

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones serias que figuran a continuación se describen con mayor detalle en la sección de Advertencias y precauciones:

- Reacciones de hipersensibilidad (ver Advertencias y precauciones, Reacciones de hipersensibilidad)
- Diarrea asociada con *Clostridioides difficile* (ver Advertencias y precauciones, Diarrea asociada con *Clostridioides difficile*)

### Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco, y tampoco pueden reflejar las tasas observadas en la práctica.

Infecciones intraabdominales complicadas e Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis

IF-2020-41574668-APN-DGA#ANMAT

ZERBAXA fue evaluado en estudios clínicos Fase 3 controlados con comparador de cIAI y cUTI, que incorporaron a un total de 1015 pacientes tratados con ZERBAXA (1,5 g cada 8 horas, ajustado en base a la función renal según corresponda) y a 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en la cUTI, o meropenem 1 g cada 8 horas en la cIAI) por hasta 14 días. El promedio de edades de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de las ramas de tratamiento y de las indicaciones. En ambas indicaciones, alrededor de 25% de los sujetos tenían 65 años o más. En su mayoría (75%) los pacientes enrolados en el estudio cUTI fueron mujeres, y en el estudio cIAI la mayoría de los pacientes enrolados (58%) fueron hombres. La mayoría de los pacientes (> 70%) en ambos estudios fueron incorporados en Europa Oriental, y eran de raza blanca.

Las reacciones adversas más frecuentes (5% o más en cualquiera de las dos indicaciones) que tuvieron lugar en pacientes que recibían ZERBAXA fueron: náuseas, diarrea, cefalea, y pirexia. La Tabla 6 enumera las reacciones adversas que tuvieron lugar en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en los estudios clínicos cIAI y cUTI de Fase 3.

**Tabla 6: Reacciones adversas que tuvieron lugar en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en los estudios clínicos cIAI y cUTI de Fase 3**

Término preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive pielonefritis	
	ZERBAXA* (N=482) n%	Meropenem (N=497) n%	ZERBAXA* (N=533) n%	Levofloxacina (N=535) n%
Náuseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Cefalea	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Pirexia	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Constipación	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Insomnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Vómitos	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Hipocalcemia	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Anemia	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Dolor abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Ansiedad	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)
Mareo	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)

IF-2020-41574668-APN-DGA#ANMAT

Hipotensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)
Fibrilación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Sarpullido	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)

\* La dosis de ZERBAXA inyectable fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustada para equipararla con la función renal según corresponda. ZERBAXA fue administrado junto con metronidazol en los estudios en la cIAI.

Discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, el 2,0% (20/1015) de los pacientes que recibieron ZERBAXA, y el 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron fármacos comparadores. La insuficiencia renal (incluidos los términos de insuficiencia renal, falla renal, y falla renal aguda) condujo a la discontinuación del tratamiento de 5/1015 (0,5%) de los participantes que recibieron ZERBAXA, y de ningún participante en las ramas comparadoras.

#### *Aumento de Mortalidad*

En los estudios cIAI (Fase 2 y 3), hubo muerte en 2,5% (14/546) de los pacientes que recibieron ZERBAXA y en 1,5% (8/536) de los pacientes que recibieron meropenem. Las causas de muerte variaron, e incluyeron empeoramiento y/o complicaciones de la infección, cirugía, y condiciones subyacentes.

#### *Reacciones adversas menos comunes en estudios clínicos cIAI y cUTI de Fase 3*

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se informaron en sujetos tratados con ZERBAXA a razón de menos de 1%:

*Trastornos cardiacos:* taquicardia, angina pectoris

*Trastornos gastrointestinales:* gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, ileo paralítico

*Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:* reacciones en el sitio de infusión

*Infecciones e infestaciones:* candidiasis incluyendo candidiasis orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario

*Investigaciones:* aumento en la gamma-glutamil transpeptidasa sérica (GGT), aumento en la fosfatasa alcalina en suero, prueba Coombs positiva

*Trastornos metabólicos y de nutrición:* hiperglucemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia

*Trastornos del sistema nervioso:* accidente cerebrovascular isquémico

*Sistema renal y urinario:* insuficiencia renal, falla renal

*Trastornos respiratorios, torácicos, y del mediastino:* disnea

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* urticaria

*Trastornos vasculares:* trombosis venosa

#### Neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada a ventilador (HABP/VABP)

ZERBAXA fue evaluado en estudios clínicos Fase 3 controlados con comparador para HABP/VABP, que incorporaron a un total de 361 pacientes tratados con ZERBAXA (3 g cada 8 horas, ajustado en base a la función renal según corresponda)

IF-2020-41574668-APN-DGA#ANMAT

y a 359 pacientes tratados con comparador (meropenem 1 g cada 8 horas) por hasta 14 días. El promedio de edades de los pacientes tratados fue de 60 años (rango de 18 a 98 años), a través de las ramas de tratamiento. Alrededor del 44% de los sujetos tenían 65 años o más. La mayoría de los pacientes (71%) enrolados en el estudio eran hombres. Todos los sujetos fueron ventilados mecánicamente en la asignación al azar y el 92% estaban en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en la asignación al azar. La puntuación APACHE II promedio fue 17, y el 33% de los sujetos tenía una puntuación APACHE II basal  $\geq 20$ , lo que indica una alta gravedad de la enfermedad para muchos pacientes enrolados en este estudio. La Tabla 7 enumera las reacciones adversas que tuvieron lugar en 2% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en un estudio clínico HABP/VABP de Fase 3.

Tabla 7: Reacciones adversas que tuvieron lugar en 2% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en un estudio clínico HABP/VABP de Fase 3

Reacciones adversas	ZERBAXA* N=361 n (%)	Meropenem N=359 n (%)
Aumento de transaminasa hepática <sup>1</sup>	43 (11,9)	26 (7,2)
Insuficiencia renal/falla renal <sup>2</sup>	32 (8,9)	22 (6,1)
Diarrea	23 (6,4)	25 (7,0)
Hemorragia intracraneal <sup>3</sup>	16 (4,4)	5 (1,4)
Vómitos	12 (3,3)	10 (2,8)
Colitis asociada a <i>Clostridioides difficile</i> <sup>4</sup>	10 (2,8)	2 (0,6)

\* La dosis de ZERBAXA inyectable fue 3 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustada para que coincida con la función renal según corresponda.

<sup>1</sup> Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzima hepática, hipertransaminasemia, prueba de función hepática anormal.

<sup>2</sup> Incluye falla renal aguda, anuria, azotemia, oliguria, falla prerrenal, falla renal, insuficiencia renal.

<sup>3</sup> Incluye hemorragia cerebelosa, hematoma cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebro vascular con transformación hemorrágica, hemorragia intraventricular, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural.

<sup>4</sup> Incluye colitis por *Clostridioides difficile*, infección por *Clostridioides difficile*, prueba de *Clostridioides* positiva.

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en el 1,1% (4/361) de los pacientes que recibieron ZERBAXA y en el 1,4% (5/359) de los pacientes que recibieron meropenem.

*Reacciones adversas menos comunes en un estudio clínico HABP/VABP de Fase 3*

IF-2020-41574668-APN-DGA#ANMAT

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se informaron en sujetos tratados con ZERBAXA a razón de menos del 2%:

*Investigaciones:* aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, prueba de Coombs directa positiva

#### Valores de laboratorio

El desarrollo de una prueba de Coombs directa positiva puede ocurrir durante el tratamiento con ZERBAXA. La incidencia de la seroconversión a una prueba de Coombs directa positiva fue 0,2% en pacientes que recibieron ZERBAXA y 0% en pacientes que recibieron el comparador en los estudios clínicos cUTI y cIAI. La incidencia de la seroconversión a una prueba de Coombs directa positiva fue 31,2% en pacientes que recibieron ZERBAXA y 3,6% en pacientes que recibieron meropenem en el estudio clínico HABP/VABP. En los estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una prueba de Coombs directa positiva en ningún grupo de tratamiento.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Infecciones intraabdominales complicadas

En un estudio doble ciego y multinacional que comparó a ZERBAXA 1,5 g (ceftolozano 1 g y tazobactam 0,5 g) por vía intravenosa cada 8 horas más metronidazol (500 mg por vía intravenosa cada 8 horas), respecto a meropenem (1 g por vía intravenosa cada 8 horas) durante 4 a 14 días de tratamiento, se randomizó a un total de 979 adultos con cIAI internados en hospital, quienes recibieron las medicaciones del estudio. Las infecciones intraabdominales complicadas incluyeron apendicitis, colecistitis, diverticulitis, perforación gástrica/duodenal, perforación del intestino, y otras causas de abscesos intraabdominales y peritonitis. La mayoría de los pacientes (75%) provenía de Europa del Este; 6,3% eran de Estados Unidos.

El criterio de valoración primario de eficacia fue la respuesta clínica, la cual se definió como la resolución completa o mejoría marcada de los signos y síntomas de la infección índice en la visita de prueba de curación (TOC, por sus siglas en inglés), la cual tuvo lugar 24 a 32 días después de la primera dosis del fármaco en estudio. La población primaria para el análisis de eficacia fue la población microbiológica de intención de tratamiento (MITT, por sus siglas en inglés), la cual incluyó a todos los pacientes que habían presentado al menos 1 patógeno intraabdominal basal independientemente de la susceptibilidad al fármaco en estudio. El criterio de valoración secundario clave de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la TOC en la población microbiológicamente evaluable (ME), la cual incluyó a todos los pacientes de la población MITT que cumplieron con el protocolo.

La población MITT constó de 806 pacientes; la mediana de edades fue de 52 años y 57,8% fueron hombres. El diagnóstico más frecuente fue perforación del apéndice o absceso en la zona próxima al apéndice, que se registró en 47% de los pacientes. El diagnóstico de peritonitis difusa basal se presentó en 34,2% de los pacientes.

ZERBAXA más metronidazol fue no inferior a meropenem en lo que respecta a las tasas de curación clínica en la visita TOC en la población MITT. Las tasas de curación clínica en la visita TOC se detallan en la Tabla 8 por población de pacientes. Las tasas de curación clínica en la visita TOC por patógeno en la población MITT se presentan en la Tabla 9.

IF-2020-41574668-APN-DGA#ANMAT