

Información Seleccionada de Seguridad sobre ZERBAXA®

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- 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 carbapenémicos).

Advertencias / Precauciones generales

Reacciones de hipersensibilidad

Ceftolozano/tazobactam está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ceftolozano, tazobactam, o cefalosporinas.

Ceftolozano/tazobactam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenémicos).

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 betalactámicos.

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.

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.

- 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. 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.

- Embarazo

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

- Lactancia

Se desconoce si ceftolozano/tazobactam se excreta en la leche materna.

- Fertilidad

No se han estudiado los efectos de ceftolozano y tazobactam sobre la fertilidad en humanos.

- 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 mareos después de la administración de Zerbaxa.

- Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis de ceftolozano/tazobactam en función de la edad únicamente. Ni en función del sexo, ni raza.

- Precauciones

Conservar en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C) conservar en el empaque original para proteger de la luz. Cada vial es de un solo uso únicamente.

ADVERTENCIA: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO SE DEBE INYECTAR DIRECTAMENTE

Reacciones secundarias o 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), en los que participaron 1.015 pacientes en total que fueron tratados con Zerbaxa (1 g/0,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, dosis ajustada según la función renal si procedía) durante un máximo de 14 días. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 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, en el que participaron 361 pacientes en total tratados con Zerbaxa (2 g/1 g por vía intravenosa cada 8 horas, dosis ajustada según la función renal si procedía) durante un máximo de 14 días.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 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.

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 $< 1/100$).

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.

- 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 eliminar Zerbaxa mediante hemodiálisis.

Interacción con otros medicamentos:

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 CI50 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

Población pediátrica

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos, desde el nacimiento hasta los 18 años de edad, se basa en los datos de seguridad de dos ensayos en los que 70 pacientes con infecciones intraabdominales complicadas y 100 pacientes con infecciones del tracto urinario complicadas (incluida pielonefritis aguda) recibieron Zerbaxa. El perfil de seguridad en estos 170 pacientes pediátricos fue generalmente similar al observado en la población adulta con infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas (incluida pielonefritis aguda). Se observaron tres reacciones adversas adicionales en la población pediátrica: neutropenia, apetito aumentado, y disgeusia (frecuentes en todos los casos). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$ en los ensayos pediátricos de fase 2 agrupados) que ocurrieron en los pacientes tratados con Zerbaxa fueron diarrea, alanina aminotransferasa elevada y aspartato aminotransferasa elevada. Los datos de seguridad en pacientes menores de 3 meses de edad con infecciones intraabdominales complicadas son limitados.

Zerbaxa se evaluó en dos ensayos clínicos enmascarados, aleatorizados, con control activo, en pacientes pediátricos desde el nacimiento (definido como > 32 semanas de edad gestacional y ≥ 7 días después del nacimiento) hasta los 18 años de edad, uno en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (en combinación con metronidazol) y el otro en pacientes con infecciones del tracto urinario complicadas y pielonefritis aguda. Los objetivos primarios en estos estudios fueron evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ceftolozano/tazobactam; la eficacia fue un criterio de valoración descriptivo secundario. Los pacientes menores de 18 años con TFGe < 50 ml/min/1,73 m² (calculada usando la ecuación Bedside Schwartz) fueron excluidos de estos ensayos clínicos. Además, los datos en pacientes menores de 3 meses de edad con infecciones intraabdominales complicadas son muy limitados (un paciente en el grupo de Zerbaxa). La tasa de curación clínica en la visita de curación (TOC) (en la población MITT (intención de tratar modificada)) fue del 80,0% (56/70) con Zerbaxa en comparación con el 100,0% (21/21) con meropenem en pacientes pediátricos con infecciones intraabdominales complicadas. La tasa de erradicación microbiológica en la visita de curación (TOC) (en la población mMITT (intención de tratar modificada microbiológicamente)) fue del 84,5% (60/71) con Zerbaxa en comparación con 87,5% (21/24) con meropenem en pacientes pediátricos con pielonefritis aguda e infecciones del tracto urinario complicadas.

Antes de prescribir ZERBAXA®, consulte la información para prescribir completa.