

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zerbaxa 1 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipiente con efecto conocido

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo de color blanco o amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zerbaxa está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y pacientes pediátricos (ver las secciones 4.2 y 5.1):

- Infecciones intraabdominales complicadas (ver sección 4.4);
- Pielonefritis aguda;
- Infecciones del tracto urinario complicadas (ver sección 4.4).

Zerbaxa está indicado también para el tratamiento de la siguiente infección en pacientes adultos (a partir de 18 años) (ver sección 5.1):

- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM).

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Tabla 1: Dosis intravenosa de Zerbaxa según el tipo de infección en pacientes adultos (a partir de 18 años) con aclaramiento de creatinina* > 50 ml/min

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

*Aclaramiento de creatinina estimado usando la fórmula de Cockroft-Gault.

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

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

La pauta posológica intravenosa recomendada para pacientes pediátricos con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) > 50 ml/min/1,73 m² se muestra en la Tabla 2 según el tipo de infección.

Tabla 2: Dosis intravenosa de Zerbaxa según el tipo de infección en pacientes pediátricos (desde el nacimiento* hasta los 18 años de edad) con TFGe > 50 ml/min/1,73 m²**

Tipo de infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
Infeción intraabdominal complicada***	20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobactam hasta una dosis máxima de 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam****	Cada 8 horas	1 hora	5-14 días*****
Infeción del tracto urinario complicada Pielonefritis aguda	20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobactam hasta una dosis máxima de 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam****	Cada 8 horas	1 hora	7-14 días*****

*Definido como > 32 semanas de edad gestacional y ≥ 7 días después del nacimiento.

**TFGe calculada usando la ecuación de Bedside Schwartz.

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

****Los niños que pesen > 50 kg no deben superar la dosis máxima de 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam.

*****La duración total del tratamiento que se muestra puede incluir Zerbaxa intravenoso seguido de tratamiento oral adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Insuficiencia renal

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

En pacientes adultos con insuficiencia renal moderada o grave y en pacientes adultos con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, se debe ajustar la dosis como se indica en la Tabla 3 (ver las secciones 5.1 y 6.6).

Tabla 3: Pautas posológicas intravenosas recomendadas para Zerbaxa en pacientes adultos (a partir de 18 años) con aclaramiento de creatinina* ≤ 50 ml/min

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

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

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

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica para pacientes pediátricos con insuficiencia renal moderada o grave ($\text{TFGe} \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) o enfermedad renal terminal (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ceftolozano/tazobactam en niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM).

Forma de administración

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

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

Para consultar las incompatibilidades, ver sección 6.2.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

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

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

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

Efecto en la función renal

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

Insuficiencia renal

Según la función renal se debe ajustar la dosis de ceftolozano/tazobactam (ver sección 4.2, Tabla 3).

En los ensayos clínicos de infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas, incluida pielonefritis, la eficacia de ceftolozano/tazobactam fue más baja en pacientes adultos con insuficiencia renal moderada comparada con aquellos que presentan al inicio función renal normal o insuficiencia renal leve.

Los pacientes con insuficiencia renal al inicio se deben monitorizar frecuentemente ante cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y si es necesario se debe ajustar la dosis de ceftolozano/tazobactam.

Limitaciones de los datos clínicos

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

Infecciones intraabdominales complicadas

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

Infecciones del tracto urinario complicadas

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

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

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

Microorganismos no sensibles

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

Ceftolozano/tazobactam no es activo frente a bacterias que producen enzimas beta-lactamasa que son capaces de degradar el ceftolozano y no son inhibidas por el componente tazobactam (ver sección 5.1).

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

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

Contenido en sodio

Ceftolozano/tazobactam contiene 230 mg de sodio por vial, equivalente a 11,5 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. El vial reconstituido con 10 ml de cloruro de sodio al 0,9 % (solución salina fisiológica) para preparaciones inyectables contiene 265 mg de sodio por vial, equivalente a 13,3 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de ceftolozano y tazobactam sobre la fertilidad en humanos. Los estudios de fertilidad en ratas no demostraron ningún efecto sobre la fertilidad y el apareamiento tras la administración intraperitoneal de tazobactam o la administración intravenosa de ceftolozano (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos en adultos con Zerbaxa. Las reacciones adversas están clasificadas conforme a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por frecuencias. Las categorías de frecuencia proceden de la siguiente convención: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$) (ver Tabla 4).

Tabla 4. Reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos en adultos con ceftolozano/tazobactam

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$)
Infecciones e infestaciones	Colitis por <i>Clostridioides difficile</i> ²	Candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal ¹ , colitis por <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , infección fungica del tracto urinario ¹ , infección por <i>Clostridioides difficile</i> ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis ¹	Anemia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocaliemia ¹	Hiper glucemias ¹ , hipomagnesemia ¹ , hipofosfatemia ¹
Trastornos psiquiátricos	Insomnio ¹ , ansiedad ¹	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹ , mareo ¹	Accidente cerebrovascular isquémico ¹
Trastornos cardiacos		Fibrilación auricular ¹ , taquicardia ¹ , angina de pecho ¹
Trastornos vasculares	Hipotensión ¹	Flebitis ¹ , trombosis venosa ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea ¹
Trastornos gastrointestinales	Náuseas ¹ , diarrea ³ , estreñimiento ¹ , vómitos ³ , dolor abdominal ¹	Gastritis ¹ , distensión abdominal ¹ , dispepsia ¹ , flatulencia ¹ , ileo paralítico ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ¹	Urticaria ¹
Trastornos renales y urinarios		Alteración renal ¹ , fallo renal ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia ¹ , reacciones en la zona de infusión ¹	
Exploraciones complementarias	Alanina aminotransferasa elevada ³ , aspartato aminotransferasa elevada ³ , transaminasa elevada ² , prueba de función hepática anormal ² , fosfatasa alcalina en sangre aumentada ² , gamma glutamiltransferasa elevada ²	Prueba de Coombs positiva ³ , gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) elevada en suero ¹ , fosfatasa alcalina elevada en suero ¹ , prueba de <i>Clostridioides</i> positiva ²

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

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

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

Población pediátrica

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos, desde el nacimiento hasta los 18 años de edad, se basa en los datos de seguridad de dos ensayos en los que 70 pacientes con infecciones intraabdominales complicadas y 100 pacientes con infecciones del tracto urinario complicadas (incluida pielonefritis aguda) recibieron Zerbaxa. El perfil de seguridad en estos 170 pacientes pediátricos fue generalmente similar al observado en la población adulta con infecciones

intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas (incluida pielonefritis aguda). Se observaron tres reacciones adversas adicionales en la población pediátrica: neutropenia, apetito aumentado, y disgeusia (frecuentes en todos los casos). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$ en los ensayos pediátricos de fase 2 agrupados) que ocurrieron en los pacientes tratados con Zerbaxa fueron diarrea, alanina aminotransferasa elevada y aspartato aminotransferasa elevada. Los datos de seguridad en pacientes menores de 3 meses de edad con infecciones intraabdominales complicadas son limitados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con Zerbaxa, la prueba de Coombs directa puede dar positivo. La incidencia de seroconversión a la prueba de Coombs directa positiva fue del 0,2 % en pacientes que recibieron Zerbaxa y del 0 % en pacientes que recibieron el comparador en los ensayos clínicos en adultos de infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas. La incidencia de seroconversión a la prueba de Coombs directa positiva fue del 31,2 % en pacientes que recibieron Zerbaxa y del 3,6 % en pacientes que recibieron meropenem en un ensayo clínico en adultos de neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica. La incidencia de seroconversión a la prueba de Coombs directa positiva fue del 45,3 % en pacientes que recibieron Zerbaxa y del 33,3 % en pacientes que recibieron meropenem en el ensayo clínico pediátrico de infección intraabdominal complicada. La incidencia de seroconversión a la prueba de Coombs directa positiva fue del 29,7 % en pacientes que recibieron Zerbaxa y del 8,7 % en pacientes que recibieron meropenem en el ensayo clínico pediátrico de infecciones del tracto urinario complicadas. En los estudios clínicos no hubo, en ningún grupo de tratamiento, evidencia de hemólisis en los pacientes que desarrollaron prueba de Coombs directa positiva.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Ceftolozano pertenece a la clase de antimicrobianos llamados cefalosporinas. Ceftolozano ejerce su actividad bactericida uniéndose a importantes proteínas de unión a penicilinas (PBP), lo que da lugar a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y la consiguiente muerte celular.

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

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana a ceftolozano/tazobactam incluyen:

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

Tazobactam no inhibe todas las enzimas de clase A.

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

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

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Se ha demostrado para ceftolozano que el tiempo que la concentración plasmática de ceftolozano supera la concentración mínima inhibitoria del organismo infectado es el mejor predictor de la eficacia en modelos animales de infección.

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

Puntos de corte en las pruebas de sensibilidad

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

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

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

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

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

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

Infecciones intraabdominales complicadas

Bacterias gram-negativas

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Bacterias gram-positivas

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Infecciones del tracto urinario complicadas incluida pielonefritis

Bacterias gram-negativas

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

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

Bacterias gram-negativas

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

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

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

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

Staphylococcus aureus
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Población pediátrica

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La C_{máx} y el AUC de ceftolozano/tazobactam aumentan aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis únicas de ceftolozano de 250 mg a 3 g y en el intervalo de dosis únicas de tazobactam de 500 mg a 1,5 g. No se observa una acumulación apreciable de ceftolozano/tazobactam tras múltiples perfusiones IV de 1 hora de 1 g/0,5 g de ceftolozano/tazobactam ó 2 g/1 g de ceftolozano/tazobactam administradas cada 8 horas durante 10 días en adultos sanos con

la función renal normal. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de ceftolozano o tazobactam no depende de la dosis.

Distribución

La unión de ceftolozano y tazobactam a las proteínas plasmáticas humanas es baja (aproximadamente del 16 % al 21 % y del 30 %, respectivamente). El volumen de distribución medio (coeficiente de variación CV%) en estado estacionario de ceftolozano/tazobactam en hombres adultos sanos (n = 51) tras una dosis única IV de 1 g/0,5 g fue de 13,5 l (21 %) y 18,2 l (25 %) para ceftolozano y tazobactam, respectivamente, similar al volumen de líquido extracelular.

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

Biotransformación

Ceftolozano se elimina por la orina como sustancia original sin alterar y, por lo tanto, no parece que se metabolice en un grado apreciable. El anillo beta-lactámico de tazobactam se hidroliza para formar el metabolito M1 de tazobactam farmacológicamente inactivo.

Eliminación

Ceftolozano, tazobactam y el metabolito M1 de tazobactam se eliminan por vía renal. Tras la administración de una dosis única IV de 1 g/0,5 g de ceftolozano/tazobactam a hombres adultos sanos, más del 95 % de ceftolozano se eliminó por la orina como sustancia original sin alterar. Más del 80 % de tazobactam se excretó como compuesto original mientras que la cantidad restante se excretó como el metabolito M1 de tazobactam. Tras una dosis única de ceftolozano/tazobactam, el aclaramiento renal de ceftolozano (3,41 - 6,69 l/h) fue similar al aclaramiento plasmático (4,10 a 6,73 l/h) y similar a la velocidad de filtración glomerular de la fracción sin unir, lo que indica que ceftolozano se elimina por los riñones mediante filtración glomerular.

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

Linealidad/No linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

El AUC de la media geométrica normalizada conforme a la dosis de ceftolozano aumentó hasta 1,26 veces, 2,5 veces y 5 veces en adultos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con adultos sanos con la función renal normal. Las respectivas AUC

de las medias geométricas normalizadas conforme a la dosis de tazobactam aumentaron aproximadamente 1,3 veces, 2 veces y 4 veces. Para mantener exposiciones sistémicas similares a las observadas con la función renal normal, se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

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

Aclaramiento renal elevado

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Para las recomendaciones de dosis de Zerbaxa en pacientes pediátricos con infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas, incluida pielonefritis, consultar la Tabla 2 en la sección 4.2.

Se evaluó la farmacocinética de ceftolozano y tazobactam en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad) en un estudio de fase 1 (en infección por gram-negativos confirmada o sospechosa) y dos estudios de fase 2 (en infecciones intraabdominales complicadas y en infecciones del tracto urinario complicadas, incluida pielonefritis). Los datos de estos tres estudios se agruparon y se realizó un modelo de farmacocinética poblacional para estimar el AUC y la C_{máx} pediátrica individual en el estado estacionario además de realizar simulaciones para evaluar la probabilidad farmacocinética/farmacodinámica de alcanzar el objetivo.

El AUC y la C_{máx} individuales en el estado estacionario de ceftolozano y tazobactam, en pacientes pediátricos de 2 hasta 18 años con infecciones intraabdominales complicadas o infecciones del tracto urinario complicadas fueron generalmente similares a las observadas en adultos. Hay experiencia limitada con el uso de ceftolozano y tazobactam en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. Las pautas posológicas recomendadas en estos pacientes pediátricos se basaron en simulaciones realizadas usando modelos de farmacocinética poblacional, y no se esperan diferencias clínicamente

significativas en el AUC y la C_{máx} en el estado estacionario entre pacientes pediátricos menores de 2 años y niños mayores y adultos.

No había datos farmacocinéticos clínicos suficientes en pacientes pediátricos con TFG_e ≤ 50 ml/min/1,73 m² con infecciones intraabdominales complicadas o infecciones de tracto urinario complicadas como para recomendar una pauta posológica en pacientes pediátricos con TFG_e ≤ 50 ml/min/1,73 m².

Sexo

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

Etnia

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes: ceftolozano administrado a ratas durante la gestación y la lactancia se asoció a una disminución del reflejo de sobresalto acústico en las crías macho el día 60 posnatal con dosis maternas de 300 y 1 000 mg/kg/día. Una dosis de 300 mg/kg/día a ratas se asoció a un nivel de exposición plasmática (AUC) de ceftolozano más bajo que el nivel del AUC plasmática de ceftolozano con la dosis más alta recomendada en humanos de 2 gramos cada 8 horas.

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

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Arginina

Ácido cítrico anhídrico

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

Después de la reconstitución y dilución, se ha demostrado una estabilidad en uso química y física durante 24 horas a temperatura ambiente o 4 días a una temperatura de 2 a 8 °C. El medicamento es fotosensible y se debe proteger de la luz cuando no se almacena en el envase original.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Envase conteniendo 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es de un solo uso únicamente.

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

Preparación de las dosis

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

ADVERTENCIA: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO SE DEBE INYECTAR DIRECTAMENTE.

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

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

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

Instrucciones para preparar las dosis de adultos en la BOLSA DE PERFUSIÓN:

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

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

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

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

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

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

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

Instrucciones para preparar las dosis pediátricas en BOLSA DE PERFUSIÓN o en JERINGA DE PERFUSIÓN:

NOTA: El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar 100 ml de solución madre con una concentración final de 10 mg/ml de ceftolozano / 5 mg/ml de tazobactam. El volumen a administrar de esta solución madre al paciente pediátrico se basará en el cálculo de la dosis adecuada en base al peso del paciente (ver sección 4.2). Se facilitan los pasos y cálculos detallados.

1. Preparación de la solución madre (100 ml de 10 mg/ml de ceftolozano / 5 mg/ml de tazobactam): Extraiga todo el contenido (aproximadamente 11,4 ml) del vial reconstituido utilizando una jeringa y añádalo a una bolsa de perfusión que contenga 89 ml de cloruro sódico al 0,9 % para preparaciones inyectables (solución salina fisiológica) o glucosa al 5 % para preparaciones inyectables.
2. Preparación del volumen necesario de solución madre para solución para perfusión:
 - a. Calcule la cantidad adecuada de Zerbaxa (en mg) para administrar la dosis necesaria al paciente pediátrico. De acuerdo con esta dosis en mg, calcule el volumen adecuado de la solución madre de 10 mg/ml de ceftolozano / 5 mg/ml de tazobactam a administrar. Consulte la Tabla 5 siguiente para confirmar los cálculos. Tenga en cuenta que la tabla NO incluye todas las posibles dosis calculadas, pero puede ser utilizada para calcular el volumen aproximado para comprobar el cálculo.

- b. Transfiera un volumen calculado adecuadamente de solución madre a una bolsa de perfusión o una jeringa de perfusión de tamaños adecuados. Los valores que se muestran en la Tabla 5 son aproximados y puede ser necesario redondear a la marca de graduación más próxima de una jeringa de tamaño adecuado para volúmenes más pequeños.

Tabla 5: Preparación de Zerbaxa para pacientes pediátricos (desde el nacimiento* hasta 18 años de edad) a partir de la solución madre de 100 ml de 10 mg/ml de ceftolozano / 5 mg/ml de tazobactam

Dosis de Zerbaxa (mg/kg)	Peso (kg)	Cantidad calculada de ceftolozano (mg)	Cantidad calculada de tazobactam (mg)	Volumen de solución madre para administrar al paciente (ml)
20 mg/kg de ceftolozano / 10 mg/kg de tazobactam**	50 o más	1 000	500	100
	40	800	400	80
	30	600	300	60
	20	400	200	40
	15	300	150	30
	10	200	100	20
	5	100	50	10
	3	60	30	6
	1,5	30	15	3

*Definido como > 32 semanas de edad gestacional y ≥ 7 días después del nacimiento.

**Los niños que pesan > 50 kg y con una TFGe > 50 ml/min/1,73 m², no deben superar la dosis máxima de 1 g de ceftolozano / 0,5 g de tazobactam.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1032/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/septiembre/2015

Fecha de la última renovación: 17/abril/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

FAREVA Mirabel
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión
ceftolozano / tazobactam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, arginina, ácido cítrico anhidro

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras la reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1032/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zerbaxa 1 g / 0,5 g polvo para concentrado
ceftolozano / tazobactam

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV tras la reconstitución y dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zerbaxa 1 g / 0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión ceftolozano / tazobactam

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zerbaxa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zerbaxa
3. Cómo usar Zerbaxa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zerbaxa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zerbaxa y para qué se utiliza

Zerbaxa es un medicamento que se usa para tratar una gama de infecciones bacterianas. Contiene dos principios activos:

- ceftolozano, un antibiótico que pertenece al grupo de “cefalosporinas” y que puede matar ciertas bacterias que pueden causar infección;
- tazobactam, bloquea la acción de ciertas enzimas llamadas beta-lactamasas. Estas enzimas hacen que la bacteria sea resistente a ceftolozano destruyendo el antibiótico antes de que pueda actuar. Al bloquear la acción de las enzimas, tazobactam hace a ceftolozano más efectivo para matar las bacterias.

Zerbaxa se utiliza en todos los grupos de edad para tratar infecciones complicadas dentro del abdomen, riñón y aparato urinario.

Zerbaxa se utiliza también en adultos para tratar una infección de los pulmones que se llama “neumonía”.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zerbaxa

No use Zerbaxa

- si es alérgico a ceftolozano, tazobactam o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a medicamentos llamados “cefalosporinas”.
- si ha tenido una reacción alérgica grave (por ejemplo, descamación grave de la piel; inflamación de la cara, manos, pies, labios, lengua o garganta; o dificultad para tragar o respirar) a otros antibióticos (por ejemplo, penicilinas o carbapenemes).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Zerbaxa si sabe que es, o que ha sido en el pasado, alérgico a las cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos.

Consulte a su médico o farmacéutico si aparece diarrea mientras toma Zerbaxa.

Pueden aparecer infecciones causadas por bacterias que no son sensibles a Zerbaxa o causadas por un hongo, durante o después del tratamiento con Zerbaxa. Informe a su médico si cree que pueda tener otra infección.

Algunas veces el tratamiento con Zerbaxa origina la producción de anticuerpos que reaccionan con sus glóbulos rojos. Si le dicen que tiene una prueba de sangre anormal (llamada prueba de Coombs) informe a su médico que está usando o ha usado recientemente Zerbaxa.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños menores de 18 años para tratar la neumonía ya que no se dispone de suficiente información relativa al uso en este grupo de edad para el tratamiento de esta infección.

Otros medicamentos y Zerbaxa

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden interactuar con ceftolozano y tazobactam, entre ellos:

- Probenecid (un medicamento para la gota). Esto puede aumentar el tiempo que tarda tazobactam en salir de su cuerpo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico le aconsejará si debe utilizar Zerbaxa durante el embarazo.

Si usted está en periodo de lactancia, su médico le aconsejará si debe interrumpir la lactancia o dejar de usar o evitar el tratamiento con Zerbaxa, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

Zerbaxa puede causar mareos, que pueden afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Zerbaxa contiene sodio

Este medicamento contiene 230 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 11,5 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. El vial reconstituido con 10 ml de cloruro de sodio al 0,9 % (solución salina fisiológica) para preparaciones inyectables contiene 265 mg de sodio en cada vial. Esto equivale al 13,3 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto

3. Cómo usar Zerbaxa

Su médico u otro profesional sanitario le administrará este medicamento en una vena mediante una perfusión (goteo) durante 1 hora. La dosis de medicamento que se le administrará depende de si tiene o no algún problema de riñón.

La dosis depende del tipo de infección que tenga, de donde se localice la infección en su cuerpo y de la gravedad de la infección. Su médico decidirá la dosis que necesita.

Uso en adultos

La dosis recomendada de Zerbaxa es 1 g de ceftolozano y 0,5 g de tazobactam ó 2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam cada 8 horas, que se administra en una vena (directamente en el torrente sanguíneo).

El tratamiento con Zerbaxa normalmente dura entre 4 y 14 días, en función de la gravedad y del lugar de la infección y de cómo responda su organismo al tratamiento.

Uso en niños y adolescentes

La dosis recomendada de Zerbaxa es 20 mg/kg de ceftolozano y 10 mg/kg de tazobactam cada 8 horas, que se administra en una vena (directamente en el torrente sanguíneo). La dosis no debe superar 1 g de ceftolozano y 0,5 g de tazobactam.

El tratamiento con Zerbaxa normalmente dura entre 5 y 14 días, en función de la gravedad y del lugar de la infección y de cómo responda su organismo al tratamiento.

Pacientes con problemas de riñón

Su médico puede reducirle la dosis de Zerbaxa o decidir la frecuencia de administración de Zerbaxa.

Su médico también puede hacerle análisis de sangre para asegurarse de que recibe una dosis apropiada, especialmente si tiene que recibir este tratamiento durante mucho tiempo.

Si usa más Zerbaxa del que debe

Como este medicamento lo da un médico u otro profesional sanitario, es muy poco probable que le administren más de lo debido. Sin embargo, si tiene alguna duda debe informar de inmediato a su médico, enfermero o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Zerbaxa

Si cree que no le han administrado una dosis de Zerbaxa, informe a su médico o profesional sanitario inmediatamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Informe a su médico de inmediato si usted tiene estos síntomas, ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Inflamación repentina de sus labios, cara, garganta o lengua; una erupción extensa; y problemas para tragar o respirar. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica grave (anafilaxia) y pueden poner en peligro su vida
- Diarrea que puede llegar a ser intensa o que no desaparece o heces que presentan sangre o mucosidad durante o después del tratamiento con Zerbaxa. En esta situación, no debe tomar medicamentos que detengan o hagan más lento el movimiento intestinal

Adultos tratados de infecciones complicadas dentro del abdomen e infecciones del riñón y del aparato urinario

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Dolor de cabeza, dolor de estómago, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de las enzimas hepáticas (en los análisis de sangre), erupción, fiebre (temperatura alta), presión arterial disminuida, potasio disminuido (en los análisis de sangre), aumento en el número de ciertos tipos de células de la sangre conocidas como plaquetas, mareos, ansiedad, dificultad para dormir, reacciones en la zona de infusión

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Inflamación del intestino grueso debido a bacterias *C. difficile*, inflamación del estómago, distensión abdominal, indigestión, gases excesivos en el estómago o en el intestino, obstrucción del intestino, infección por hongos en la boca (candidiasis), infección de los genitales femeninos por levaduras, infección por hongos (fúngica) del tracto urinario, aumento en los niveles de azúcar (glucosa) (en los análisis de sangre), niveles de magnesio disminuidos (en los análisis de sangre), niveles de fosfato disminuidos (en los análisis de sangre), accidente cerebrovascular isquémico (ictus causado por un reducido flujo de sangre en el cerebro), irritación o inflamación

de una vena en el lugar de inyección, trombosis venosa (coágulo de sangre en una vena), número de glóbulos rojos bajo, fibrilación auricular (latido cardíaco rápido o irregular), latido cardíaco acelerado, angina de pecho (dolor en el pecho o sensación de tirantez, presión o pesadez en el pecho), erupción con picor o hinchazón en la piel, habones, prueba de Coombs positiva (análisis de sangre que busca anticuerpos contra sus glóbulos rojos), problemas en el riñón, enfermedad en el riñón, respiración difícil

Efectos adversos adicionales observados en niños y adolescentes tratados de infecciones complicadas dentro del abdomen e infecciones del riñón y del aparato urinario

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Aumento del apetito, número de glóbulos blancos bajo, gusto alterado

Adultos tratados de una infección de los pulmones que se llama "neumonía"

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Inflamación del intestino grueso debido a bacterias *C. difficile*, diarrea, vómitos, aumento de las enzimas hepáticas (en los análisis de sangre)

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Infección debido a bacterias *C. difficile*, prueba de *C. difficile* positiva (en los análisis de heces), prueba de Coombs positiva (análisis de sangre que busca anticuerpos contra sus glóbulos rojos)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zerbaxa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de "CAD" o "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zerbaxa

- Los principios activos son ceftolozano y tazobactam.
- Cada vial contiene sulfato de ceftolozano equivalente a 1 g de ceftolozano y tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam. Se usan dos viales para dosis por encima de 1 g de ceftolozano y 0,5 g de tazobactam.
- Los demás excipientes son cloruro de sodio, arginina y ácido cítrico anhidro.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zerbaxa es un polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado) de color blanco a ligeramente amarillo que se presenta en un vial.

Zerbaxa está disponible en envases que contienen viales de 20 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón (goma de bromobutilo) y precinto.

Envases conteniendo 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Bajos

Responsable de la fabricación

FAREVA Mirabel

Route de Marsat

Riom

63963, Clermont-Ferrand Cedex 9

Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dproc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dproc.estonia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dproc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

d poc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

d poc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

d poc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

d poc.italy@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Kύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

d poc.latvia@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Preparación de las soluciones

Cada vial es de un solo uso únicamente.

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

Preparación de las dosis

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

ADVERTENCIA: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO SE DEBE INYECTAR DIRECTAMENTE.

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

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

Después de la reconstitución y dilución, se ha demostrado una estabilidad en uso química y física durante 24 horas a temperatura ambiente o 4 días a una temperatura de 2 a 8 °C. El medicamento es fotosensible y se debe proteger de la luz cuando no se almacena en el envase original.

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

Instrucciones para preparar las dosis de adultos en la BOLSA DE PERFUSIÓN:

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

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

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

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

Preparación de la dosis de 300 mg ceftolozano/150 mg tazobactam: Extraiga 3,5 ml del contenido del vial reconstituido y añádalo a una bolsa de perfusión que contenga 100 ml de cloruro de sodio al 0,9 %

para preparaciones inyectables (solución salina fisiológica) o glucosa al 5 % para preparaciones inyectables.

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

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

Instrucciones para preparar las dosis pediátricas en BOLSA DE PERFUSIÓN o en JERINGA DE PERFUSIÓN:

NOTA: El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar 100 ml de solución madre con una concentración final de 10 mg/ml de ceftolozano / 5 mg/ml de tazobactam. El volumen a administrar de esta solución madre al paciente pediátrico se basará en el cálculo de la dosis adecuada en base al peso del paciente (ver sección 4.2 de la Ficha Técnica). Se facilitan los pasos y cálculos detallados.

1. Preparación de la solución madre (100 ml de 10 mg/ml de ceftolozano / 5 mg/ml de tazobactam): Extraiga todo el contenido (aproximadamente 11,4 ml) del vial reconstituido utilizando una jeringa y añádalo a una bolsa de perfusión que contenga 89 ml de cloruro sódico al 0,9 % para preparaciones inyectables (solución salina fisiológica) o glucosa al 5 % para preparaciones inyectables.
2. Preparación del volumen necesario de solución madre para solución para perfusión:
 - a. Calcule la cantidad adecuada de Zerbaxa (en mg) para administrar la dosis necesaria al paciente pediátrico. De acuerdo con esta dosis en mg, calcule el volumen adecuado de la solución madre de 10 mg/ml de ceftolozano / 5 mg/ml de tazobactam a administrar. Consulte la Tabla 1 siguiente para confirmar los cálculos. Tenga en cuenta que la tabla NO incluye todas las posibles dosis calculadas, pero puede ser utilizada para calcular el volumen aproximado para comprobar el cálculo.
 - b. Transfiera un volumen calculado adecuadamente de solución madre a una bolsa de perfusión o una jeringa de perfusión de tamaños adecuados. Los valores que se muestran en la Tabla 1 son aproximados y puede ser necesario redondear a la marca de graduación más próxima de una jeringa de tamaño adecuado para volúmenes más pequeños.

Tabla 1: Preparación de Zerbaxa para pacientes pediátricos (desde el nacimiento* hasta 18 años de edad) a partir de la solución madre de 100 ml de 10 mg/ml de ceftolozano / 5 mg/ml de tazobactam

Dosis de Zerbaxa (mg/kg)	Peso (kg)	Cantidad calculada de ceftolozano (mg)	Cantidad calculada de tazobactam (mg)	Volumen de solución madre para administrar al paciente (ml)
20 mg/kg de ceftolozano / 10 mg/kg de tazobactam**	50 o más	1 000	500	100
	40	800	400	80
	30	600	300	60
	20	400	200	40
	15	300	150	30
	10	200	100	20
	5	100	50	10
	3	60	30	6
	1,5	30	15	3

*Definido como > 32 semanas de edad gestacional y \geq 7 días después del nacimiento.

**Los niños que pesan > 50 kg y con una TFGe > 50 ml/min/1,73 m², no deben superar la dosis máxima de 1 g de ceftolozano / 0,5 g de tazobactam.

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

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