



ZERBAXA[®]

(sulfato de ceftolozana + tazobactam sódico)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Pó para Solução para Infusão

1 g + 0,5 g



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZERBAXA®

sulfato de ceftolozana + tazobactam sódico

APRESENTAÇÕES

ZERBAXA®

Pó para solução para infusão de

- 1 g de sulfato de ceftolozana + 0,5 g de tazobactam sódico em embalagem contendo 10 frascos-ampolas.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

ZERBAXA®

Cada frasco-ampola contém

sulfato de ceftolozana..... 1,147 g (equivalente a 1 g de ceftolozana)

tazobactam sódico..... 0,537 g (equivalente a 0,5 g de tazobactam)

Excipientes: cloreto de sódio, ácido cítrico e L-arginina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ZERBAXA® é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos (do nascimento até menos de 18 anos de idade) com as seguintes infecções causadas por microrganismos suscetíveis especificados:

Infecções intra-abdominais complicadas

ZERBAXA® usado em combinação com metronidazol é indicado para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas (IIAc) causadas pelos seguintes microrganismos gram-negativos e gram-positivos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* e *Streptococcus salivarius*.

Infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite

ZERBAXA® é indicado para o tratamento de infecções do trato urinário complicadas (ITUc), incluindo pielonefrite, com ou sem bacteremia concomitante, causada pelos seguintes microrganismos gram-negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*.

ZERBAXA® também é indicado para o tratamento das seguintes infecções em adultos (18 anos ou mais):

Pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação

ZERBAXA® é indicado para o tratamento de pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação (PAV) causados pelos seguintes microrganismos gram-negativos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*.

Uso

Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes ao medicamento e manter a eficácia de ZERBAXA® e de outros medicamentos antibacterianos, ZERBAXA® deve ser usado apenas para tratar infecções comprovadas ou com forte suspeita de terem sido causadas por bactérias suscetíveis. Quando as informações de cultura e susceptibilidade estão disponíveis, estas devem ser consideradas na seleção ou modificação do tratamento antibacteriano. Na ausência desses dados, padrões de epidemiologia local e de susceptibilidade podem contribuir para a seleção empírica do tratamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infecções intra-abdominais complicadas

Pacientes adultos

Um total de 979 adultos com IIAc hospitalizados foram distribuídos de forma randômica e receberam os medicamentos do estudo em um estudo multinacional, duplo-cego, que comparou ZERBAXA® 1,5 g (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam) por via intravenosa a cada 8 horas adicionado a metronidazol (500 mg por via intravenosa a cada 8 horas) ao meropeném (1 g por via intravenosa a cada 8 horas) por 4 a 14 dias de tratamento. As infecções intra-abdominais complicadas incluíram apendicite, colecistite, diverticulite, perfuração gástrica/duodenal, perfuração do intestino e outras causas de abscessos intra-abdominais e peritonite.

O desfecho primário de eficácia foi resposta clínica, definida como resolução completa ou melhora significativa de sinais e sintomas do índice de infecção no teste de cura (TDC) nas visitas ocorridas 24 a 32 dias após a primeira dose do medicamento em estudo. A população da análise primária de eficácia foi a população clinicamente avaliável (CA), que incluiu todos os pacientes com adesão ao protocolo que receberam uma quantidade adequada do medicamento do estudo. O principal desfecho secundário de eficácia foi resposta clínica na visita para TDC na população com intenção de tratar (ITT), que incluiu todos os pacientes distribuídos de forma randômica, independentemente deles terem recebido o medicamento do estudo ou não.

A população CA consistiu de 774 pacientes; a idade mediana dos participantes era 49 anos e 58,7% deles eram do sexo masculino. O diagnóstico mais comum foram perfuração do apêndice ou abscesso periapendicular, com ocorrência em 47,7% dos pacientes. A peritonite difusa na linha de base manifestou-se em 35,9% dos pacientes.

As taxas de cura clínica na população CA na visita para TDC com ZERBAXA[®] adicionado a metronidazol foram não inferiores às com o meropeném. As taxas de cura clínica na visita para TDC são mostradas por população de pacientes, na Tabela 1. As taxas de cura clínica na visita para TDC, por patógeno, na população avaliável microbiologicamente (AM), são mostradas na Tabela 2. A AM incluiu todos os pacientes com adesão ao protocolo com ao menos 1 patógeno intra-abdominal na linha de base, independentemente da susceptibilidade ao medicamento do estudo.

Tabela 1: Taxas de cura clínica em um Estudo de Fase 3 sobre infecções intra-abdominais complicadas

Análise da população	ZERBAXA [®] adicionado a metronidazol [*] n/N (%)	meropeném [†] n/N (%)	Diferença de tratamento (IC 99%) [‡]
População CA	353/375 (94,1)	375/399 (94)	0 (-4,16; 4,3)
População IDT	399/476 (83,8)	424/494 (85,8)	-2,2 (-7,95; 3,44)

* ZERBAXA[®] 1,5 g IV a cada 8 horas + metronidazol 500 mg IV a cada 8 horas

† 1 g IV a cada 8 horas

‡ O IC 99% foi calculado com uso de método de Newcombe com pesos de risco mínimo

Tabela 2: Taxas de cura clínica por patógeno em Estudo de Fase 3 sobre infecções intra-abdominais complicadas (população AM)

Grupo do organismo patógeno	ZERBAXA [®] adicionado a metronidazol n/N (%)	meropeném n/N (%)
Gram-negativo aeróbio	238/252 (94,4)	273/291 (93,8)
<i>Escherichia coli</i>	197/208 (94,7)	216/231 (93,5)
<i>Escherichia coli</i> (produtor de ESBL)	14/14 (100)	18/20 (90)
<i>Escherichia coli</i> (CTX-M-14/15 produtores de ESBL)	9/9 (100)	7/9 (77,8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28/30 (93,3)	22/25 (88)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (produtores de ESBL)	7/8 (87,5)	3/4 (75)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (CTX-M-15 produtores de ESBL)	5/5 (100)	0/1 (0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26/26 (100)	27/29 (93,1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	19/22 (86,4)	22/22 (100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	12/12 (100)	21/22 (95,5)
<i>Proteus mirabilis</i>	10/11 (90,9)	9/10 (90)
Gram-positivo aeróbio	153/168 (91,1)	170/185 (91,9)
<i>Streptococcus anginosus</i>	25/30 (83,3)	23/23 (100)
<i>Streptococcus constellatus</i>	17/18 (94,4)	20/23 (87)
<i>Streptococcus salivarius</i>	9/10 (90)	8/8 (100)
Gram-negativo anaeróbio	104/109 (95,4)	132/137 (96,4)
<i>Bacteroides fragilis</i>	39/41 (95,1)	56/57 (98,2)

Em um subgrupo de isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae* de ambos os braços de tratamento do estudo de Fase 3 de IIAC que atendiam aos critérios pré-especificados para susceptibilidade betalactâmica, o teste genotípico identificou certos grupos de ESBL (isto é, TEM, SHV, CTX-M, OXA) em 53/601 (9%). As taxas de cura nesse subgrupo foram similares aos resultados globais do estudo. O teste de susceptibilidade *in vitro* demonstrou que alguns desses isolados eram suscetíveis a ZERBAXA[®], enquanto alguns outros não foram suscetíveis. Os isolados de genótipo específico foram observados em pacientes considerados tanto como tendo tratamento bem-sucedido quanto nos tidos por falhas de tratamento.

Pacientes Pediátricos

O estudo pediátrico de IIAC foi um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por ativo, conduzido com pacientes hospitalizados desde o nascimento até menos de 18 anos (NCT03217136). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 3:1 para receberem ZERBAXA[®] intravenoso (IV) (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”) mais metronidazol (10 mg/kg IV a cada 8 horas), ou meropeném (20 mg/kg IV a cada 8 horas) mais placebo. Os pacientes receberam tratamento com o medicamento do estudo por no mínimo 3 dias antes de uma opção de mudança para terapia oral, a critério do investigador, para completar um total de 5 a 14 dias de tratamento antibacteriano.

A população com intenção de tratar modificada (IDTm) consistiu em 91 pacientes (N=70 no grupo ZERBAXA[®] mais metronidazol; N=21 no grupo meropeném mais placebo) que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do tratamento do estudo. A idade mediana dos pacientes foi de 8,2 anos e 8,5 anos nos grupos ZERBAXA[®] mais metronidazol e meropeném mais placebo, respectivamente. No grupo com ZERBAXA[®] mais metronidazol, a distribuição por faixa etária foi a seguinte: 12 a <18 anos: n=16, 6 a <12 anos: n=30, 2 a <6 anos: n=22, 3 meses a <2 anos: n=1, do nascimento a <3 meses: n=1. Pacientes tratados com ZERBAXA[®] mais metronidazol eram predominantemente do sexo masculino (67%) e brancos (87%). Pacientes tratados com meropeném mais placebo eram predominantemente do sexo feminino (71%) e brancos (91%). A maioria dos pacientes na população IDTm tinha diagnóstico de apendicite complicada na avaliação basal (ZERBAXA[®] mais metronidazol: 91,4%; meropeném mais placebo: 100%). A mediana (intervalo) da duração do tratamento IV foi comparável entre os pacientes nos grupos ZERBAXA[®] mais metronidazol (6,3 [0,3 a 14,0] dias) e meropeném mais placebo (6,0 [2,3 a 8,8] dias).

O principal objetivo do estudo foi avaliar a segurança e a tolerabilidade de ZERBAXA[®]. As avaliações de eficácia não foram projetadas para testes de hipóteses formais de comparações entre os grupos de tratamento. Na visita do teste de cura (TDC), que

ocorreu de 7 a 14 dias após a última dose do medicamento do estudo, uma resposta clínica favorável foi definida como resolução completa ou melhora acentuada nos sinais e sintomas da IIAC ou retorno aos sinais e sintomas de pré-infecção, de modo que nenhum tratamento antibiótico adicional (IV ou oral) ou procedimento cirúrgico ou de drenagem fosse necessário para o tratamento da IIAC. Um resumo das taxas de resposta clínica nas populações IDTm e clinicamente avaliáveis (CA) na visita de TDC é apresentado na Tabela 3. A CA incluiu todos os pacientes IDTm aderentes ao protocolo com um desfecho clínico na visita de interesse.

Tabela 3: Taxas de resposta clínica em um estudo pediátrico de infecções intra-abdominais complicadas

População de Análise	ZERBAXA® mais metronidazol n/N (%)	meropeném n/N (%)	Diferença de Tratamento (IC 95%)*
População IDTm	56/70 (80,0)	21/21 (100,0)	-19,1 (-30,2, -2,9)
População CA	52/58 (89,7)	19/19 (100,0)	-10,7 (-21,5, 6,8)

*O método de Miettinen & Nurminen estratificado por faixa etária com pesos de Cochran-Mantel-Haenszel foi utilizado.

Infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite

Pacientes adultos

Um total de 1.068 adultos hospitalizados com infecções do trato urinário complicadas (incluindo pielonefrite) foi distribuído de forma randômica e recebeu as medicações do estudo em um estudo multinacional e duplo-cego, que comparou ZERBAXA® (1,5 g IV a cada 8 horas) ao levofloxacino (750 mg IV uma vez ao dia) por 7 dias de tratamento. O desfecho primário da eficácia foi definido como erradicação microbiológica (todos os uropatógenos detectados na linha basal em $\geq 10^5$ foram reduzidos para $<10^3$ CFU/mL) no TDC realizado na visita 7 (± 2) dias após a última dose do medicamento do estudo. A população da análise de eficácia primária foi a AM, que incluiu pacientes com adesão ao protocolo intenção de tratar modificado microbiologicamente (IDTmM), com cultura de urina na visita para TDC. O principal desfecho secundário de eficácia foi a erradicação microbiológica na visita para TDC na população IDTmM, que incluiu todos os pacientes que receberam a medicação do estudo e tinham ao menos 1 uropatógeno na linha de base. A população AM consistiu de 693 pacientes com ITUc, incluindo 567 (82%) com pielonefrite. A idade mediana dos participantes foi de 50 anos e 73% deles eram do sexo feminino. Identificou-se bacteremia concomitante em 50 (7,2%) dos pacientes na linha de base. ZERBAXA® foi superior ao levofloxacino quanto às taxas de erradicação microbiológica na visita para TDC, tanto na população AM como na IDTmM (Tabela 4).

As taxas de erradicação microbiológica na visita para TDC por patógeno, na população AM, são mostradas na Tabela 5.

Tabela 4: Taxas de erradicação microbiológica em um Estudo de Fase 3 de infecções no trato urinário complicadas

Análise da população	ZERBAXA® n/N (%)	levofloxacino† n/N (%)	Diferença de tratamento (IC 99%)‡
AM	288/340 (84,7)	266/353 (75,4)	9,4 (1,54; 17,12)
IDTmM	313/398 (78,6)	281/402 (69,9)	8,7 (0,77; 16,57)

* 1,5 g IV a cada 8 horas

† 750 mg IV uma vez ao dia

‡ IC 99% com base no método estratificado de Newcombe

Tabela 5: Taxas de erradicação microbiológica por patógeno em um Estudo de Fase 3 de infecções no trato urinário complicadas (população AM)

Grupo do organismo patógeno	ZERBAXA® n/N (%)	levofloxacino n/N (%)
Gram-negativo aeróbio	282/322 (87,6)	255/340 (75)
<i>Escherichia coli</i>	232/261 (88,9)	219/284 (77,1)
<i>Escherichia coli</i> (produtor de ESBL)	26/36 (72,2)	17/36 (47,2)
<i>Escherichia coli</i> (CTX-M-14/15 produtores de ESBL)	19/27 (70,4)	13/25 (52)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/25 (84)	14/23 (60,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (produtores de ESBL)	7/10 (70)	2/7 (28,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (CTX-M-15 produtores de ESBL)	5/8 (62,5)	1/4 (25)
<i>Proteus mirabilis</i>	10/10 (100)	8/11 (72,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/7 (85,7)	6/12 (50)

Em pacientes com patógenos resistentes ao levofloxacino na linha de base, ZERBAXA® foi superior ao levofloxacino quanto à taxa de erradicação microbiológica na população AM, 58/89 (65,2%) no braço de tratamento com ZERBAXA® e 42/99 (42,4%) no braço de tratamento com levofloxacino (IC 95%: 22,7 [8,47; 35,73]).

Na população AM, a taxa de erradicação microbiológica em pacientes com bacteremia concomitante foi de 21/24 (87,5%) com ZERBAXA® e de 20/26 (76,9%) com levofloxacino.

Em um subgrupo de isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae* de ambos os braços de tratamento do estudo de Fase 3 de ITUc que atendiam aos critérios pré-especificados de susceptibilidade aos betalactâmicos, o teste genotípico identificou certos grupos de ESBL (isto é, TEM, SHV, CTX-M, OXA) em 104/687 (15%). As taxas de cura nesse subgrupo foram similares aos resultados globais do estudo. O teste de susceptibilidade *in vitro* demonstrou que alguns desses isolados eram suscetíveis a ZERBAXA®, enquanto alguns outros não foram suscetíveis. Os isolados de um genótipo específico foram observados tanto em pacientes considerados como tendo tratamento bem-sucedido quanto nos tidos por falhas de tratamento.

Pacientes Pediátricos

O estudo pediátrico de ITUc foi um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por ativo, conduzido com pacientes hospitalizados desde o nascimento até menos de 18 anos (NCT03230838). Pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 3:1 para receber ZERBAXA® IV ou meropeném, respectivamente. Os pacientes receberam tratamento intravenoso por no mínimo 3 dias antes de uma opção de transição para terapia oral a critério do investigador, completando um total de 7 a 14 dias de terapia antibacteriana.

A população de análise de intenção de tratar modificada microbiologicamente (IDTmM) consistiu em 95 pacientes (N=71 no grupo ZERBAXA®, N=24 no grupo de meropeném) que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e tinham um uropatógeno elegível isolado de uma cultura de urina basal.

A idade mediana dos pacientes foi de 2,7 anos e 1,6 anos nos grupos ZERBAXA® e meropeném, respectivamente. No grupo com ZERBAXA®, a inscrição por faixa etária foi a seguinte: 12 a <18 anos: n=10, 6 a <12 anos: n=13, 2 a <6 anos: n=14, 3 meses a <2 anos: n=20, do nascimento a <3 meses: n=14. Pacientes tratados com ZERBAXA® eram predominantemente do sexo feminino (56%) e brancos (99%). Pacientes tratados com meropeném eram predominantemente do sexo feminino (63%) e brancos (100%). A maioria dos pacientes na população IDTmM tinha diagnóstico de pielonefrite (ZERBAXA®: 84.5%; meropeném: 79.2%). Os uropatógenos gram-negativos mais comuns no basal foram *Escherichia coli* (ZERBAXA®: 74,6%; meropeném: 87,5%), *Klebsiella pneumoniae* (8,5%; 4,2%) e *Pseudomonas aeruginosa* (7,0%; 8,3%).

O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança e a tolerabilidade do ZERBAXA®. As avaliações de eficácia não foram dimensionadas para testes formais de hipótese da comparação entre os grupos de tratamento. Na visita de TDC, que ocorreu de 7 a 14 dias após a última dose do medicamento do estudo, uma resposta clínica favorável foi definida como resolução completa ou melhora significativa dos sinais e sintomas de ITUc ou retorno aos sinais e sintomas de pré-infecção, de modo que nenhuma outra terapia antibiótica (IV ou oral) fosse necessária para o tratamento de ITUc. Uma resposta microbiológica favorável no TDC foi definida como erradicação (todos os uropatógenos encontrados na linha de base em $\geq 10^5$ foram reduzidos para $<10^4$ UFC/mL) dos uropatógenos basais da cultura de urina. Um resumo das taxas de resposta clínica e microbiológica na população IDTmM na visita de TDC é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6: Taxas de resposta clínica e microbiológica em um estudo pediátrico de infecções urinárias complicadas

População IDTmM	ZERBAXA® n/N (%)	meropeném n/N (%)	Diferença de Tratamento (IC 95%) [*]
Taxa de Resposta Clínica	63/71 (88,7)	23/24 (95,8)	-7,3 (-18,0; 10,1)
Taxa de Resposta Microbiológica	60/71 (84,5)	21/24 (87,5)	-3,0 (-17,1; 17,4)

^{*}O método Miettinen & Nurminen estratificado por faixa etária com pesos de Cochran-Mantel-Haenszel foi utilizado.

Pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação

Um total de 726 pacientes adultos hospitalizados com pneumonia nosocomial em uso de ventilação mecânica (incluindo pneumonia adquirida em hospital (PAH) e pneumonia associada à ventilação (PAV)) foram inscritos em um estudo multicêntrico, duplo-cego, que comparou ZERBAXA® 3 g (2 g ceftolozana e 1 g tazobactam) por via intravenosa a cada 8 horas ao meropeném (1 g intravenosa a cada 8 horas) por 8 a 14 dias de terapia.

O desfecho primário de eficácia foi mortalidade global no dia 28. A resposta clínica, definida como resolução completa ou melhora significativa de sinais e sintomas do índice de infecção na visita do teste de cura (TDC) ocorridas 7 a 14 dias após o fim do tratamento foi um desfecho-chave secundário pré-especificado. A população de análise para ambos os desfechos primário e desfecho-chave secundário foi a população com intenção de tratar (IDT), que incluiu todos os pacientes randomizados.

Dos 726 pacientes na população IDT, a idade mediana era de 62 anos e 44% da população foi maior ou igual a 65 anos de idade, com 22% da população maior ou igual a 75 anos de idade. A maioria dos pacientes eram brancos (83%), do sexo masculino (71%) e eram da Europa Oriental (64%). O score APACHE II mediana foi 17 e 33% dos indivíduos tinham pontuação APACHE II maior ou igual a 20 na linha de base. Todos os indivíduos estavam em ventilação mecânica e 519 (71%) tinham PAV. Na randomização, a maioria dos indivíduos estavam hospitalizados por 5 dias ou mais (77%), ventilados por 5 dias ou mais (49%) e na UTI (92%). Aproximadamente 36% dos pacientes tinham disfunção renal na linha de base e 14% tinham dano moderado ou grave (CrCl menor que 50 mL/min). Aproximadamente 13% dos indivíduos não responderam ao tratamento antibiótico prévio para pneumonia nosocomial e bacteremia estava presente na linha de base em 15% dos pacientes. Comorbidades chave incluíram doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes *mellitus* e insuficiência cardíaca congestiva a taxas de 12%, 22% e 16%, respectivamente.

Na população IDT, ZERBAXA® foi não-inferior ao meropeném em relação ao desfecho primário de mortalidade global no dia 28 e ao desfecho-chave secundário de taxa de cura clínica na visita TDC (Tabela 7).

Tabela 7: Taxas de mortalidade global no dia 28 e cura clínica na TDC no estudo de pneumonia nosocomial de Fase 3 (População IDT)

Desfecho	ZERBAXA® n/N (%)	Meropeném n/N (%)	Diferença do Tratamento (IC 95%) [‡]
Mortalidade global no dia 28	87/362 (24,0)	92/364 (25,3)	1.1 (-5,13; 7,39)
PAV	63/263 (24,0)	52/256 (20,3)	-3.6 (-10,74; 3,52)
PAH ventilado	24/99 (24,2)	40/108 (37,0)	12.8 (0,18; 24,75)
Cura clínica na visita TDC	197/362 (54,4)	194/364 (53,3)	1.1 (-6,17; 8,29)

PAV	147/263 (55,9)	146/256 (57,0)	-1.1 (-9,59; 7,35)
PAH ventilado	50/99 (50,5)	48/108 (44,4)	6.1 (-7,44; 19,27)

*O IC para a diferença de tratamento geral foi baseado no método Newcombe estratificado com um peso mínimo de risco. O IC para a diferença de tratamento de cada diagnóstico primário foi baseado no método Newcombe não-estratificado.

Na população IDT, as taxas de mortalidade global no dia 28 em pacientes com hiperdepuração renal na linha de base (CrCL maior ou igual a 150 mL/min) foram 10/67 (14,9%) para ZERBAXA® e 7/64 (10,9%) para meropeném; as taxas de cura clínica foram 40/67 (59,7%) e 39/64 (60,9%) respectivamente. Naqueles pacientes que não responderam ao tratamento antibiótico prévio para pneumonia nosocomial, as taxas de mortalidade global no dia 28 foram 12/53 (22,6%) para ZERBAXA® e 18/40 (45%) para meropeném; as taxas de cura clínica foram 26/53 (49,1%) e 15/40 (37,5%) respectivamente. Em pacientes com bacteremia na linha de base, as taxas de mortalidade global no dia 28 foram 23/64 (35,9%) para ZERBAXA® e 13/41 (31,7%) para meropeném; as taxas de cura clínica foram 30/64 (46,9%) e 15/41 (36,6%), respectivamente.

Por patógeno, as respostas clínicas e microbiológicas foram avaliadas na população com intenção de tratar microbiologicamente (IDTm), que consistiu em todos os indivíduos randomizados que tiveram na linha de base patógeno do trato respiratório inferior (TRI) suscetível a pelo menos uma das terapias de estudo, e na população microbiologicamente avaliável (MA), que incluiu pacientes IDTm aderentes ao protocolo com patógeno do TRI na linha de base que cresceu no limiar de unidade formadora de colônia (UFC)/ mL apropriado. Nas populações IDTm e MA, *Klebsiella pneumoniae* (34,6% e 38,6%, respectivamente) e *Pseudomonas aeruginosa* (25% e 28,8%, respectivamente) foram os patógenos isolados mais prevalentes nas culturas de TRI na linha de base. Dentre todas as Enterobacteriaceae, 157 (30,7%) na população IDTm e 84 (36,1%) na população MA eram ESBL positivas; dentre todas as *K. pneumoniae* isoladas, 105 (20,5%) na IDTm e 57 (24,5%) na MA eram ESBL positivas. A superexpressão de AmpC dentre as *P. aeruginosa* foi detectada em 15 (2,9%) e 9 (3,9%) dos isolados de *P. aeruginosa* na população IDTm e MA, respectivamente. As taxas de cura clínica na TDC por patógeno nas populações IDTm e MA são apresentadas na Tabela 8. As taxas de cura clínica na população IDTm em pacientes com patógeno gram-negativo na linha de base foram 157/259 (60,6%) para ZERBAXA® e 137/240 (57,1%) para meropeném; os resultados foram consistentes na população MA com taxas de cura clínica de 85/113 (75,2%) e 78/117 (66,7%), respectivamente. As taxas de resposta microbiológica na TDC por patógeno nas populações IDTm e MA são apresentadas na Tabela 9. As taxas de resposta microbiológica na população IDTm em pacientes com patógeno gram-negativo foram 189/259 (73%) para ZERBAXA® e 163/240 (67,9%) para meropeném; os resultados foram consistentes na população MA com taxas de resposta microbiológica de 79/113 (69,9%) e 73/117 (62,4%), respectivamente.

Tabela 8: Taxas de cura clínica por patógeno na linha de base de um estudo de pneumonia nosocomial de Fase 3 (populações IDTm e MA)

Categoria de Patógenos na linha de base Patógenos na linha de base	População IDTm		População MA	
	ZERBAXA® n/N (%)	Meropeném n/N (%)	ZERBAXA® n/N (%)	Meropeném n/N (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36/63 (57,1)	39/65 (60,0)	23/29 (79,3)	28/38 (73,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> com Superexpressão de AmpC	4/9 (44,4)	3/6 (50,0)	2/4 (50,0)	3/5 (60,0)
Enterobacteriaceae	120/195 (61,5)	105/185 (56,8)	62/83 (74,7)	58/90 (64,4)
ESBL + Enterobacteriaceae	48/84 (57,1)	45/73 (61,6)	33/45 (73,3)	27/39 (69,2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/17 (58,8)	4/16 (25,0)	4/7 (57,1)	3/8 (37,5)
<i>Escherichia coli</i>	32/51 (62,7)	26/42 (61,9)	17/23 (73,9)	16/23 (69,6)
ESBL + <i>Escherichia coli</i>	11/20 (55,0)	5/10 (50,0)	8/12 (66,7)	5/7 (71,4)
<i>Klebsiella (Enterobacter) aerogenes</i>	4/8 (50,0)	3/8 (37,5)	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9/14 (64,3)	7/12 (58,3)	7/8 (87,5)	4/7 (57,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	53/86 (61,6)	58/91 (63,7)	32/42 (76,2)	33/48 (68,8)
ESBL + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	31/53 (58,5)	34/52 (65,4)	22/30 (73,3)	19/27 (70,4)
<i>Proteus mirabilis</i>	13/24 (54,2)	11/20 (55,0)	9/11 (81,8)	7/10 (70,0)
ESBL + <i>Proteus mirabilis</i>	5/10 (50,0)	7/11 (63,6)	4/5 (80,0)	5/6 (83,3)
<i>Serratia marcescens</i>	9/18 (50,0)	7/12 (58,3)	4/5 (80,0)	3/6 (50,0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	19/22 (86,4)	8/16 (50,0)	11/12 (91,7)	4/8 (50,0)

Tabela 9: Taxas de resposta microbiológica por patógeno na linha de base de um estudo de pneumonia nosocomial de Fase 3 (populações IDTm e MA)

Categoria de Patógenos na linha de base Patógenos na linha de base	População IDTm		População MA	
	ZERBAXA® n/N (%)	Meropeném n/N (%)	ZERBAXA® n/N (%)	Meropeném n/N (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47/63 (74,6)	41/65 (63,1)	23/29 (79,3)	21/38 (55,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> com superexpressão de AmpC	6/9 (66,7)	1/6 (16,7)	2/4 (50,0)	1/5 (20,0)
Enterobacteriaceae	145/195 (74,4)	129/185 (69,7)	57/83 (68,7)	59/90 (65,6)
ESBL + Enterobacteriaceae	56/84 (66,7)	52/73 (71,2)	30/45 (66,7)	27/39 (69,2)

<i>Enterobacter cloacae</i>	11/17 (64,7)	8/16 (50,0)	4/7 (57,1)	6/8 (75,0)
<i>Escherichia coli</i>	43/51 (84,3)	33/42 (78,6)	18/23 (78,3)	17/23 (73,9)
ESBL + <i>Escherichia coli</i>	18/20 (90,0)	8/10 (80,0)	10/12 (83,3)	6/7 (85,7)
<i>Klebsiella (Enterobacter) aerogenes</i>	6/8 (75,0)	6/8 (75,0)	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	13/14 (92,9)	8/12 (66,7)	7/8 (87,5)	4/7 (57,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	63/86 (73,3)	65/91 (71,4)	30/42 (71,4)	32/48 (66,7)
ESBL + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	33/53 (62,3)	38/52 (73,1)	20/30 (66,7)	18/27 (66,7)
<i>Proteus mirabilis</i>	18/24 (75,0)	14/20 (70,0)	7/11 (63,6)	7/10 (70,0)
ESBL + <i>Proteus mirabilis</i>	7/10 (70,0)	7/11 (63,6)	3/5 (60,0)	5/6 (83,3)
<i>Serratia marcescens</i>	11/18 (61,1)	9/12 (75,0)	2/5 (40,0)	3/6 (50,0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	20/22 (90,9)	11/16 (68,8)	11/12 (91,7)	4/8 (50,0)

Na população IDTm, a cura microbiológica por indivíduo foi alcançada em 193/264 (73,1%) dos pacientes tratados com ZERBAXA® e em 168/247 (68,0%) dos pacientes tratados com meropeném. Resultados similares foram alcançados na população MA em 81/115 (70,4%) e 74/118 (62,7%) pacientes, respectivamente.

Em um subconjunto de isolados de Enterobacteriaceae de ambos os braços do estudo clínico que atenderam os critérios pré-especificados para a susceptibilidade à betalactâmicos, o teste genotípico identificou certos grupos de ESBL (por exemplo, TEM, SHV, CTX-M, OXA) em 157/511 (30,7%). As taxas de cura nesse subconjunto foram similares aos resultados gerais do estudo clínico.

Referências bibliográficas:

Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/Tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clinical Infectious Diseases* 2015; 60:1462-1471.

Wagenlehner F M, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, O Darouiche R. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *The Lancet* 2015.

Kollef MH, Novacek M, Kivistik U, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(12):1299-1311.

Jackson CA, Newland J, Dementieva N, Lonchar J, Su FH, Huntington JA, Bensaci M, Popejoy MW, Johnson MG, De Anda C, Rhee EG, Bruno CJ. Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole Versus Meropenem From a Phase 2, Randomized Clinical Trial in Pediatric Participants With Complicated Intra-abdominal Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Jul 1;42(7):557-563.

Rolides E, Ashouri N, Bradley JS, Johnson MG, Lonchar J, Su FH, Huntington JA, Popejoy MW, Bensaci M, De Anda C, Rhee EG, Bruno CJ. Safety and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam Versus Meropenem in Neonates and Children With Complicated Urinary Tract Infection, Including Pyelonephritis: A Phase 2, Randomized Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Apr 1;42(4):292-298.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe terapêutica

A ceftolozana é um betalactâmico e o tazobactam é um inibidor de betalactamase.

Mecanismo de ação

ZERBAXA® é um medicamento antibacteriano.

Microbiologia

Mecanismo de ação

A ceftolozana pertence aos antimicrobianos da classe das cefalosporinas. A ceftolozana exerce atividade bactericida pela ligação a importantes proteínas de ligação à penicilina (PBPs), o que resulta na inibição da síntese da parede celular bacteriana e consequente morte celular. A ceftolozana é um inibidor de PBPs de *P. aeruginosa* (por exemplo, PBP1b, PBP1c e PBP3) e *E. coli* (por exemplo, PBP3).

O tazobactam é um betalactâmico estruturalmente relacionado à penicilina. É um inibidor de muitas betalactamases de Classe molecular A, incluindo as enzimas CTX M, SHV e TEM (veja item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Resistência”). ZERBAXA® demonstrou atividade *in vitro* contra Enterobacteriaceae na presença de algumas betalactamases de espectro estendido (ESBLs) e outras betalactamases dos seguintes grupos: TEM, SHV, CTX-M e OXA. ZERBAXA® também demonstrou atividade *in vitro* contra isolados de *P. aeruginosa* testados que tinham AmpC cromossômica, perda de porina da membrana externa (OprD) ou superregulação de bombas de efluxo (MexXY, MexAB).

No estudo de monitoramento de 2017 (PACTS, *Program to Assess Ceftolozane/Tazobactam Susceptibility*), a susceptibilidade geral à ceftolozana/tazobactam em 3948 isolados de Enterobacteriaceae coletados de todas as fontes de hospitais europeus foi de 88% e contra ao espectro estendido de beta-lactamase (ESBL), a porcentagem da susceptibilidade à ceftolozana/tazobactam nos isolados de Enterobacteriaceae resistentes à não-carbapenêmicos foi de 74,3%. A susceptibilidade geral à ceftolozana/tazobactam em 878 isolados de *P. Aeruginosa* coletados em hospitais europeus foi de 88,2%. Quando a ceftolozana/tazobactam foi testada contra isolados não susceptíveis à ceftazidima, meropeném ou piperacilina/tazobactam, a porcentagem da susceptibilidade à ceftolozana/tazobactam foi de 52,4%, 61,4% e 58,4%, respectivamente.

No estudo de monitoramento de 2017 (PACTS, *Program to Assess Ceftolozane/Tazobactam Susceptibility*), a susceptibilidade geral à ceftolozana/tazobactam em 3937 isolados de Enterobacteriaceae coletados de todas as fontes de hospitais americanos foi de 95,6% e contra ao espectro estendido de betalactamase (ESBL), a porcentagem da susceptibilidade à ceftolozana/tazobactam nos isolados de Enterobacteriaceae resistentes à não-carbapenêmicos foi de 93,5%. A susceptibilidade geral à ceftolozana/tazobactam de 910 isolados de *P. Aeruginosa* coletados em hospitais americanos foi de 97,7%. Quando a ceftolozana/tazobactam foi testada contra isolados não susceptíveis à ceftazidima, meropeném ou piperacilina/tazobactam, a porcentagem da susceptibilidade à ceftolozana/tazobactam foi de 87,2%, 91,3% e 89,5%, respectivamente.

Resistência

Os mecanismos de resistência bacteriana a ceftolozana e tazobactam incluem:

- Produção de betalactamases que podem hidrolisar a ceftolozana e que não são inibidas pelo tazobactam (veja a seguir)
- Modificação de PBPs

O tazobactam não inibe todas as enzimas de Classe A.

Além disso, o tazobactam não inibe os seguintes tipos de betalactamases:

- Serina-carbapenemases (por exemplo, carbapenemases *Klebsiella pneumoniae* [KPCs])
- Metalobetalactamases (por exemplo, metalobetalactamase de Nova Déli [NDM]; metalobetalactamase de São Paulo [SPM])
- Betalactamases Classe D de Ambler (OXA-carbapenemases)

Informações de cultura e susceptibilidade, e epidemiologia local devem ser consideradas na seleção ou modificação do tratamento antibacteriano.

Resistência cruzada

Os isolados resistentes a outras cefalosporinas podem ser suscetíveis à ceftolozana e ao tazobactam, embora possa ocorrer resistência cruzada.

Interação com outros antimicrobianos

Estudos de sinergia *in vitro* sugerem ausência de antagonismo entre ceftolozana e tazobactam e outros antibacterianos (por exemplo, meropeném, ampicilina, aztreonam, levofloxacino, tigeciclina, rifampicina, linezolida, daptomicina, vancomicina e metronidazol).

Lista de microrganismos

ZERBAXA® demonstrou atividade contra as seguintes bactérias, em infecções clínicas e *in vitro* (veja item “1. INDICAÇÕES”).

Infecções intra-abdominais complicadas

Bactérias gram-negativas

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Bactérias gram-positivas

Streptococcus anginosus
Streptococcus constellatus
Streptococcus salivarius

Bactérias anaeróbias

Bacteroides fragilis

Infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite

Bactérias gram-negativas

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Pneumonia Nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação

Bactérias gram-negativas

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Não se estabeleceu a eficácia clínica contra os seguintes patógenos, embora estudos *in vitro* sugiram que eles possam ser suscetíveis a ZERBAXA® na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.

Bactérias gram-negativas

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Serratia liquefaciens

As duas opções a seguir estão disponíveis para a apresentação de pontos de corte de susceptibilidade.

Selecione a “OPÇÃO A” em caso de alinhamento de LPC aos pontos de corte de susceptibilidade CLSI.
Selecione a “OPÇÃO B” em caso de alinhamento de LPC aos pontos de corte de susceptibilidade EUCAST.

OPÇÃO A: Baseada em pontos de corte de susceptibilidade CLSI

Tabela 10-A: Critérios interpretativos de susceptibilidade para ceftolozana/tazobactam

Patógeno	Concentrações inibitórias mínimas (mcg/mL)			Disco de difusão Diâmetro de zona (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2/4	4/4	≥ 8/4	≥ 22	19-21	≤ 18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 4/4	8/4	≥ 16/4	≥ 21	17-20	≤ 16
<i>Haemophilus influenzae</i> (pneumonia nosocomial, incluindo PAV) [†]	≤ 0,5/4	---	---	---	---	---
<i>Streptococcus spp.</i> do Grupo Viridans (IIAc e ITUc, incluindo pielonefrite)*	≤ 8/4	16/4	≥ 32/4	---	---	---
<i>Bacteroides fragilis</i> (IIAc e ITUc, incluindo pielonefrite)*	≤ 8/4	16/4	≥ 32/4	---	---	---

S = suscetível, I = intermediário, R = resistente

*Baseado em 1,5 g IV a cada 8 horas

[†] Baseado em 3 g IV a cada 8 horas

Um relato de “suscetível” indica ser provável que o antimicrobiano iniba o crescimento do patógeno caso atinja a concentração geralmente alcançável no local da infecção. Um relato de “intermediário” indica que o resultado deve ser considerado equivocado, e, se o microrganismo não for completamente suscetível a medicamentos alternativos clinicamente viáveis, o teste deverá ser repetido. Essa categoria implica em possíveis aplicações clínicas nos locais do organismo em que o medicamento está fisiologicamente concentrado. Essa categoria também proporciona uma zona tampão que evita que pequenos fatores técnicos não controlados causem discrepâncias importantes de interpretação. Um relato de “resistente” indica ser improvável que o antimicrobiano iniba o crescimento do patógeno caso atinja a concentração geralmente alcançável no local da infecção; outro tratamento deve ser escolhido.

Controle de qualidade

Os procedimentos de testes padronizados de susceptibilidade exigem o uso de controles laboratoriais para monitorar e garantir a exatidão e precisão dos suprimentos e reagentes usados no ensaio, e das técnicas dos indivíduos que realizam o teste. O padrão de ceftolozana e tazobactam em pó deve proporcionar as seguintes faixas de valores de concentração inibitória mínima (CIM) apresentadas na Tabela 10-B. Para a técnica de difusão com uso do disco de 30 mcg de ceftolozana/10 mcg de tazobactam, os critérios descritos na Tabela 10-B devem ser atendidos.

Tabela 10-B: Faixas aceitáveis de controle de qualidade para testes de susceptibilidade

Organismo de controle de qualidade	Concentrações inibitórias mínimas (mcg/mL) (ceftolozana/tazobactam)	Disco de difusão Diâmetros de zona (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,12/4-0,5/4	24-32
<i>Escherichia coli</i> * ATCC 35218	0,06/4-0,25/4	25-31
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0,25/4-1/4	25-31
<i>Haemophilus influenzae</i> [†] ATCC 49247	0,5/4-2/4	23-29
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * ATCC 700603	0,5/4-2/4	17-25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,25/4-1/4	21-29

ATCC = American Type Culture Collection

* Armazene as culturas de estoque de *E. coli* ATCC 35218 e *K. pneumoniae* ATCC 700603 em -60°C ou menos e prepare as culturas de estoque de trabalho semanalmente.

[†] Esta cepa pode perder seu plasmídeo e desenvolver susceptibilidade aos agentes antimicrobianos betalactâmicos após transferências repetidas em meio de cultura. Minimize o efeito removendo a nova cultura do armazenamento ao menos mensalmente ou sempre que a cepa começar a demonstrar aumento dos diâmetros de zona para ampicilina, piperacilina ou ticarcilina.

OPÇÃO B: Com base em ponto de corte de susceptibilidade EUCAST

Tabela 10: Pontos de corte de testes de susceptibilidade

Patógeno	Tipo de Infecção	Concentrações inibitórias mínimas (mg/L)		Conteúdo do disco (µg)	Disco de Difusão Diâmetro de zona (mm)	
		Suscetível	Resistente		Suscetível	Resistente
<i>Enterobacterales</i> *	- Infecções intra-abdominais complicadas* - Infecções do trato urinário complicadas* - Pielonefrite aguda*	≤ 2	> 2		≥ 22	< 22

	• Pneumonia adquirida em hospitais, incluindo pneumonia associada à ventilação[†]					
<i>P. aeruginosa</i> *	• Infecções intra-abdominais complicadas* • Infecções do trato urinário complicadas* • Pielonefrite aguda* • Pneumonia adquirida em hospitais, incluindo pneumonia associada à ventilação[†]	≤ 4	> 4	30-10	≥ 24	< 24
<i>H. influenzae</i> [†]	• Pneumonia adquirida em hospitais, incluindo pneumonia associada à ventilação[†]	≤ 0,5	> 0,5		≥ 23	< 23

S = suscetível, R = resistente

*Baseado em 1,5 g IV a cada 8 horas

[†] Baseado em 3 g IV a cada 8 horas

Farmacodinâmica

A exemplo de outros agentes antibacterianos betalactâmicos, o tempo em que a concentração plasmática de ceftolozana excede a CIM do organismo infectante demonstrou ser o melhor preditor de eficácia em modelos animais de infecção.

Para o tazobactam, o índice farmacodinâmico associado à eficácia foi determinado pela porcentagem de intervalo da dose durante o qual a concentração plasmática de tazobactam excede um valor-limite (%T > limite). O tempo acima da concentração-limite foi determinado como o parâmetro que melhor prediz a eficácia de tazobactam em modelos não-clínicos *in vitro* e *in vivo*.

As análises de exposição-resposta em estudos de eficácia e segurança clínica em adultos para IIAc, ITUc e pneumonia nosocomial embasam o regime da dose recomendada de ZERBAXA®.

Eletrofisiologia cardíaca

Em um estudo de QTc completo, randomizado, cruzado, positivo e controlado com placebo, 51 sujeitos adultos saudáveis receberam a administração de uma dose terapêutica única de ZERBAXA® 1,5 grama (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam) e uma dose supratrapêutica de ZERBAXA® de 4,5 gramas (3 g de ceftolozana e 1,5 g de tazobactam). Não foram detectados efeitos significativos de ZERBAXA® na frequência cardíaca, morfologia de eletrocardiograma e nos intervalos PR, QRS ou QT. Portanto, ZERBAXA® não afeta a repolarização cardíaca.

Farmacocinética

Introdução geral

Os parâmetros farmacocinéticos médios de ZERBAXA® (ceftolozana e tazobactam) em adultos saudáveis com função renal normal após infusões intravenosas múltiplas de 1 hora de ZERBAXA® 1,5 g (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam) ou 3 g (2 g de ceftolozana e 1 g de tazobactam) administradas a cada 8 horas são resumidas na Tabela 11. A farmacocinética da ceftolozana e do tazobactam foram similares após administração de dose única ou múltipla. A C_{máx} e AUC da ceftolozana e do tazobactam aumentam na proporção da dose. A meia-vida de eliminação (t_{1/2}) da ceftolozana ou do tazobactam é independente da dose.

Tabela 11: Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos médios no estado de equilíbrio (CV%) de ZERBAXA® (ceftolozana e tazobactam) após infusões intravenosas múltiplas de 1 hora de ZERBAXA® 1,5 g (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam) ou 3 g (2 g de ceftolozana e 1 g de tazobactam) a cada 8 horas em adultos saudáveis

Parâmetros PK	ZERBAXA® 1,5 g (ceftolozana 1 g e tazobactam 0,5 g)		ZERBAXA® 3 g (ceftolozana 2 g e tazobactam 1 g)	
	Ceftolozana (n=10)	Tazobactam (n=10)	Ceftolozana (n=7)	Tazobactam (n=7)
C _{máx} (mcg/mL)	74,4 (14)	18,0 (8)	112 (13)	25,8 (15)
t _{max} (h) [†]	1,07 (1,00; 1,10)	1,01 (1,00; 1,10)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,5; 1,0)
AUC _{0-8,ss} (mcg•h/mL) [‡]	182 (15)	25,0 (15)	300 (9,8)	40,5 (13)
t _{1/2} (h)	3,12 (22)	1,03 (19)	2,8 (14)	1,0 (18)

[†] Mediana (mínimo, máximo)

[‡] Estado de equilíbrio para 8 horas de intervalo de dose. A AUC diária em estado de equilíbrio é calculada pela multiplicação dos valores de AUC_{0-8ss} 10 por três (por exemplo, 546 mcg•h/mL para ceftolozana e 75 mcg•h/mL para tazobactam para o regime posológico de 1 g ceftolozana e 0,5 g tazobactam)

Os parâmetros farmacocinéticos médios da população no estado de equilíbrio de ZERBAXA® em pacientes adultos com IIAc e ITUc recebendo infusão intravenosa por 1 hora de 1,5 g de ZERBAXA® (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam) ou pacientes adultos com pneumonia nosocomial recebendo infusão intravenosa por 1 hora de 3 g de ZERBAXA® (2 g de ceftolozana e 1 g de tazobactam) a cada 8 horas estão resumidas na Tabela 12.

Tabela 12: Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos médios (CV%) da população no estado de equilíbrio de ZERBAXA® (ceftolozana e tazobactam) após infusões intravenosas múltiplas de 1 hora de ZERBAXA® 1,5 g (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam) ou 3 g (2 g de ceftolozana e 1 g de tazobactam) a cada 8 horas em pacientes adultos com CrCL acima de 50 mL/min

Parâmetros PK	ZERBAXA® 1,5 g (ceftolozana 1 g e tazobactam 0,5 g) em pacientes com IIAC e ITUc		ZERBAXA® 3 g (ceftolozana 2 g e tazobactam 1 g) em pacientes com pneumonia nosocomial	
	Ceftolozana (n=317)	Tazobactam (n=244)	Ceftolozana (n=247)	Tazobactam (n=247)
C _{máx} (mcg/mL)	65,7 (41)	17,8 (51)	105 (44)	26,4 (49)
AUC _{0-8,ss} (mcg•h/mL)	186 (40)	35,8 (160)	392 (60)	73,3 (104)
t _½ (h)	2,7 (32)	1,8 (83)	3,9 (50)	3,2 (61)

Distribuição

A ligação de ceftolozana e tazobactam às proteínas do plasma humano é de aproximadamente 16% a 21% e 30%, respectivamente. O volume de distribuição médio (CV%) em estado de equilíbrio de ZERBAXA® em adultos saudáveis do sexo masculino (n = 51) após uma dose única intravenosa de ZERBAXA® 1,5 g (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam) foi de 13,5 L (21%) e 18,2 L (25%) para ceftolozana e tazobactam, respectivamente, similar ao volume de fluido extracelular.

Após uma 1 hora de infusão intravenosa de 3 g de ZERBAXA® (2 g de ceftolozana e 1 g de tazobactam) ou ajustadas com base na função renal a cada 8 horas em pacientes adultos ventilados com suspeita de pneumonia ou pneumonia confirmada (N=22), as concentrações de ceftolozana e tazobactam em fluidos do revestimento epitelial pulmonar foram maiores que 8 mcg/mL e 1 mcg/mL, respectivamente, acima de 100% do intervalo de dose. A média das taxas de AUC epitélio pulmonar-plasma livre de ceftolozana e tazobactam foram aproximadamente 50% e 62%, respectivamente e foram similares àqueles em indivíduos adultos saudáveis (aproximadamente 61% e 63% respectivamente) recebendo 1,5 g de ZERBAXA® (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam).

Metabolismo

A ceftolozana é eliminada principalmente na urina, como fármaco inalterado e, portanto, não aparenta ser metabolizada em qualquer extensão significativa. O anel betalactâmico do tazobactam é hidrolisado para formar o metabólito M1 do tazobactam farmacologicamente inativo.

Eliminação

A ceftolozana, o tazobactam e o metabólito M1 do tazobactam são eliminados pelos rins. Após administração de uma dose única de 1 g/0,5 g IV de ceftolozana/tazobactam a adultos saudáveis do sexo masculino, mais de 95% da ceftolozana foi excretada na urina como fármaco inalterado. Mais de 80% do tazobactam foi excretado como composto-mãe, tendo sido a quantidade remanescente excretada como metabólito M1 do tazobactam. Após uma dose única de ZERBAXA®, o *clearance* renal da ceftolozana (3,41 - 6,69 L/h) foi similar ao *clearance* plasmático (4,10 - 6,73 L/h) e à taxa de filtração glomerular da fração sem ligação, o que sugere que a ceftolozana é eliminada pelos rins via filtração glomerular.

As meias-vidas de eliminação terminal média da ceftolozana e do tazobactam em adultos saudáveis com função renal normal são de aproximadamente 3 horas e 1 hora, respectivamente.

Populações especiais

Insuficiência renal

A ceftolozana, o tazobactam e o metabólito M1 do tazobactam são eliminados pelos rins.

A média geométrica de AUC da dose normalizada de ceftolozana aumentou até 1,26 vez, 2,5 vezes e 5 vezes em sujeitos adultos com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente, em comparação a sujeitos saudáveis com função renal normal. A respectiva média geométrica de AUC da dose normalizada de tazobactam aumentou aproximadamente até 1,3 vez, 2 vezes e 4 vezes. Para manter exposições sistêmicas similares às de função renal normal, é necessário ajuste de dose (veja item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Em sujeitos adultos com doença renal em estágio final (DREF) sob hemodiálise (HD), aproximadamente dois terços da dose administrada de ceftolozana/tazobactam são removidos por HD. A dose recomendada para sujeitos adultos com IIAC ou ITUc com DREF em HD é de uma dose de carga única de ZERBAXA® 750 mg (500 mg de ceftolozana e 250 mg de tazobactam), seguida por uma dose de manutenção de ZERBAXA® de 150 mg (100 mg de ceftolozana e 50 mg de tazobactam) administrada a cada 8 horas pelo restante do período de tratamento. A dose recomendada em indivíduos adultos com pneumonia nosocomial com DREF em HD é de uma dose de carga única de ZERBAXA® 2,25 g (1,5 g de ceftolozana e 0,75 g de tazobactam), seguida por uma dose de manutenção de ZERBAXA® 450 mg (300 mg de ceftolozana e 150 mg de tazobactam) administrada a cada 8 horas pelo restante do período de tratamento. Com HD, a dose deve ser administrada imediatamente após completar-se a diálise (veja item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Depuração renal aumentada

Após uma única infusão intravenosa de 1 hora de 3 g de ZERBAXA® (2 g de ceftolozana e 1 g tazobactam) em pacientes adultos criticamente doentes com CrCL maior ou igual a 180 mL/min (N=10), os valores médios da meia-vida terminal de ceftolozana e tazobactam foram de 2,6 horas e 1,5 horas, respectivamente. As concentrações plasmáticas livre de ceftolozana foram maiores que 8 mcg/mL acima de 70% do período de 8 horas; as concentrações plasmáticas livre de tazobactam foram maiores que 1 mcg/mL acima de 60% do período. Não se recomenda o ajuste de dose de ZERBAXA® em pacientes com pneumonia nosocomial com depuração renal aumentada (veja item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Insuficiência hepática

Como a ceftolozana/tazobactam não sofre metabolismo hepático, não se espera que o *clearance* sistêmico de ceftolozana/tazobactam seja afetado pelo comprometimento hepático. Não se recomenda o ajuste de dose de ZERBAXA® para indivíduos com insuficiência hepática (veja item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Idosos

Em uma análise farmacocinética populacional de ceftolozana/tazobactam não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na AUC com relação à idade. Não se recomenda o ajuste de dose de ZERBAXA® com base apenas na idade. O ajuste de dose de ZERBAXA® em pacientes idosos deve ser baseado na função renal (veja item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Pacientes pediátricos

A farmacocinética de ceftolozana e tazobactam em pacientes pediátricos (do nascimento até menos de 18 anos) foi avaliada em 3 estudos clínicos: pacientes com infecção comprovada ou suspeita por gram-negativos, IIAC e ITUc. As exposições à ceftolozana foram numericamente maiores em pacientes pediátricos com ITUc em comparação com pacientes pediátricos com IIAC; no entanto, tal diferença não foi observada para o tazobactam (Tabela 13 e Tabela 14) (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Em pacientes com IIAC (Tabela 13) e ITUc (Tabela 14), a depuração total do corpo de ceftolozana e tazobactam aumentou com a idade, com valores em adolescentes se aproximando aos da população adulta, enquanto a meia-vida de eliminação tendia a diminuir com a diminuição da idade. Embora as exposições à ceftolozana em pacientes pediátricos com IIAC e ITUc se sobrepujassem à faixa de exposições observadas em adultos, em geral eram menores do que as exposições médias em adultos. As exposições ao tazobactam foram comparáveis entre pacientes pediátricos e adultos, exceto para pacientes do nascimento a <3 meses (Grupo 5) com ITUc, que apresentaram exposições mais altas.

As análises farmacocinéticas populacionais e as simulações de atingimento do alvo em pacientes pediátricos com IIAC e ITUc demonstraram que as posologias pediátricas recomendadas para pacientes do nascimento até menos de 18 anos com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) maior que 50 mL/min/1,73 m² resultam em diferenças clinicamente irrelevantes na exposição sistêmica em comparação aos pacientes adultos que receberam ZERBAXA® 1,5 gramas.

Não há informações suficientes para avaliar a exposição ao ZERBAXA® em pacientes pediátricos com uma TFGe ≤ 50 mL/min/1,73m².

Tabela 13: Média (DP) dos parâmetros farmacocinéticos plasmáticos da população no estado de equilíbrio de ZERBAXA® (ceftolozana e tazobactam) em pacientes pediátricos com IIAC*

Características dos Pacientes	Grupo 1 (12 a <18 anos)	Grupo 2 (7 a <12 anos)	Grupo 3 (2 a <7 anos)
	N=16	N=27	N=23
Ceftolozana			
C _{fdi} (mcg/mL)	51,1 (21)	53,7 (17)	43,9 (14)
AUC ₀₋₈ (mcg•h/mL)	123 (46)	117 (30)	99 (25)
Clearance (L/h)	123 (46)	117 (30)	99 (25)
V _{ee} (L)	9,55 (4,7)	5,91 (2,2)	3,76 (1,2)
Tazobactam			
C _{fdi} (mcg/mL)	21,7 (9,7)	21,4 (6,5)	17,5 (6,1)
AUC ₀₋₈ (mcg•h/mL)	31,7 (16)	30,4 (7)	24 (6,4)
Clearance (L/h)	18,9 (7,5)	11,2 (4,1)	7,79 (2,5)
V _{ee} (L)	18,8 (11)	10,9 (6,4)	7,17 (3,9)

AUC₀₋₈, área sob a curva no intervalo de dose de 0 a 8 horas no estado de equilíbrio; C_{fdi}, concentração no final da infusão; CL, depuração de eliminação; DP, desvio padrão; V_{ee}, volume de distribuição no estado de equilíbrio.

*Um paciente foi incluído no Grupo 4 (3 meses a <2 anos) no braço C/T, mas descontinuou antes do dia da coleta da amostra PK; um participante foi incluído no Grupo 5 (do nascimento a <3 meses) no braço C/T com valores PK de ceftolozana no estado de equilíbrio: $AUC_{0-8}=173 \text{ mcg}\cdot\text{h/mL}$; $C_{\text{fdi}}=43,4 \text{ mcg/mL}$; e com valores PK de tazobactam: $AUC_{0-8}=69,9 \text{ mcg}\cdot\text{h/mL}$; $C_{\text{fdi}}=30,5 \text{ mcg/mL}$.

Tabela 14: Média dos parâmetros farmacocinéticos de ZERBAXA® (ceftolozana e tazobactam) da população no estado de equilíbrio em pacientes pediátricos com ITUc*

Características dos Pacientes	Grupo 1 (12 a <18 anos)	Grupo 2 (7 a <12 anos)	Grupo 3 (2 a <7 anos)	Grupo 4 (3 meses a <2 anos)	Grupo 5 (do nascimento a <3 meses)
	N=14	N=15	N=24	N=22	N=14
Ceftolozana					
C_{fdi} (µg/mL)	68,7 (21)	62,1 (22)	59,6 (23)	50,3 (20)	43,1 (12)
AUC_{0-8} (mcg·h/mL)	177 (65)	146 (55)	135 (50)	129 (57)	144 (38)
Clearance (L/h)	6,3 (2,2)	5,1 (2,1)	2,8 (1,2)	1,5 (0,6)	0,8 (0,3)
V_{ee} (L)	15,8 (5,5)	11,4 (5,6)	5,8 (2,2)	3,7 (2,5)	2,5 (1)
Tazobactam					
C_{fdi} (µg/mL)	22,9 (7,6)	20,5 (6,8)	19 (6,3)	18,9 (8)	25,9 (9,6)
AUC_{0-8} (mcg·h/mL)	35 (12)	27,6 (10)	26,1 (7,7)	28,6 (13)	44,6 (15)
Clearance (L/h)	15,7 (4,5)	13,3 (5,3)	7,17 (3,5)	3,53 (1,7)	1,32 (0,81)
V_{ee} (L)	16 (6,6)	10,6 (8,9)	5,97 (3,7)	3,72 (3,4)	1,54 (0,81)

AUC_{0-8} , área sob a curva no intervalo de dose de 0 a 8 horas no estado de equilíbrio; C_{fdi} , concentração no final da infusão; CL, depuração de eliminação; DP, desvio padrão; V_{ee} , volume de distribuição no estado de equilíbrio.

Para recomendação de posologia de ZERBAXA® em pacientes pediátricos com IIAc e ITUc, consulte a tabela 16 (veja item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Gênero

Em uma análise farmacocinética populacional de ceftolozana/tazobactam, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na AUC para ceftolozana e tazobactam. Não se recomenda o ajuste de dose com base no gênero.

Raça

Em uma análise farmacocinética populacional de ceftolozana/tazobactam não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na AUC para ceftolozana/tazobactam em caucasianos em comparação a outras raças combinadas. Não se recomenda o ajuste de dose com base na raça.

Estudos de interação medicamentosa

Veja item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS".

4. CONTRAINDICAÇÕES

ZERBAXA® é contraindicado para pacientes com:

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a quaisquer excipientes;
- Hipersensibilidade a qualquer agente antibacteriano cefalosporínico;
- Hipersensibilidade grave (por exemplo, reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer um dos tipos de agente antibacteriano betalactâmico (por exemplo, penicilinas ou carbapenéns).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Limitações dos dados clínicos

Pacientes imunocomprometidos e pacientes com neutropenia severa foram excluídos dos estudos clínicos. Em um estudo sobre pacientes com infecção intra-abdominal complicada, o diagnóstico mais comum foi perfuração apendicular ou abscesso periapendicular (420/970 [43,3%] pacientes), dos quais 137/420 (32,6%) tiveram peritonite difusa na linha de base. Aproximadamente 82% de todos os pacientes do estudo apresentaram pontuação APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) de < 10 e 2,3% apresentaram bacteremia na linha de base. No grupo de pacientes clinicamente avaliável (CA), as taxas de cura clínica para

ceftolozana/tazobactam foram 95,9% em 293 pacientes com idade menor de 65 anos e 87,8% em 82 pacientes com mais de 65 anos de idade.

Dados de eficácia clínica em pacientes com infecção do trato urinário inferior complicada são limitados. Em um estudo randomizado de controle ativo, 18,2% (126/693) dos pacientes do grupo avaliável microbiologicamente (AM) apresentaram infecção do trato urinário inferior complicada (ITUic), incluindo 60/126 pacientes tratados com ceftolozana/tazobactam. Um destes 60 pacientes apresentou bacteremia na linha de base.

Comprometimento da função renal

A dose de ZERBAXA® em adultos deve ser ajustada com base na função renal (veja item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Em uma análise de subgrupo do estudo fase 3 de IIAC em adultos, as taxas de curas clínicas foram mais baixas em pacientes com CrCL basal de 30 a ≤ 50 mL/min em comparação àqueles com CrCL > 50 mL/min. A redução de taxa de cura clínica foi mais acentuada no braço de tratamento de ZERBAXA® associado a metronidazol em comparação ao braço de meropeném. Uma tendência similar também foi observada no estudo ITUc em adultos. Pacientes com insuficiência renal basal devem ser monitorados com frequência para quaisquer alterações na função renal durante o tratamento, e a dose de ZERBAXA® deve ser ajustada conforme necessário.

Reações de hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafilática) graves e ocasionalmente fatais em pacientes que receberam fármacos antibacterianos betalactâmicos. Antes de iniciar o tratamento com ZERBAXA®, é preciso realizar investigação cuidadosa sobre reações de hipersensibilidade prévias a outras cefalosporinas, penicilinas ou outros betalactâmicos. Se este produto for administrado a um paciente com alergia a cefalosporina, penicilina ou outro betalactâmico, tenha cautela, pois determinou-se sensibilidade cruzada. Caso ocorra reação anafilática a ZERBAXA®, descontinue o medicamento e institua a terapia adequada.

Diarreia associada a *Clostridium difficile*

Houve relatos de diarreia associada a *Clostridium difficile* (DACD) com praticamente todos os agentes antibacterianos sistêmicos, incluindo ZERBAXA®, cuja gravidade pode variar de diarreia leve à colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o supercrescimento de *C. difficile* (veja item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

É importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentem diarreia durante ou após a administração de ZERBAXA®. Em tais circunstâncias, devem ser considerados a descontinuação do tratamento com ZERBAXA® e o uso de medidas de apoio em conjunto com a administração de tratamento específico para *Clostridium difficile*.

Desenvolvimento de bactérias resistentes ao medicamento

É improvável que a prescrição de ZERBAXA® na ausência de comprovação ou forte suspeita de infecção bacteriana propicie benefício ao paciente; e, nesses casos, há risco de desenvolvimento de bactérias resistentes ao medicamento.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Carcinogênese

Estudos de carcinogenicidade a longo prazo em animais não foram conduzidos com ZERBAXA®, ceftolozana ou com tazobactam.

Mutagênese

ZERBAXA® não foi genotóxico *in vivo*. ZERBAXA® foi negativo para genotoxicidade em um ensaio *in vitro* de linfoma de camundongos e em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea de ratos. Em um ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de ovário de hamster chinês, ZERBAXA® foi positivo para alterações estruturais, mas somente em concentrações altamente tóxicas.

A ceftolozana foi negativa para genotoxicidade em um ensaio *in vitro* microbiano de mutagenicidade (Ames), em um ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de fibroblasto de pulmão de hamster chinês, em um ensaio *in vitro* de linfoma em camundongos, em um ensaio *in vitro* com células HPRT de ovário de hamster chinês, em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de camundongos e em um ensaio *in vivo* de síntese de DNA não programada (UDS).

O tazobactam foi negativo para genotoxicidade em um ensaio *in vitro* de mutagenicidade microbiana (Ames), em um ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células pulmonares de hamster chinês, em um ensaio de mutação de ponto em mamíferos (células HPRT de ovário de hamster chinês), em um ensaio *in vivo* de aberração cromossômica em ratos, em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea em camundongos e em ensaio UDS. O tazobactam foi positivo para genotoxicidade em um ensaio *in vitro* de linfoma de camundongos com ≥ 3.000 mcg/mL.

Reprodução

A ceftolozana não causou efeito adverso na fertilidade de ratos machos ou fêmeas com doses intravenosas de até 1.000 mg/kg/dia. O valor médio (AUC) da exposição plasmática nessa dose é de aproximadamente 1,4 vezes o valor médio da exposição diária à ceftolozana na maior dose humana recomendada de 2 gramas a cada 8 horas.

Em um estudo de fertilidade em ratos com tazobactam intraperitoneal duas vezes ao dia, os parâmetros de fertilidade em machos e fêmeas não foram afetados com doses menores que ou iguais a 640 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a maior dose humana recomendada de 1 grama a cada 8 horas com base na comparação de superfície corporal).

Desenvolvimento

Veja item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez”.

Uso em populações específicas

Gravidez

Não há dados sobre o uso de ceftolozana e tazobactam em grávidas. Como estudos de reprodução em animais nem sempre refletem a resposta em humanos, ZERBAXA® deve ser usado durante a gestação apenas se o benefício potencial compensar o possível risco.

Estudos de desenvolvimento embrionário e fetal realizados com ceftolozana intravenosa em camundongos e ratos, com doses de até 2.000 e 1.000 mg/kg/dia, respectivamente, não demonstraram evidência de dano ao feto. Os valores médios de exposição plasmática (AUC) associados a essas doses são de aproximadamente 3,5 (camundongos) e 2 (ratos) vezes a exposição média diária humana de

ceftolozana com a maior dose humana recomendada de 2 gramas a cada 8 horas. Não se sabe se a ceftolozana atravessa a placenta em animais.

Em um estudo pré e pós-natal em ratos, a ceftolozana intravenosa administrada durante a gravidez e a lactação (dia 6 da gestação até dia 20 da lactação) foi associada a uma redução da resposta ao alarme sonoro no dia 60 pós-natal em filhotes sob doses maternas maiores que ou iguais a 300 mg/kg/dia. Uma dose de 300 mg/kg/dia a ratos foi associada a um valor de exposição plasmática (AUC) da ceftolozana menor que o valor de AUC plasmática de ceftolozana na maior dose recomendada humana de 2 gramas a cada 8 horas. Em um estudo embrionário fetal em ratos, o tazobactam administrado por via intravenosa em doses de até 3.000 mg/kg/dia (aproximadamente 10 vezes a maior dose recomendada para humanos de 1 grama a cada 8 horas, baseada na comparação de área de superfície corporal) produziu toxicidade materna (consumo reduzido de alimentos e ganho de peso corporal), mas não foi associado com toxicidade fetal. Em ratos, o tazobactam demonstrou atravessar a placenta. As concentrações no feto foram menores que ou iguais a 10% daquelas observadas no plasma materno.

Em um estudo pré e pós-natal em ratos, o tazobactam administrado por via intraperitoneal duas vezes ao dia no final da gestação e durante a lactação (dia 17 da gestação até o dia 21 da lactação) produziu redução do consumo materno de alimentos e ganho de peso corporal no final da gestação, e significativamente mais natimortos com uma dose de tazobactam de 1.280 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a maior dose recomendada para humanos de 1 grama a cada 8 horas, baseada na comparação da área de superfície corporal). Não foram observados efeitos no desenvolvimento e na função, aprendizagem ou fertilidade de filhotes F1, mas o peso corporal pós-natal de filhotes F1 nascidos de fêmeas que receberam 320 e 1.280 mg tazobactam/kg/dia foi significativamente reduzido 21 dias após o parto. Os fetos de geração F2 foram normais com todas as doses de tazobactam. O NOAEL para pesos corporais reduzidos de F1 foi considerado como 40 mg/kg/dia, uma dose menor que a maior dose recomendada para humanos de 1 grama a cada 8 horas, baseada na área de superfície corporal).

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactantes

Não se sabe se a ceftolozana e o tazobactam são excretados no leite humano. Deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster-se do tratamento com ZERBAXA®, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mãe.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

Infecções intra-abdominais complicadas (IIAc) e Infecções do Trato Urinário complicadas (ITUC), incluindo pielonefrite

A segurança e a efetividade de ZERBAXA® para o tratamento de IIAc e ITUC foram estabelecidas em pacientes pediátricos do nascimento até menos de 18 anos. O uso de ZERBAXA® nesses grupos etários é respaldado por evidências de estudos adequados e bem controlados de ZERBAXA® em adultos com IIAc e ITUC, e dados adicionais de farmacocinética e de segurança de estudos pediátricos (veja item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações especiais" e item "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA").

O perfil de segurança de ZERBAXA® em pacientes pediátricos foi similar ao de adultos com IIAc e ITUC tratados com ZERBAXA® (veja item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

Há informações insuficientes para recomendar ajuste de posologia para pacientes pediátricos menores de 18 anos com IIAc e ITUC com uma TFG de 50 mL/min/1,73m² ou menos (veja item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR" e item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações especiais").

ZERBAXA® não é recomendado para pacientes pediátricos com uma TFG de 50 mL/min/1,73m² ou menos. Pacientes pediátricos nascidos a termo ou pré-termo podem não ter uma TFG de 50 mL/min/1,73m² ou mais ao nascer ou nos primeiros meses de vida.

Pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação

A segurança e a efetividade de ZERBAXA® em pacientes pediátricos do nascimento até menos de 18 anos não foram estabelecidas para o tratamento de pneumonia nosocomial, incluindo PAV.

Uso em idosos

Em uma análise farmacocinética populacional de ceftolozana e tazobactam, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição com relação à idade. Não se recomenda o ajuste de dose de ZERBAXA® com base apenas na idade.

ZERBAXA® é substancialmente excretado pelos rins e o risco de reações adversas de ZERBAXA® pode ser mais alto em pacientes com comprometimento da função renal. Uma vez que pacientes idosos são mais propensos a ter redução da função renal, deve-se ter cautela na seleção da dose e pode ser útil monitorar a função renal.

Pacientes com insuficiência renal

Paciente Adultos

É necessário o ajuste de dose para pacientes adultos com comprometimento renal moderado (CrCL 30 a 50 mL/min) ou grave (CrCL 15 a 29 mL/min) e para pacientes com DREF sob HD (veja item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Insuficiência renal" e item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Comprometimento da função renal").

Pacientes Pediátricos

Não foi estabelecido ajuste de dose para pacientes pediátricos do nascimento até menos de 18 anos com uma TFG de 50 mL/min/1,73m² ou menos (veja item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações especiais").

Este medicamento contém 230 mg de sódio/frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são previstas interações medicamentosas significativas entre ZERBAXA® e substratos, inibidores e indutores das enzimas do citocromo (CYPs) P450 com base em estudos *in vitro* e *in vivo*.

Estudos *in vitro* demonstraram que ceftolozana, tazobactam e o metabólito M1 de tazobactam não inibem os CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 e não induzem os CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 nas concentrações plasmáticas terapêuticas. Um estudo clínico de interação medicamentosa foi conduzido e os resultados indicaram que não são previstas interações medicamentosas envolvendo a inibição de CYP1A2 e CYP3A4 por ZERBAXA®.

In vitro, a ceftolozana e o tazobactam em concentrações plasmáticas terapêuticas não são substratos da P-gp ou da BCRP, e o tazobactam não foi um substrato da OCT2. Dados *in vitro* indicam que a ceftolozana em concentrações plasmáticas terapêuticas não inibe a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2-K. Dados *in vitro* indicam que o tazobactam e seu metabólito M1 em concentrações plasmáticas terapêuticas não inibem a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou os transportadores de BSEP.

O tazobactam é um substrato de OAT1 e OAT3. *In vitro*, o tazobactam inibe os transportadores de OAT1 e OAT3 em humanos, com valores de IC₅₀ de 118 e 147 mcg/mL, respectivamente. A coadministração de ceftolozana e tazobactam com um substrato de OAT1 e OAT3, a furosemida, em um estudo clínico, não aumentou significativamente as exposições plasmáticas de furosemida (taxas de média geométrica de 0,83 e 0,87 para C_{max} e AUC, respectivamente). No entanto, substâncias ativas que inibem OAT1 ou OAT3 (por exemplo, probenecida) podem aumentar as concentrações plasmáticas de tazobactam. A coadministração de tazobactam com um inibidor de OAT1/OAT3, a probenecida, demonstrou prolongar a meia-vida do tazobactam em 71%.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2°C a 8°C).

Manter nesta embalagem até o final do uso.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

O prazo de validade de ZERBAXA® é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Armazenamento das soluções reconstituídas

Uma vez constituído com água estéril para injeção ou cloreto de sódio 0,9% para injeção, a solução reconstituída de ZERBAXA® pode ser mantida por 1 hora antes da transferência e diluição em bolsa de infusão apropriada.

Após a diluição da solução com cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5%, ZERBAXA® é estável por 24 horas quando armazenado em temperatura ambiente ou por 7 dias quando armazenado sob refrigeração de 2 a 8°C.

Tanto a solução constituída quanto a infusão diluída de ZERBAXA® não devem ser congeladas.

Após preparo com cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5%, manter em temperatura ambiente por 24 horas ou sob refrigeração de 2 a 8°C por sete dias.

ZERBAXA® é um pó estéril para reconstituição, branco a amarelo, fornecido em embalagens de vidro (frascos).

Antes de usar, inspecionar o medicamento visualmente quanto a material particulado e descoloração. As infusões de ZERBAXA® variam de soluções claras e incoloras a soluções claras e ligeiramente amareladas. Alterações de cor nessa variação não afetam a potência do produto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral

Pacientes Adultos

Posologia recomendada

A dose recomendada de ZERBAXA® para injeção é de 1,5 grama (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam) para IIAc e ITUc e de 3 g (2 g de ceftolozana e 1 g de tazobactam) para pneumonia nosocomial administrado a cada 8 horas por infusão intravenosa ao longo de 1 hora em pacientes com idade a partir de 18 anos e *clearance* de creatinina (CrCL) acima de 50 mL/min. A duração do tratamento deve ser orientada pela gravidade e pelo local da infecção, e pelo progresso clínico e bacteriológico do paciente conforme apresentado na Tabela 15.

Tabela 15: Posologia de ZERBAXA® por infecção em pacientes adultos (18 anos ou mais) com CrCL acima de 50 mL/min

Infecção	Dose	Frequência	Tempo de infusão (horas)	Duração do tratamento
Infecções intra-abdominais complicadas*	1,5 g de ZERBAXA® (1 g de ceftolozana/0,5 g de tazobactam)	A cada 8 horas	1	4-14 dias
Infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite	1,5 g de ZERBAXA® (1 g de ceftolozana/0,5 g de tazobactam)	A cada 8 horas	1	7 dias
Pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação	3 g de ZERBAXA® (2 g de ceftolozana/1 g de tazobactam)	A cada 8 horas	1	8 - 14 dias

* Usado em conjunto com 500 mg de metronidazol intravenoso a cada 8 horas

Paciente pediátricos

A dose recomendada de ZERBAXA® para injeção em pacientes pediátricos desde o nascimento até menos de 18 anos de idade com IIAC e ITUc que possuem uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) maior que 50 mL/min/1,73 m² é descrita na Tabela 16. ZERBAXA® é administrado a cada 8 horas por infusão intravenosa ao longo de 1 hora. A duração do tratamento deve ser guiada pela gravidade e local da infecção, bem como pelo progresso clínico e bacteriológico do paciente, conforme mostrado na Tabela 16.

ZERBAXA® não é recomendado para pacientes pediátricos com IIAC e ITUc que possuem uma TFGe de 50 mL/min/1,73m² ou menos (veja item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Uso em populações específicas”)

Não há informações suficientes para recomendar uma posologia para pacientes pediátricos com pneumonia nosocomial (veja item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Uso em populações específicas”)

Tabela 16: Posologia de ZERBAXA® por infecção em pacientes pediátricos (do nascimento até menos de 18 anos) com TFGe⁺ maior que 50 mL/min/1,73 m²

Infecção	Dose	Frequência	Tempo de Infusão	Duração do Tratamento
Infecções intra-abdominais complicadas*	30 mg/kg até uma dose máxima de 1,5 g**	A cada 8 Horas	1 hora	5 a 14 dias
Infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite	30 mg/kg até uma dose máxima de 1,5 g**	A cada 8 Horas	1 hora	7 a 14 dias

⁺ TFGe utilizando uma equação apropriada para a idade para uso na população pediátrica.

* Usado em conjunto com metronidazol (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

** Pacientes pediátricos com peso superior a 50 kg não devem exceder uma dose máxima de 1,5 g.

Preparação de soluções

ZERBAXA® não contém conservante bacteriostático. Deve-se utilizar técnicas de assepsia ao preparar a solução para infusão.

Preparação de doses:

Reconstitua cada frasco de ZERBAXA® com 10 mL de água estéril para injeção ou cloreto de sódio 0,9% para injeção (USP) e agite suavemente para dissolver. O volume final é de aproximadamente 11,4 mL por frasco. PRECAUÇÃO: A SOLUÇÃO RECONSTITUÍDA NÃO DEVE SER INJETADA DIRETAMENTE.

Para preparar a dose necessária, retirar o volume adequado, determinado na Tabela 17, do(s) frasco(s) reconstituído(s). Adicionar o volume retirado à bolsa de infusão com 100 mL de cloreto de sódio 0,9% para injeção (USP) ou dextrose 5% para injeção (USP).

Tabela 17: Preparação de doses selecionadas

Dose de ZERBAXA® (ceftolozana e tazobactam)	Volume a retirar do(s) frasco(s) reconstituído(s)
3 g (2 g e 1 g)	Dois frascos de 11,4 mL cada (conteúdo completo de dois frascos)
2,25 g (1,5 g e 0,75 g)	11,4 mL de um frasco (conteúdo completo) e 5,7 mL de um segundo frasco
1,5 g (1 g e 0,5 g)	11,4 mL (conteúdo completo)
750 mg (500 mg e 250 mg)	5,7 mL
450 mg (300 mg e 150 mg)	3,5 mL
375 mg (250 mg e 125 mg)	2,9 mL
150 mg (100 mg e 50 mg)	1,2 mL

Os cuidados de conservação das soluções após reconstituição ou diluição são descritos no item “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO – Armazenamento das soluções reconstituídas”.

Compatibilidade

A compatibilidade de ZERBAXA® com outros medicamentos não foi estabelecida. ZERBAXA® não deve ser misturado com outros medicamentos ou adicionado fisicamente a outras soluções contendo outros fármacos.

Insuficiência renal

É necessário o ajuste de dose para pacientes adultos cujo CrCL é de 50 mL/min ou menor. Os ajustes de dose para pacientes renais são listados na Tabela 18. Para pacientes com alteração da função renal, monitorar o CrCL ao menos diariamente e ajustar a dose de ZERBAXA® apropriadamente (veja item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Comprometimento da função renal” e “Uso em populações específicas”).

Tabela 18: Regimes de Dosagem recomendadas de ZERBAXA® para pacientes adultos com insuficiência renal

CrCL estimada (mL/min)*	Infecção Intra-abdominal complicada e infecções do trato urinário complicada, incluindo pielonefrite[†]	Pneumonia Nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação[†]
--------------------------------	---	---

30 a 50	750 mg de ZERBAXA® (500 mg de ceftolozana e 250 mg de tazobactam) por via intravenosa a cada 8 horas	1,5 g (1 g e 0,5 g) intravenosa a cada 8 horas
15 a 29	375 mg de ZERBAXA® (250 mg de ceftolozana e 125 mg de tazobactam) por via intravenosa a cada 8 horas	750 mg (500 mg e 250 mg) intravenosa a cada 8 horas
Doença renal em estágio final (DREF) sob hemodiálise (HD)	Uma dose de carga única de 750 mg de ZERBAXA® (500 mg de ceftolozana e 250 mg de tazobactam), seguida por uma dose de manutenção de 150 mg de ZERBAXA® (100 mg de ceftolozana e 50 mg de tazobactam) a cada 8 horas pelo período restante do tratamento (em dias de hemodiálise, administrar a dose o mais cedo possível após concluir a diálise).	Uma dose de carga única de 2,25 g (1,5 g e 0,75 g), seguida por uma dose de manutenção de 450 mg (300 mg e 150 mg) a cada 8 horas pelo período restante do tratamento (em dias de hemodiálise, administrar a dose o mais cedo possível após concluir a diálise).

* CrCL estimado usando a fórmula de Cockcroft-Gault

† Todas as doses de ZERBAXA® são administradas durante 1 hora

ZERBAXA® não é recomendado para pacientes pediátricos com TFGe de 50 mL/min/1,73m² ou menos (consulte o item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Uso em populações específicas").

Insuficiência hepática

Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos

Pacientes Adultos

Infecções intra-abdominais complicadas e infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite

ZERBAXA® foi avaliado em estudos clínicos de fase 3, controlados com comparador, em IIAC e ITUc, que incluíram um total de 1.015 pacientes tratados com ZERBAXA® (1,5 g a cada 8 horas, ajustadas com base na função renal quando apropriado) e 1.032 pacientes tratados com comparador (levofloxacino 750 mg diariamente em ITUc ou meropeném 1 g a cada 8 horas em IIAC) por até 14 dias. A média de idade dos pacientes tratados foi de 48 a 50 anos (variação de 18 a 92 anos), dentre as indicações e braços de tratamento. Em ambas as indicações, cerca de 25% dos sujeitos tinham 65 anos de idade ou mais. A maioria dos pacientes (75%) incluídos no estudo de ITUc era do sexo feminino e 58% dos pacientes incluídos no estudo IIAC eram do sexo masculino. A Tabela 19 lista as reações adversas que ocorreram em 1% ou mais dos pacientes que receberam ZERBAXA® em estudos clínicos de IIAC e ITUc de Fase 3.

Tabela 19: Reações adversas que ocorreram em 1% ou mais dos pacientes adultos que receberam ZERBAXA® em estudos clínicos de IIAC e ITUc de Fase 3, por classe de sistema de órgão, termo preferido e indicação

Termo preferido	Infecções intra-abdominais complicadas		Infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite	
	ZERBAXA® (N = 482) n (%)	meropeném (N = 497) n (%)	ZERBAXA® (N = 533) n (%)	levofloxacino (N = 535) n (%)
Distúrbios do sistema linfático e do sangue				
Anemia†	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitose	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Distúrbios cardíacos				
Fibrilação atrial	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Distúrbios gastrointestinais				
Dor abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Constipação	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Diarreia	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Náusea	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Vômitos	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Reações no local de infusão‡	3 (0,6)	6 (1,2)	7 (1,3)	11 (2,1)
Pirexia§	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Investigações				
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Distúrbios de nutrição e metabolismo				
Hipocalemia¶	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)
Cefaleia	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Distúrbios psiquiátricos				
Ansiedade	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)
Insônia	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos				
Erupção cutânea#	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)
Distúrbios vasculares				
Hipotensão	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)

- * A dose de ZERBAXA® para injeção foi de 1,5 g por via intravenosa a cada 8 horas, ajustada de acordo com a função renal, quando apropriado. Em estudos de IIAC, ZERBAXA® foi administrado em conjunto com metronidazol.
- † Anemia inclui os seguintes termos preferidos: anemia, redução de hemoglobina e anemia por deficiência de ferro.
- ‡ As reações no local de infusão incluem os seguintes termos preferidos: eritema no local de infusão, edema no local de infusão, endurecimento no local de infusão, dor no local de infusão, flebite no local de infusão, prurido no local de infusão, trombose no local de infusão, infecção no local de infusão, erupção cutânea no local de infusão.
- § Pirexia inclui os seguintes termos preferidos: pirexia, aumento de temperatura corporal e hipertermia.
- ¶ Hipocalcemia inclui os seguintes termos preferidos: hipocalcemia e redução de potássio no sangue.
- # Erupção cutânea inclui os seguintes termos preferidos: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular e erupção cutânea eritematosa.

A descontinuação do tratamento devida a eventos adversos ocorreu em 2% (20/1.015) dos pacientes que receberam ZERBAXA® e 1,9% (20/1.032) dos pacientes que receberam medicamentos comparadores.

Reações adversas menos comuns em estudos clínicos de IIAC e ITUc de Fase 3

As seguintes reações adversas selecionadas foram relatadas em indivíduos tratados com ZERBAXA® em uma taxa menor que 1%:

Distúrbios cardíacos: taquicardia, angina *pectoris*.

Distúrbios gastrointestinais: gastrite, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, íleo paralítico.

Infecções e infestações: candidíase, incluindo orofaríngea e vulvovaginal; infecção fúngica no trato urinário; colite por *Clostridium difficile*.

Investigações: aumento de gama-glutamyl transpeptidase (GGT) sérica, aumento de fosfatase alcalina sérica, teste de Coombs positivo.

Distúrbios de nutrição e metabolismo: hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia.

Distúrbios do sistema nervoso: AVC isquêmico.

Sistema renal e urinário: comprometimento renal, falha renal.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia.

Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos: urticária.

Distúrbios vasculares: trombose venosa.

Pneumonia nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação

ZERBAXA® foi avaliado em um estudo clínico de Fase 3 controlado com comparador para pneumonia nosocomial, que incluiu um total de 361 pacientes tratados com ZERBAXA® (3 g a cada 8 horas, ajustadas com base na função renal quando apropriado) e 359 pacientes tratados com comparador (1 g de meropeném a cada 8 horas) por até 14 dias. A idade média dos pacientes tratados foi de 60 anos (faixa de 18 a 98 anos), entre os braços de tratamento. Cerca de 44% dos indivíduos tinham 65 anos de idade ou mais. A maioria dos pacientes (71%) inscritos no estudo eram do sexo masculino. Todos os indivíduos estavam ventilados mecanicamente e 92% estavam na unidade de tratamento intensivo (UTI) na randomização. A pontuação média no APACHE II foi 17. A Tabela 20 lista as reações adversas ocorrendo em 2% ou mais dos pacientes recebendo ZERBAXA® no estudo clínico de pneumonia nosocomial de Fase 3.

Tabela 20: Reações adversas ocorrendo em 2% ou mais dos pacientes adultos recebendo ZERBAXA® no estudo clínico de pneumonia nosocomial de Fase 3, por classe de sistema de órgão e termo preferido

Termo preferido	Pneumonia Nosocomial, incluindo pneumonia associada à ventilação	
	ZERBAXA®* N=361 n (%)	Meropeném N=359 n (%)
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	23 (6,4)	25 (7,0)
Vômitos	12 (3,3)	10 (2,8)
Infecções e infestações		
Colite por <i>Clostridium difficile</i>	8 (2,2)	1 (0,3)
Investigações		
Aumento de ALT	21 (5,8)	14 (3,9)
Aumento de AST	19 (5,3)	14 (3,9)
Aumento de Transaminases	11 (3,0)	10 (2,8)

* A dose de ZERBAXA® para injeção foi de 3 g intravenosa a cada 8 horas, ajustada com base na função renal quando apropriado.

A descontinuação do tratamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreu em 1,1 % (4/361) dos pacientes recebendo ZERBAXA® e 1,4% (5/359) dos pacientes recebendo meropeném.

Reações adversas menos comuns em estudos clínicos de pneumonia nosocomial de Fase 3

As seguintes reações adversas selecionadas foram relatadas em indivíduos tratados com ZERBAXA® em uma taxa menor que 2%:

Infecções e infestações: infecção por *Clostridium difficile*.

Investigações: teste de função hepática anormal, aumento de fosfatase alcalina sérica, aumento de gama-glutamil transpeptidase, teste de *Clostridium* positivo, teste de Coombs direto positivo.

Pacientes Pediátricos

Infecções intra-abdominais complicadas e infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite

ZERBAXA® foi avaliado em dois estudos clínicos cegos, randomizados e controlados por ativo em pacientes pediátricos desde o nascimento até menos de 18 anos, um em IIAC e o outro em ITUc, que incluíram um total de 170 pacientes pediátricos tratados com ZERBAXA® e 54 pacientes pediátricos tratados com o comparador. A posologia de ZERBAXA® foi a mesma em cada estudo (veja o item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 3:1 para receber ZERBAXA® mais metronidazol ou meropeném mais placebo no estudo de IIAC e ZERBAXA® ou meropeném no estudo de ITUc (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Nestes pacientes pediátricos, o tipo de reações adversas foi geralmente comparável ao observado em adultos. Foram observadas três reações adversas adicionais na população pediátrica: neutropenia, apetite aumentado e disgeusia (todas as frequências são comuns). A Tabela 21 lista as reações adversas ocorrendo em 4% ou mais dos pacientes pediátricos que receberam ZERBAXA® em qualquer um dos estudos clínicos pediátricos de IIAC ou ITUc.

Tabela 21: Reações adversas ocorrendo em 4% ou mais dos pacientes pediátricos (do nascimento até menos de 18 anos) recebendo ZERBAXA® no estudo clínico IIAC ou ITUc

Reação Adversa	Infecções intra-abdominais complicadas		Infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite	
	ZERBAXA®* (N=70) n (%)	meropeném (N=21) n (%)	ZERBAXA® (N=100) n (%)	meropeném (N=33) n (%)
Trombocitose ¹	11 (16)	3 (14)	9 (9)	3 (9)
Diarreia	12 (17)	5 (24)	7 (7)	3 (9)
Pirexia ²	9 (13)	3 (14)	7 (7)	1 (3)
Leucopenia ³	3 (4)	0 (0)	8 (8)	0 (0)
Dor abdominal ⁴	8 (11)	0 (0)	2 (2)	1 (3)
Aumento de AST	5 (7)	1 (5)	4 (4)	2 (6)
Vômito	7 (10)	1 (5)	1 (1)	1 (3)
Aumento de ALT	4 (6)	1 (5)	4 (4)	2 (6)
Anemia	5 (7)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Flebite ⁵	4 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (3)
Hipertensão	3(4)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Gastrite	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipocalemia ⁶	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bradipneia ⁷	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*Nos estudos IIAC, ZERBAXA® foi administrado em conjunto com metronidazol.

¹ Inclui contagem de plaquetas aumentada.

² Inclui hipertermia.

³ Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída.

⁴ Inclui dor abdominal superior.

⁵ Inclui flebite superficial.

⁶ Inclui potássio no sangue diminuído.

⁷ Inclui frequência respiratória diminuída.

Valores laboratoriais

O desenvolvimento do teste de Coombs direto positivo pode ocorrer durante o tratamento com ZERBAXA®. A incidência da soroconversão para teste de Coombs direto positivo foi de 0,2% em pacientes recebendo ZERBAXA® e 0% em pacientes recebendo o comparador em estudos clínicos de ITUc e IIAC em adultos. A incidência da soroconversão para teste de Coombs direto positivo foi de 31,2% em pacientes recebendo ZERBAXA® e 3,6% em pacientes recebendo meropeném em estudos clínicos de pneumonia nosocomial em adultos. A incidência de soroconversão para um teste de Coombs direto positivo foi de 45,3% em pacientes recebendo ZERBAXA® e 33,3% em pacientes recebendo meropeném no estudo clínico pediátrico IIAC. A incidência de soroconversão para um teste de Coombs direto positivo foi de 29,7% em pacientes recebendo ZERBAXA® e 8,7% em pacientes recebendo meropeném no estudo clínico pediátrico ITUc. Nos estudos clínicos, não houve evidência de hemólise em pacientes que desenvolveram teste de Coombs direto positivo em qualquer tratamento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, descontinuar ZERBAXA® e providenciar tratamento de suporte geral. ZERBAXA® pode ser removido por hemodiálise. Aproximadamente 66% da ceftolozana, 56% do tazobactam e 51% do metabólito M1 do tazobactam foram removidos por diálise. Não está disponível informação sobre o uso de hemodiálise para tratar superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0171.0231

Importado e Registrado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP
CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

CONECTA MSD 0800-0122232
e-mail: online@merck.com
Site: msd.com.br

Produzido por:
Steri-Pharma, LLC
Syracuse, Estados Unidos

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Venda sob prescrição

ZERBAXA_BU16_072022_VPS



Copyright © 2023-2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/06/2018	0497460/18-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2016	2080155/16-0	10464 - MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	08/01/2018	Inclusão inicial de texto de bula	VP VPS	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
05/09/2019	2114863/19-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	1133637/18-4	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	30/11/2018	Dizeres Legais	VP VPS	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
02/03/2020	0637428/20-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2019	0220866/19-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	10/02/2020	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
			12/03/2019	0220865/19-2	11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia		1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
08/04/2020	1065128/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2020	1065128/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2020	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10

23/04/2021	1554909/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	1554909/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
18/10/2021	4116066/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2021	3719480/21-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	22/09/2021	Dizeres Legais	VP	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
								VPS	
16/05/2022	2729515/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/09/2021	3776802/21-6	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	14/02/2022	Dizeres Legais	VP	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
								VPS	
03/03/2023	0212942/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2022	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
				2464836/22-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	06/02/2023	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Dizeres Legais	VPS	
15/06/2023	0609112/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2020	4050440/20-9	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	19/05/2023	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
10/10/2024	1393485/24-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2024	1393485/24-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2024	4. O QUE DEVO SABERANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?" 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? -DIZERES LEGAIS	VP	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10

							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS -DIZERES LEGAIS	VPS	
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2024 e 05/12/2024	1584505/24-2 e 1664600/24-2	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	02/06/2025	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	1 G + 0,5 G PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
							IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	