

GUIA DE DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

 **ZERBAXA[®]**
sulfato de ceftolozana +
tazobactam sódico

Apresentação¹

Pó para solução para infusão de:

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

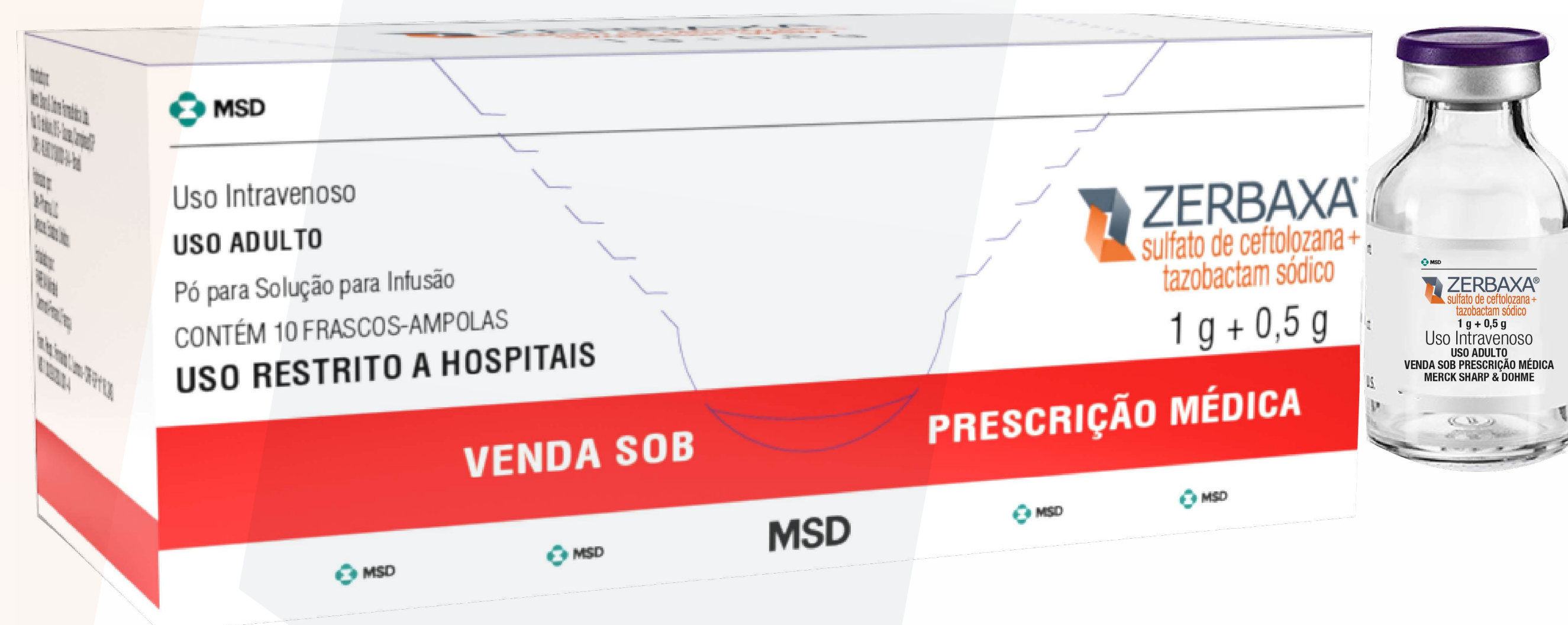


Imagem meramente ilustrativa, não reflete o tamanho real do medicamento.

Classe terapêutica¹

A associação ceftolozana-tazobactam é um betalactâmico e inibidor de betalactamase.

Indicações¹

ZERBAXA é indicado para o tratamento de pacientes com 18 anos ou mais com as seguintes infecções causadas por microrganismos suscetíveis especificados:



**Pneumonias nosocomiais, incluindo
pneumonias associadas à ventilação**



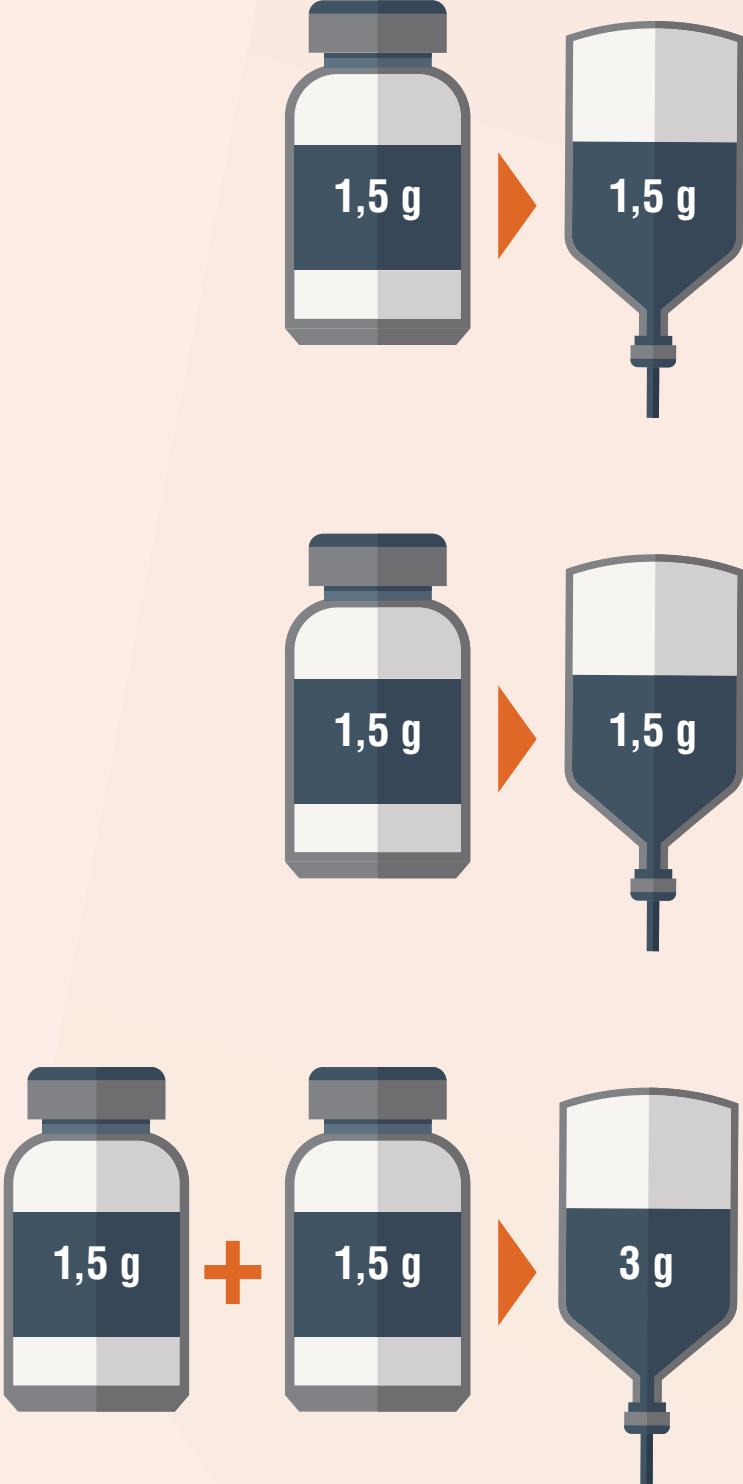
**Infecções do trato urinário
complicadas, incluindo pielonefrite**



Infecções intra-abdominais complicadas

Posologia e modo de usar¹

Tabela 01. Posologia de ZERBAXA por infecção em pacientes com *clearance* de creatinina (CrCl) acima de 50 mL/min:

	Infecção	Dose de ZERBAXA (ceftolozana e tazobactam)	Frequência	Tempo de infusão (hora[s])	Duração do tratamento
	Infecções intra-abdominais complicadas ^a	1,5 g (1 g e 0,5 g)	A cada 8 horas	1	4–14 dias
	Infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite		A cada 8 horas	1	7 dias
	Pneumonias nosocomiais, incluindo pneumonias associadas à ventilação	3 g (2 g e 1 g)	A cada 8 horas	1	8–14 dias

^aUsado em conjunto com 500 mg de metronidazol intravenoso a cada 8 horas.¹

Adaptado de: Bula vigente de ZERBAXA.¹

Tabela 02. Regimes de dosagens recomendadas de ZERBAXA para pacientes com insuficiência renal:

CrCl estimada (mL/min) ^b	Infecções intra-abdominais complicadas e infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite ^c	Pneumonias nosocomiais, incluindo pneumonias associadas à ventilação ^c
De 30 a 50	750 mg (500 mg e 250 mg), por via intravenosa (IV), a cada 8 horas	1,5 g (1 g e 0,5 g), IV, a cada 8 horas
De 15 a 29	375 mg (250 mg e 125 mg), IV, a cada 8 horas	750 mg (500 mg e 250 mg), IV, a cada 8 horas
Doença renal em estágio final (DREF) sob hemodiálise	Uma dose de carga única de 750 mg (500 mg e 250 mg), seguida por uma dose de manutenção de 150 mg (100 mg e 50 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)	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)

^bCrCl estimada usando a fórmula de Cockcroft-Gault.¹
^cTodas as doses de ZERBAXA devem ser administradas por 1 hora.¹

Adaptado de: Bula vigente de ZERBAXA.¹

Insuficiência hepática

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

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, indicado na Tabela 03, e adicionar o volume retirado à bolsa de infusão com 100 mL de cloreto de sódio 0,9% para injeção ou dextrose 5% para injeção (USP).

Tabela 03. Preparação de doses:

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

Adaptado de: Bula vigente de ZERBAXA.¹

Cuidados de armazenagem¹

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Proteger da luz.

Armazenamento das soluções reconstituídas

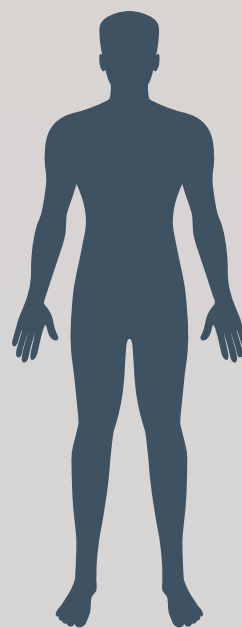
Após reconstituição com água estéril para injeção ou cloreto de sódio 0,9% para injeção, a solução reconstituída de **ZERBAXA** pode ser mantida por 1 hora antes da transferência e da diluição em bolsa de infusão apropriada.

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.

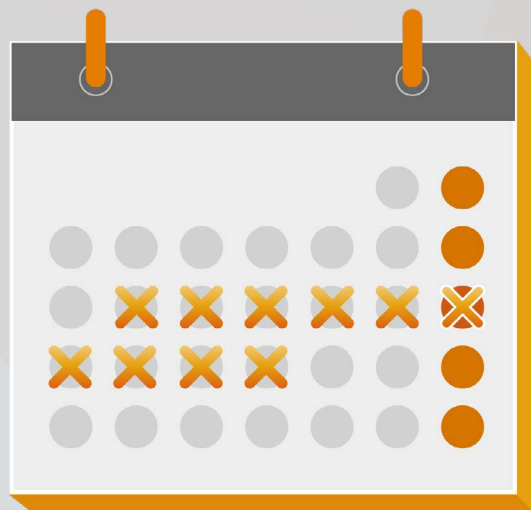
Tanto a solução constituída quanto a infusão diluída de **ZERBAXA** não devem ser congeladas.

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 7 dias.

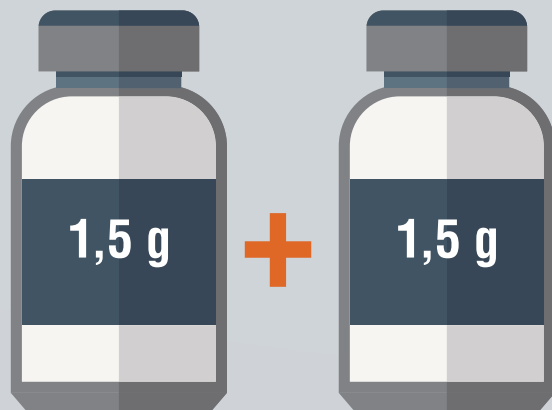
1 paciente de
PAH/PAV



Média de
10 dias de
tratamento



2 ampolas
por dose



60 ampolas
por paciente



6 ampolas
por dia



6 caixas



PAH/PAV: pneumonia associada à hospitalização/pneumonia associada à ventilação.
Adaptado de: Bula vigente de ZERBAXA.¹

Referência:

1. Bula vigente de ZERBAXA.



ZERBAXA (sulfato de ceftolozana + tazobactam sódico). INDICAÇÕES: ZERBAXA é indicado para o tratamento de pacientes com idade ≥ 18 anos, com as seguintes infecções causadas pelos microrganismos suscetíveis especificados: **infecções intra-abdominais complicadas (IIAcs)** causadas por *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* e *Streptococcus salivarius*. Para esses casos, ZERBAXA é indicado em combinação com metronidazol. **Infecções do trato urinário complicadas (ITUcs), incluindo pielonefrite**, com ou sem bacteremia concomitante, causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*. **Pneumonias nosocomiais, incluindo pneumonia associada à ventilação (PAV)**, causadas 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*. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade às substâncias ativas, a quaisquer excipientes ou a qualquer agente antibacteriano cefalosporínico; e hipersensibilidade grave (p. ex., reação anafilática ou reação cutânea grave) a qualquer um dos tipos de agente antibacteriano betalactâmico (p. ex., penicilinas ou carbapenéns). **ADVERTÊNCIAS:** a dose de ZERBAXA deve ser ajustada com base na função renal (veja POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO). Em caso de pacientes com insuficiência renal, monitorar o *clearance* de creatinina (CrCl) ao menos diariamente e ajustar a dose de forma apropriada. Os pacientes imunocomprometidos e os com neutropenia severa foram excluídos dos estudos clínicos. Os dados de eficácia clínica em pacientes com infecção do trato urinário inferior complicada são limitados. Reações de hipersensibilidade: foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafiláticas) 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 e penicilinas, ou a outros betalactâmicos, pois determinou-se sensibilidade cruzada. Caso ocorra reação anafilática a ZERBAXA, descontinue o medicamento e institua a terapia adequada. Houve relatos de diarreia associada a *Clostridium difficile* (DADC) com praticamente todos os agentes antibacterianos sistêmicos, incluindo ZERBAXA. É importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentem diarreia durante ou após a administração de ZERBAXA. 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. Estudos de carcinogenicidade a longo prazo em animais não foram conduzidos com ZERBAXA, ceftolozana ou tazobactam. Informações completas sobre mutagênese e testes realizados estão disponíveis na bula completa do produto. A ceftolozana não causou efeito adverso na fertilidade de ratos machos ou fêmeas em doses intravenosas de até 1.000 mg/kg/dia. Gravidez: categoria de risco B. Não há dados sobre o uso da ceftolozana e do 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. Não se sabe se a ceftolozana atravessa a placenta em animais. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista. 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 do tratamento para a mãe. O perfil de segurança e a eficácia de ZERBAXA em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foram estabelecidos até o presente. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não estão previstas interações medicamentosas significativas entre ZERBAXA e substratos, inibidores e indutores das enzimas do citocromo (CYP) P-450 com base em estudos *in vitro* e *in vivo*. *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. O tazobactam é um substrato de OAT1 e OAT3. Embora a coadministração de ceftolozana e tazobactam com furosemida, em um estudo clínico, não tenha aumentado significativamente as exposições plasmáticas da furosemida, substâncias ativas que inibem OAT1 ou OAT3 podem aumentar as concentrações plasmáticas do tazobactam. A coadministração do tazobactam com um inibidor de OAT1/OAT3, a probenecida, demonstrou prolongar a meia-vida do tazobactam em 71%. **REAÇÕES ADVERSAS:** as reações adversas (RAs, %) que ocorreram em $\geq 1\%$ dos pacientes que receberam ZERBAXA em estudos clínicos de fase 3 seguem, resumidas, por indicação (pacientes com IIAcs; ITUcs, incluindo pielonefrite): anemia (1,5; 0,4); trombocitose (1,9; 0,4); fibrilação atrial (1,2; 0,2); dor abdominal (1,2; 0,8); constipação (1,9; 3,9); diarreia (6,2; 1,9); náusea (7,9; 2,8); vômitos (3,3; 1,1); reações no local de infusão (0,6; 1,3); pirexia (5,6; 1,7); aumento de ALT (1,5; 1,7); aumento de AST (1; 1,7); hipocalemia (3,3; 0,8); tontura (0,8; 1,1); cefaleia (2,5; 5,8); ansiedade (1,9; 0,2); insônia (3,5; 1,3); erupção cutânea (1,7; 0,9); e hipotensão (1,7; 0,4). As RAs selecionadas foram relatadas em uma taxa $< 1\%$: distúrbios cardíacos: taquicardia e angina *pectoris*; distúrbios gastrointestinais: gastrite, distensão abdominal, dispepsia, flatulência e íleo paralytico; infecções e infestações: candidíase, incluindo orofaríngea e vulvovaginal; infecção fúngica no trato urinário e colite por *Clostridium difficile*; alterações laboratoriais: aumento de gama-glutamil transpeptidase (GGT) sérica, aumento de fosfatase alcalina sérica e teste de Coombs positivo; distúrbios de nutrição e metabolismo: hiperglicemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia; distúrbios do sistema nervoso: AVC isquêmico; doenças renais: comprometimento renal e falha renal; distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia; distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos: urticária; e distúrbios vasculares: trombose venosa. A descontinuação do tratamento devida a efeitos adversos ocorreu em 2% (20/1.015) dos pacientes que receberam ZERBAXA e 1,9% (20/1.032) dos que receberam medicamentos comparadores. Para pneumonias nosocomiais, incluindo PAV, as seguintes RAs ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes que receberam ZERBAXA em um estudo clínico de pneumonia nosocomial de fase 3: distúrbios gastrointestinais: diarreia e vômitos; infecções e infestações: colite por *Clostridium difficile*; e investigações: aumento de ALT, AST e transaminases. A descontinuação do tratamento devida a efeitos adversos relacionados ao tratamento ocorreu em 1,1% (4/361) dos pacientes que receberam ZERBAXA e 1,4% (5/359) dos que receberam meropeném. As seguintes RAs selecionadas foram relatadas em indivíduos tratados com ZERBAXA em uma taxa $< 2\%$: infecções e infestações: infecção por *Clostridium difficile*; e investigações: teste de função hepática anormal, aumento de fosfatase alcalina sérica, aumento de GGT, teste de *Clostridium* positivo e teste de Coombs direto positivo. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** ZERBAXA sempre deve ser administrado por infusão intravenosa (IV), durante 1 hora. A solução reconstituída nunca deve ser injetada diretamente. A duração do tratamento deve ser orientada por gravidade e local da infecção, e progresso clínico e bacteriológico do paciente: em IIAcs, utilizar 1,5 g de ZERBAXA (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam), concomitantemente a 500 mg de metronidazol IV, a cada 8 horas. Na ITUc, a posologia é de 1,5 g de ZERBAXA (1 g de ceftolozana e 0,5 g de tazobactam) a cada 8 horas. Na pneumonia nosocomial, incluindo PAV, a posologia é de 3 g de ZERBAXA (2 g de ceftolozana e 1 g de tazobactam) a cada 8 horas. **A dose deve ser ajustada para pacientes com insuficiência renal.** Não é necessário o ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática. **SUPERDOSE:** em caso de superdose, descontinuar ZERBAXA e providenciar tratamento de suporte geral. ZERBAXA pode ser removido por hemodiálise. Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações. **Uso restrito a hospitais. Venda sob prescrição médica. REGISTRO MS:** 1.0029.0200. MB190220.

As informações requeridas pelo art. 27 da RDC 96/08 dispostas acima são as vigentes até a disponibilização deste material. Elas estão sujeitas a alterações posteriores, portanto, caso queira consultar a versão vigente após o recebimento do conteúdo, clique aqui.

Ressaltamos que ZERBAXA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer agente antibacteriano cefalosporínico e hipersensibilidade grave (p. ex., reação anafilática ou reação cutânea grave) a qualquer um dos tipos de agente antibacteriano betalactâmico (p. ex., penicilinas ou carbapenéns). Não são previstas interações medicamentosas com ZERBAXA e substratos, inibidores e indutores das enzimas do citocromo P-450 com base em estudos *in vivo* e *in vitro*.

Antes de prescrever o produto, recomendamos a leitura da bula completa para informações detalhadas.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material exclusivo para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.



 **ZERBAXA[®]**
sulfato de ceftolozana +
tazobactam sódico

