominales complicadas, infecciones del tracto urinario complicadas y pielonefritis aguda**	Neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica**
De 30 a 50	500 mg ceftolozano/250 mg tazobactam por vía intravenosa cada 8 horas	1 g ceftolozano/0,5 g tazobactam por vía intravenosa cada 8 horas
De 15 a 29	250 mg ceftolozano/125 mg tazobactam por vía intravenosa cada 8 horas	500 mg ceftolozano/250 mg tazobactam por vía intravenosa cada 8 horas
Enfermedad renal terminal en Hemodiálisis	Una única dosis de carga de 500 mg ceftolozano/250 mg tazobactam, seguida 8 horas más tarde de una dosis de mantenimiento de 100 mg ceftolozano/50 mg tazobactam administrada cada 8 horas durante el resto del periodo de tratamiento (los días de hemodiálisis, se debe administrar la dosis lo antes posible después de finalizar la hemodiálisis)	Una única dosis de carga de 1,5 g ceftolozano/0,75 g tazobactam, seguida 8 horas más tarde de una dosis de mantenimiento de 300 mg ceftolozano/150 mg tazobactam administrada cada 8 horas durante el resto del periodo de tratamiento (los días de hemodiálisis, se debe administrar la dosis lo antes posible después de finalizar la hemodiálisis)

\*Aclaramiento de creatinina estimado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

\*\*Todas las dosis de Zerbaxa se administran por vía intravenosa durante 1 hora y se recomiendan para todas las indicaciones. La duración del tratamiento debe seguir las recomendaciones de la Tabla 1.

##### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ceftolozano/tazobactam en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Zerbaxa se administra por infusión intravenosa durante un periodo de 1 hora para todas las dosis.

### *Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento*

Para consultar las incompatibilidades, ver sección 6.2.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Hipersensibilidad a cualquier medicamento antibacteriano con cefalosporina;
- Hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenemes).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y a veces mortales (ver las secciones 4.3 y 4.8). Si se produce una reacción alérgica grave durante el tratamiento con ceftolozano/tazobactam, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y adoptar las medidas adecuadas.

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas, a las penicilinas u a otros agentes antibacterianos beta-lactámicos pueden ser también hipersensibles a ceftolozano/tazobactam.

Ceftolozano/tazobactam está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ceftolozano, tazobactam, o cefalosporinas (ver sección 4.3).

Ceftolozano/tazobactam está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenemes) (ver sección 4.3).

Ceftolozano/tazobactam se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de cualquier otro tipo de reacción de hipersensibilidad a las penicilinas u otros agentes antibacterianos beta-lactámicos.

### Efecto en la función renal

Se ha visto una disminución en la función renal en pacientes que recibieron ceftolozano/tazobactam.

### Insuficiencia renal

Según la función renal se debe ajustar la dosis de ceftolozano/tazobactam (ver sección 4.2, Tabla 2).

En los ensayos clínicos de infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas, incluida pielonefritis, la eficacia de ceftolozano/tazobactam fue más baja en pacientes con insuficiencia renal moderada comparada con aquellos que presentan al inicio función renal normal o insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal al inicio se deben monitorizar frecuentemente ante cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y si es necesario se debe ajustar la dosis de ceftolozano/tazobactam.

#### Limitaciones de los datos clínicos

Los pacientes inmunodeprimidos, los pacientes con neutropenia grave y los pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis fueron excluidos de los ensayos clínicos.

#### *Infecciones intraabdominales complicadas*

En un ensayo en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas, el diagnóstico más común fue perforación apendicular o absceso peri-apendicular (420/970 [43,3 %] de los pacientes), de los cuales 137/420 (32,6 %) tuvieron peritonitis difusa al inicio. Aproximadamente el 82 % de todos los pacientes en el ensayo tuvieron una puntuación de APACHE II (evaluación de salud crónica y fisiología aguda II) < 10 y el 2,3 % tuvieron bacteriemia al inicio. En los pacientes clínicamente evaluables, las tasas de curación clínica para ceftolozano/tazobactam fueron del 95,9 % en 293 pacientes con edad inferior a 65 años y del 87,8 % en 82 pacientes de 65 años de edad o mayores.

#### *Infecciones del tracto urinario complicadas*

Los datos de eficacia clínica en pacientes con infección del tracto urinario inferior complicada son limitados. En un ensayo clínico aleatorizado con control activo el 18,2 % (126/693) de los pacientes microbiológicamente evaluables tuvieron infecciones del tracto urinario inferior complicadas, incluyendo 60/126 pacientes que fueron tratados con ceftolozano/tazobactam. Uno de estos 60 pacientes presentaba bacteriemia al inicio.

#### Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se han notificado casos de colitis y de colitis pseudomembranosa asociadas a antibacterianos con ceftolozano/tazobactam (ver sección 4.8). La gravedad de estos tipos de infección puede variar entre leve y potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de ceftolozano/tazobactam. En estos casos, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ceftolozano/tazobactam y la adopción de medidas de apoyo junto con la administración del tratamiento específico para *Clostridioides difficile*.

#### Microorganismos no sensibles

El uso de ceftolozano/tazobactam puede estimular el crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles. Si durante o después del tratamiento aparece una infección desmesurada, se debe tomar las medidas apropiadas.

Ceftolozano/tazobactam no es activo frente a bacterias que producen enzimas beta-lactamasa que no son inhibidas por tazobactam. (ver sección 5.1).

#### Seroconversión mediante la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs) y riesgo potencial de anemia hemolítica

Durante el tratamiento con ceftolozano/tazobactam, la prueba de antiglobulina directa (PDC) puede dar positivo (ver sección 4.8). En los estudios clínicos no hubo evidencia de hemólisis en los pacientes que desarrollaron PDC positivo durante el tratamiento.

#### Contenido en sodio

Ceftolozano/tazobactam contiene 230 mg de sodio por vial, equivalente a 11,5 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. El vial reconstituido con 10 mL de

cloruro de sodio al 0,9 % (solución salina fisiológica) para preparaciones inyectables contiene 265 mg de sodio por vial, equivalente a 13,3 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se esperan interacciones medicamentosas significativas entre ceftolozano/tazobactam y los sustratos, inhibidores e inductores de las enzimas del citocromo P450 (CYP) según los estudios *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios *in vitro* demostraron que ceftolozano, tazobactam y el metabolito M1 de tazobactam no inhibieron CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4 y tampoco indujeron CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 a las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Ceftolozano y tazobactam no fueron sustratos de P-gp o BCRP y tazobactam no fue un sustrato de OCT2 *in vitro* a las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos *in vitro* indican que ceftolozano no inhibió *in vitro* P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ni MATE2-K a las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos *in vitro* indican que ni tazobactam ni el metabolito M1 de tazobactam inhiben los transportadores de P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 o BSEP a las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Tazobactam es un sustrato de OAT1 y OAT3. *In vitro*, tazobactam inhibió los transportadores OAT1 y OAT3 humanos con valores de  $CI_{50}$  de 118 y 147 microgramos/ml, respectivamente. La administración conjunta de ceftolozano/tazobactam con el sustrato de OAT1 y OAT3 furosemida en un estudio clínico no aumentó significativamente las exposiciones plasmáticas de furosemida (relación media geométrica de 0,83 y 0,87 para  $C_{máx}$  y AUC, respectivamente). Sin embargo, los principios activos que inhiben OAT1 u OAT3 (p. ej., probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tazobactam.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de ceftolozano/tazobactam en mujeres embarazadas. Tazobactam atraviesa la placenta. Se desconoce si ceftolozano atraviesa la placenta.

Los estudios realizados en animales con tazobactam han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3) sin signos de efectos teratogénicos. Los estudios con ceftolozano en ratones y ratas no han mostrado signos de toxicidad para la reproducción ni de teratogenicidad. La administración de ceftolozano a ratas durante la gestación y la lactancia se asoció a una disminución del reflejo de sobresalto acústico en las crías macho el día 60 posnatal (ver sección 5.3).

Sólo debe utilizarse Zerbaxa durante el embarazo si el beneficio esperado supera los posibles riesgos para la mujer embarazada y para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si ceftolozano y tazobactam se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo a recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Zerbaxa tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

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

la administración intraperitoneal de tazobactam o la administración intravenosa de ceftolozano (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Zerbaxa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Puede aparecer mareo después de la administración de Zerbaxa (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó Zerbaxa en ensayos clínicos de fase 3 controlados con comparador activo en infecciones intraabdominales complicadas y en infecciones del tracto urinario complicadas (incluida la pielonefritis).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 3\%$  en los ensayos clínicos de fase 3 agrupados de infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas, incluida pielonefritis) que ocurrieron en los pacientes tratados con Zerbaxa fueron náuseas, cefalea, estreñimiento, diarrea y pirexia, por lo general, fueron de intensidad leve o moderada.

Se evaluó Zerbaxa en un ensayo clínico de fase 3 controlado con comparador activo en neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 5\%$  en el ensayo clínico de fase 3 de neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica) que ocurrieron en los pacientes tratados con Zerbaxa fueron diarrea, alanina aminotransferasa elevada y aspartato aminotransferasa elevada, que por lo general fueron de intensidad leve o moderada.

##### Tabla de reacciones

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos con Zerbaxa. Las reacciones adversas están clasificadas conforme a la clasificación de órganos y frecuencias del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia proceden de la siguiente convención: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) (ver Tabla 3).

**Tabla 3. Reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos con ceftolozano/tazobactam**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
Infecciones e infestaciones	Colitis por <i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>	Candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal <sup>1</sup> , colitis por <i>Clostridioides difficile</i> <sup>1</sup> , infección fúngica del tracto urinario <sup>1</sup> , infección por <i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis <sup>1</sup>	Anemia <sup>1</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocaliemia <sup>1</sup>	Hiperglucemia <sup>1</sup> , hipomagnesemia <sup>1</sup> , hipofosfatemia <sup>1</sup>
Trastornos psiquiátricos	Insomnio <sup>1</sup> , ansiedad <sup>1</sup>	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>1</sup> , mareo <sup>1</sup>	Accidente cerebrovascular isquémico <sup>1</sup>
Trastornos cardiacos		Fibrilación auricular <sup>1</sup> , taquicardia <sup>1</sup> , angina de pecho <sup>1</sup>
Trastornos vasculares	Hipotensión <sup>1</sup>	Flebitis <sup>1</sup> , trombosis venosa <sup>1</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea <sup>1</sup>
Trastornos gastrointestinales	Náuseas <sup>1</sup> , diarrea <sup>3</sup> , estreñimiento <sup>1</sup> , vómitos <sup>3</sup> , dolor abdominal <sup>1</sup>	Gastritis <sup>1</sup> , distensión abdominal <sup>1</sup> , dispepsia <sup>1</sup> , flatulencia <sup>1</sup> , íleo paralítico <sup>1</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción <sup>1</sup>	Urticaria <sup>1</sup>
Trastornos renales y urinarios		Alteración renal <sup>1</sup> , fallo renal <sup>1</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia <sup>1</sup> , reacciones en la zona de infusión <sup>1</sup>	
Exploraciones complementarias	Alanina aminotransferasa elevada <sup>3</sup> , aspartato aminotransferasa elevada <sup>3</sup> , transaminasa elevada <sup>2</sup> , prueba de función hepática anormal <sup>2</sup> , fosfatasa alcalina en sangre aumentada <sup>2</sup> , gamma glutamiltransferasa elevada <sup>2</sup>	Prueba de Coombs positiva <sup>3</sup> , gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) elevada en suero <sup>1</sup> , fosfatasa alcalina elevada en suero <sup>1</sup> , prueba de <i>Clostridioides</i> positiva <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Específico para las indicaciones de infecciones intraabdominales complicadas, pielonefritis aguda e infecciones del tracto urinario complicadas tratadas con Zerbaxa (1 g / 0,5 g por vía intravenosa cada 8 horas) durante un máximo de 14 días.

<sup>2</sup>Específico para la indicación de neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica tratada con Zerbaxa (2 g / 1 g por vía intravenosa cada 8 horas) durante un máximo de 14 días.

<sup>3</sup>Aplica a todas las indicaciones: infecciones intraabdominales complicadas, pielonefritis aguda, infecciones del tracto urinario complicadas y neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Pruebas de laboratorio*

Durante el tratamiento con Zerbaxa, la prueba de Coombs directa puede dar positivo. La incidencia de seroconversión a la prueba de Coombs directa positiva fue del 0,2 % en pacientes que recibieron Zerbaxa y del 0 % en pacientes que recibieron el comparador en los ensayos clínicos de infecciones



intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas. La incidencia de seroconversión a la prueba de Coombs directa positiva fue del 31,2 % en pacientes que recibieron Zerbaxa y del 3,6 % en pacientes que recibieron meropenem en un estudio clínico de neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica. En los estudios clínicos no hubo, en ningún grupo de tratamiento, evidencia de hemólisis en los pacientes que desarrollaron prueba de Coombs directa positiva.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

### **4.9 Sobredosis**

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

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Zerbaxa y administrar medidas generales de apoyo. Se puede eliminar Zerbaxa mediante hemodiálisis. Aproximadamente el 66 % de ceftolozano, el 56 % de tazobactam y el 51 % del metabolito M1 de tazobactam se eliminaron mediante diálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiinfecciosos para uso sistémico, otras cefalosporinas y penemes, código ATC: J01DI54.

#### 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 (PBP), lo que da lugar a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y la consiguiente muerte celular.

Tazobactam es un beta-lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas. Es un inhibidor de muchas beta-lactamasas de clase molecular A, incluyendo las enzimas CTX-M, SHV y TEM. Ver a continuación.

#### Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana a ceftolozano/tazobactam incluyen:

- i. Producción de beta-lactamasas que pueden hidrolizar a ceftolozano y que no son inhibidas por tazobactam (ver a continuación)
- ii. Modificación de las proteínas de unión a las penicilinas

Tazobactam no inhibe todas las enzimas de clase A.

Además, tazobactam no inhibe los siguientes tipos de beta-lactamasa:

- i. Enzimas AmpC (producidas por Enterobacteriales)
- ii. Carbapenemasas de serina (por ejemplo, carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* [KPCs])
- iii. Metallo-beta-lactamasas (por ejemplo, metallo-beta-lactamasa New Delhi [NDM])
- iv. Beta-lactamasas clase D de Ambler (OXA-carbapenemasas)

### Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Se ha demostrado para ceftolozano que el tiempo que la concentración plasmática de ceftolozano supera la concentración mínima inhibitoria 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 para ser el porcentaje del intervalo de dosis durante el cual la concentración plasmática de tazobactam excede un valor umbral (%T > umbral). Se ha determinado el tiempo por encima de la concentración umbral por ser el parámetro que mejor predice la eficacia de tazobactam en los modelos no clínicos *in vitro* e *in vivo*.

### Puntos de corte en las pruebas de sensibilidad

Los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) son los siguientes:

Patógeno	Tipo de infección	Concentraciones mínimas inhibitorias (mg/L)	
		Sensible	Resistente
Enterobacteriales	Infecciones intraabdominales complicadas* Infecciones del tracto urinario complicadas* Pielonefritis aguda*	≤ 1	> 1
Enterobacteriales	Neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Infecciones intraabdominales complicadas* Infecciones del tracto urinario complicadas* Pielonefritis aguda* Neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica**	≤ 0,5	> 0,5

\*Dosis 1 g ceftolozano/0,5 g tazobactam por vía intravenosa cada 8 horas.

\*\*Dosis 2 g ceftolozano/1 g tazobactam por vía intravenosa cada 8 horas.

### Eficacia clínica frente a patógenos específicos

Se ha demostrado la eficacia en estudios clínicos frente a los patógenos enumerados en cada indicación que fueron sensibles a Zerbaxa *in vitro*:

#### ***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*

***Infecciones del tracto urinario complicadas incluida pielonefritis***

Bacterias gram-negativas

*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*

***Neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica***

Bacterias gram-negativas

*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

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

*Citrobacter freundii*  
*Citrobacter koseri*  
*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*  
*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia liquefaciens*

Los datos *in vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a ceftolozano/tazobactam:

*Staphylococcus aureus*  
*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zerbaxa en uno o más grupos de la población pediátrica en la infección intraabdominal complicada, en la infección del tracto urinario complicada y en la neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de ceftolozano/tazobactam aumentan aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis únicas de ceftolozano de 250 mg a 3 g y en el intervalo de dosis únicas de tazobactam de 500 mg a 1,5 g. No se observa una acumulación apreciable de ceftolozano/tazobactam tras múltiples infusiones IV de 1 hora de 1 g/ 0,5 g de ceftolozano/tazobactam o 2 g/ 1 g de ceftolozano/tazobactam administradas cada 8 horas durante 10 días en adultos sanos con la función renal normal. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de ceftolozano o tazobactam no depende de la dosis.

### Distribución

La unión de ceftolozano y tazobactam a las proteínas plasmáticas humanas es baja (aproximadamente del 16 % al 21 % y del 30 %, respectivamente). El volumen de distribución medio (coeficiente de variación CV%) en estado estacionario de ceftolozano/tazobactam en hombres adultos sanos (n = 51) tras una dosis única IV de 1 g/ 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.

Tras infusiones intravenosas de 1 hora de 2 g/ 1 g de ceftolozano/tazobactam o ajustadas de acuerdo con la función renal, cada 8 horas en pacientes con ventilación mecánica y neumonía sospechosa o confirmada (N=22), las concentraciones de ceftolozano y tazobactam en el fluido de revestimiento epitelial de los pulmones fueron mayores de 8 microgramos/ mL y 1 microgramo/ mL, respectivamente, por encima del 100 % del intervalo de administración. La relación del AUC medio de ceftolozano y tazobactam en el epitelio pulmonar respecto al ceftolozano y tazobactam libre en plasma fue aproximadamente del 50 % y 62 % respectivamente, y son similares en los sujetos sanos (aproximadamente 61 % y 63 %, respectivamente) que recibieron 1 g/ 0,5 g de ceftolozano/tazobactam.

### Biotransformación

Ceftolozano se elimina por la orina como sustancia original sin alterar y, por lo tanto, no parece que se metabolice en un grado apreciable. El anillo beta-lactámico 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 vía renal. 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 por la orina como sustancia original sin alterar. Más del 80 % de tazobactam se excretó como compuesto original mientras que la cantidad restante se excretó como el metabolito M1 de tazobactam. Tras una dosis única de ceftolozano/tazobactam, el aclaramiento 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 velocidad de filtración glomerular de la fracción sin unir, lo que indica que ceftolozano se elimina por los riñones mediante filtración glomerular.

La semivida 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.

### Linealidad/No linealidad

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

### **Poblaciones especiales**

#### Insuficiencia renal

Ceftolozano/tazobactam y el metabolito M1 de tazobactam se eliminan por vía renal.

El AUC de la media geométrica normalizada conforme a 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 conforme a 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 sección 4.2).

En los sujetos con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis, aproximadamente dos tercios de la dosis administrada de ceftolozano/tazobactam se eliminan mediante la hemodiálisis. La dosis recomendada en infecciones intraabdominales complicadas, infecciones del tracto urinario complicadas y pielonefritis aguda en los sujetos con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis es una dosis única de carga de 500 mg/ 250 mg de ceftolozano/tazobactam seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg/ 50 mg de ceftolozano/tazobactam administrada cada 8 horas durante el resto del periodo de tratamiento. La dosis recomendada en neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica en los sujetos con enfermedad renal terminal que reciben hemodiálisis es una dosis única de carga de 1,5 g/ 0,75 g de ceftolozano/tazobactam seguida de una dosis de mantenimiento de 300 mg/ 150 mg de ceftolozano/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 sección 4.2).

#### Aclaramiento renal elevado

Tras una única infusión intravenosa de 1 hora de 2 g/ 1 g de ceftolozano/tazobactam en pacientes críticos con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 180 mL/min (N=10), los valores de semivida terminal media de ceftolozano y tazobactam fueron 2,6 horas y 1,5 horas, respectivamente. Las concentraciones de ceftolozano libre en plasma fueron mayores de 8 microgramos/mL por encima del 70 % durante un periodo de 8 horas; las concentraciones de tazobactam libre fueron mayores de 1 microgramo/mL por encima del 60 % durante un periodo de 8 horas. No se recomienda ajuste de dosis de ceftolozano/tazobactam en pacientes con neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica que presentan aclaramiento renal elevado.

#### Insuficiencia hepática

Ya que ceftolozano/tazobactam no se somete a metabolismo hepático, no se espera que el aclaramiento sistémico de ceftolozano/tazobactam se vea afectado por la insuficiencia hepática. No se recomienda ajustar la dosis de ceftolozano/tazobactam en los sujetos con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

#### Pacientes de edad avanzada

En un análisis farmacocinético poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre la exposición y la edad. No se recomienda ajustar la dosis de ceftolozano/tazobactam en función de la edad únicamente.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en los pacientes pediátricos.

#### Sexo

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

#### Etnia

En un análisis farmacocinético poblacional de ceftolozano/tazobactam, no se observó ninguna diferencia clínicamente significativa en el AUC de ceftolozano/tazobactam en sujetos de raza blanca en comparación con las demás etnias. No se recomienda ajustar la dosis en función de la raza.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftolozano/tazobactam.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes: ceftolozano administrado a ratas durante la gestación y la lactancia se asoció a una disminución del reflejo de sobresalto acústico en las crías macho el día 60 posnatal con dosis maternas de 300 y 1.000 mg/kg/día. Una dosis de 300 mg/kg/día a ratas se asoció a un nivel de exposición plasmática (AUC) de ceftolozano más bajo que el nivel del AUC plasmática de ceftolozano con la dosis más alta recomendada en humanos de 2 gramos cada 8 horas.

El desarrollo peri/posnatal se vio afectado (menor peso de las crías, aumento de la mortinatalidad, aumento de la mortalidad de las crías) de forma simultánea con la toxicidad materna tras la administración intraperitoneal de tazobactam en la rata.

#### Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

Estudios de evaluación del riesgo medioambiental han mostrado que uno de los principios activos, ceftolozano, puede representar un riesgo para los organismos de aguas superficiales (ver sección 6.6).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio  
Arginina  
Ácido cítrico anhidro

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3 Periodo de validez

24 meses.

Después de la reconstitución, se ha demostrado una estabilidad en uso química y física durante 4 días a una temperatura de 2 a 8 °C. El medicamento es fotosensible y se debe proteger de la luz cuando no se almacena en el envase original.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente después de la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario, a no ser que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas y durante no más de 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de 20 mL (vidrio transparente de tipo I) con tapón (goma de bromobutilo) y precinto.

Caja conteniendo 10 viales.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Cada vial es de un solo uso únicamente.

Se debe seguir una técnica aséptica para preparar la solución para infusión.

### Preparación de las dosis

Cada vial de polvo para concentrado para solución para infusión se reconstituye con 10 mL de agua para preparaciones inyectables o solución de 9 mg/mL de cloruro de sodio (0,9 %) para preparaciones inyectables por vial; después de la reconstitución el vial se debe agitar suavemente para disolver el polvo. El volumen final es aproximadamente de 11,4 mL por vial. La concentración resultante es aproximadamente de 132 mg/mL (88 mg/mL de ceftolozano y 44 mg/mL de tazobactam) por vial.

**ADVERTENCIA: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO SE DEBE INYECTAR DIRECTAMENTE.**

Ver sección 4.2 para pautas posológicas recomendadas para Zerbaxa en función de la indicación y la función renal. La preparación de cada dosis se muestra a continuación.

Preparación de la dosis de 2 g ceftolozano/ 1 g tazobactam: Extraiga todo el contenido de los dos viales reconstituidos (aproximadamente 11,4 mL por vial) utilizando una jeringa y añádalo a una bolsa de infusión que contenga 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % para preparaciones inyectables (solución salina fisiológica) o glucosa al 5 % para preparaciones inyectables.

Preparación de la dosis de 1,5 g ceftolozano/ 0,75 g tazobactam: Extraiga todo el contenido de un vial reconstituido (aproximadamente 11,4 mL por vial) y 5,7 mL de un segundo vial reconstituido utilizando una jeringa y añádalo a una bolsa de infusión que contenga 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % para preparaciones inyectables (solución salina fisiológica) o glucosa al 5 % para preparaciones inyectables.

Preparación de la dosis de 1 g ceftolozano/ 0,5 g tazobactam: Extraiga todo el contenido (aproximadamente 11,4 mL) del vial reconstituido utilizando una jeringa y añádalo a una bolsa de infusión que contenga 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % para preparaciones inyectables (solución salina fisiológica) o glucosa al 5 % para preparaciones inyectables.

Preparación de la dosis de 500 mg ceftolozano/ 250 mg tazobactam: Extraiga 5,7 mL del contenido del vial reconstituido y añádalo a una bolsa de infusión que contenga 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % para preparaciones inyectables (solución salina fisiológica) o glucosa al 5 % para preparaciones inyectables.

Preparación de la dosis de 300 mg ceftolozano/ 150 mg tazobactam: Extraiga 3,5 mL del contenido del vial reconstituido y añádalo a una bolsa de infusión que contenga 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % para preparaciones inyectables (solución salina fisiológica) o glucosa al 5 % para preparaciones inyectables.

Preparación de la dosis de 250 mg ceftolozano/ 125 mg tazobactam: Extraiga 2,9 mL del contenido del vial reconstituido y añádalo a una bolsa de infusión que contenga 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % para preparaciones inyectables (solución salina fisiológica) o glucosa al 5 % para preparaciones inyectables.

Preparación de la dosis de 100 mg ceftolozano/ 50 mg tazobactam: Extraiga 1,2 mL del contenido del vial reconstituido y añádalo a una bolsa de infusión que contenga 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % para preparaciones inyectables (solución salina fisiológica) o glucosa al 5 % para preparaciones inyectables.

La solución para infusión de Zerbaxa es transparente e incolora a ligeramente amarilla.

La diferencia de color dentro de esta gama no afecta a la potencia del medicamento.

Uno de los principios activos, ceftolozano, puede tener efectos nocivos si alcanza el medio ambiente acuático (ver sección 5.3). El medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él no se deben tirar por los desagües. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **7. FABRICANTE Y TITULAR**

Fabricado por: Steri-Pharma, LLC., Estados Unidos  
Acondicionado por: Merck Sharp & Dohme-Chibret, Francia  
Titular: Merck Sharp & Dohme Corp., Estados Unidos

## **8. FECHA DE LA REVISIÓN LOCAL DEL TEXTO**

Mayo 2020

## **9. REFERENCIA**

- La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.
- Estructura nombre químico del principio activo: Zerbaxa Company Core Data Sheet Ref. CCDS-MK7625A-IV-112015

Número de aplicación en la Agencia: EMEA/H/C/003772/R/026