

# INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

## Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceftolozano /tazobactam (Zerbaxa®) en el tratamiento la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM)

IPT, 20/2022. V1

Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022<sup>†</sup>

### Introducción

La neumonía nosocomial o neumonía adquirida en el hospital (NAH) es un proceso inflamatorio pulmonar de origen infeccioso, ausente en el momento del ingreso hospitalario, y que se desarrolla tras más de 48 horas después de haber ingresado. Se denomina neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) al subgrupo de pacientes sometidos a ventilación mecánica durante al menos 48 horas, que desarrollan neumonía, que llega a representar más del 80% de las neumonías adquiridas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (1).

Tanto la NAH como la NAVM son muy relevantes clínicamente, no solo por su elevada morbi-mortalidad (especialmente las infecciones causadas por microorganismos multiresistentes), sino también por el impacto en la calidad de vida, el aumento del gasto y el elevado consumo de recursos sanitarios (1). El riesgo de mortalidad aumenta cuando la NAH es causada por bacterias multiresistentes (MDR por sus siglas en inglés) y en pacientes con bacteriemia concurrente. La tasa de mortalidad atribuible varía de 33% a 50% (2).

La patogénesis de la NAH es multifactorial, aunque el mecanismo más frecuente consiste en la microaspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe o el tracto gastrointestinal superior. El origen de los microorganismos causales de la colonización e infección puede ser exógeno (aerosoles infectados, nebulizadores contaminados, tubuladuras de ventiladores, equipos de anestesia, broncoscopios e indumentaria del personal sanitario) o endógeno cuando proviene de la microbiota bacteriana habitual del enfermo (primaria) o de la sustituida por organismos hospitalarios (secundaria: senos paranasales, tracto gastrointestinal, diseminación hematológica). Un mecanismo patogénico relevante en pacientes con tubo endotraqueal (TE) es la formación de biocapas bacterianas, compuesta por agregados bacterianos y una matriz de glicoproteínas, que aparece dentro del TE y dificulta la acción de los antibióticos y de las defensas del paciente. La NAVM coincide en su patogénesis con varios elementos: TE, probabilidad elevada de aspiración, comorbilidades y disminución de las defensas.

Los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en la NAH y NAVM son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

Tras la toma de muestras para los estudios microbiológicos se debe iniciar el tratamiento empírico lo antes posible y posteriormente desescalar en función de los resultados

microbiológicos. Para determinar la terapia empírica adecuada, además de la microbiología local de cada hospital y la gravedad del paciente, hay que tener en cuenta si existen factores de riesgo importantes para la presencia de MDR, tales como: tratamiento antibiótico intravenoso previo en los últimos 90 días, ingreso 5 días o más en los 90 días previos, frecuencia elevada de resistencias antibióticas en la comunidad o unidad hospitalaria, enfermedad inmunosupresora y/o tratamiento inmunosupresor u otros factores de riesgo para presentar NAH. Se consideran microorganismos gram-negativos MDR si son resistentes a tres o más familias de antibióticos, a los que normalmente son sensibles, y entre los que se incluye a betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas), carbapenems, aminoglucósidos y quinolonas. La tasa de patógenos resistentes en los datos microbiológicos locales es considerada alta cuando supera el 25%. La presencia de más de un 25% de infecciones por uno de estos patógenos MDR y de shock séptico son condicionantes de la estrategia de tratamiento empírico.

En pacientes con NAH/NAVM sin factores de riesgo para MDR, se debe dar cobertura antibiótica a patógenos que son generalmente de origen comunitario y con baja probabilidad de resistencias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia marcescens*). En este caso el tratamiento empírico sería un antibiótico en monoterapia con ceftriaxona, cefotaxima, levofloxacino, ertapenem o moxifloxacino (3).

En pacientes con factores de riesgo importantes para MDR (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* o *S. aureus* resistente a meticilina [SARM]), se aconseja elegir una terapia de amplio espectro con cobertura de estos microorganismos MDR (antibióticos con una sensibilidad > 90% para los patógenos más probables a nivel local, para garantizar la cobertura de la mayoría de microorganismos causales de este grupo de enfermos), así como el uso de combinación antibiótica con cobertura frente a *Pseudomonas* spp., con ceftazidima, cefepime, carbapenem o piperacilina/tazobactam, si el paciente tiene un alto riesgo de mortalidad y su situación clínica es grave (shock séptico). El uso de terapia empírica para el tratamiento del SAMR, linezolid o vancomicina, debe considerarse solamente si existe una alta tasa de incidencia de este patógeno en el hospital o en la unidad (> 25%) (1).

Una vez se tienen los resultados de los cultivos microbiológicos y si la situación clínica lo permite se aconseja desescalar. La duración del tratamiento antibiótico no debe exceder los 7 días en pacientes con buena respuesta clínica, pudiéndose extender en aquellos casos con mala respuesta inicial, desarrollo de complicaciones o etiología por microorganismos MDR. En estos últimos casos se recomienda individualizar la duración del tratamiento en función de la respuesta clínica y los biomarcadores (1).

Teniendo en cuenta el aumento de la prevalencia de los microorganismos gram-negativos multiresistentes, que incluyen *Enterobacterales* y *P. aeruginosa* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, es necesario disponer de nuevos antibióticos, como alternativa a los carbapenémicos, con mayor actividad frente a estos microorganismos que puedan ser útiles en el manejo terapéutico de estas infecciones.

Los betalactámicos se utilizan frecuentemente para controlar los tipos de infecciones anteriores cuando involucran a patógenos Gram-negativos. Aunque la resistencia al carbapenem se mantiene en niveles relativamente bajos, en una encuesta a expertos realizada en 37 países europeos en 2018, 20 de los 37 países notificaron propagación interinstitucional de enterobacterias productoras de carbapenemasas (ECP) dentro del país y 11 países notificaron un empeoramiento de la situación epidemiológica en comparación con

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 29 de julio de 2021.

2015. La carbapenemasa más diseminada en la UE es la KPC (carbapenemasa de *K. pneumoniae*) (4).

Recientemente, han ido apareciendo otras nuevas opciones terapéuticas para hacer frente a estos microorganismos en forma de combinaciones betalactámico asociado a inhibidor de betalactamasas como ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI), meropenem/vaborbactam (MERO/VABOR), ceftolozano/tazobactam (CEFTO/TAZO), imipenem/cilastatina/relebactam (IMI/REL) y cefiderocol, entre otros. Será necesario establecer cuál es el lugar en la clínica de cada uno de estos antibióticos en el tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos MDR.

### CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM (ZERBAXA®) (5)

CEFTO/TAZO ha sido autorizado para el tratamiento, en adultos, de las infecciones intraabdominales complicadas (IIAc), para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc), incluido el tratamiento de la pielonefritis aguda, y para neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM).

Se presenta como polvo para concentrado para solución para perfusión. Cada vial contiene 1 g de ceftolozano y 0,5 g de tazobactam como sustancias activas. La posología recomendada se indica en la tabla 1.

**Tabla 1: Dosis intravenosa de Zerbaxa según el tipo de infección en pacientes con aclaramiento de creatinina > 50 ml/min.**

Tipo de infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
IIAc*	1 g CEFTO/ 0,5 g TAZO	Cada 8 horas	1 hora	4-14 días
ITUc Pielonefritis aguda	1 g CEFTO/ 0,5 g TAZO	Cada 8 horas	1 hora	7 días
NAH, incluida NAVM**	2 g CEFTO/ 1 g TAZO	Cada 8 horas	1 hora	8-14 días

CEFTO=ceftolozano; TAZO= tazobactam

\*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.

### Farmacología

Ceftolozano es un antibiótico betalactámico que pertenece al grupo de las cefalosporinas.

### Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de ceftolozano es similar al de otros antibióticos betalactámicos. Ejerce su actividad bactericida uniéndose a 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 (6).

El espectro de actividad de ceftolozano incluye distintas bacterias gram-negativas como *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*. No se ha establecido la eficacia clínica frente a los

siguientes patógenos, aunque los estudios *in vitro* indican que podrían ser sensibles en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Klebsiella aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* y *Serratia liquefaciens*. Su espectro no incluye *Stenotrophomonas maltophilia* ni *Acinetobacter* spp. ni algunas bacterias exigentes en sus requerimientos nutricionales, y excepcionalmente algunos anaerobios. Los datos *in vitro* indican que no presenta actividad frente a estafilococos ni enterococos (5). Ceftolozano presenta buena actividad por sí solo frente a *P. aeruginosa*, siendo en la actualidad la cefalosporina con mayor actividad frente a este patógeno ya que es estable en presencia de betalactamasas AmpC y no se ve afectado por la pérdida de porinas de membrana externa (OprD) o por la presencia de bombas de expulsión activa (6).

Tazobactam es un betalactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas. No tiene actividad antibacteriana importante. Inhibe diversas betalactamasas de amplio espectro y de espectro extendido (BLEE), pero no inhibe carbapenemasas ni enzimas de tipo AmpC de *Enterobacterales*.

#### Sensibilidad

Los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el EUCAST (v.11) son los siguientes (Tabla 2):

**Tabla 2. Puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el EUCAST (v.11) (5).**

Microorganismos	Tipo de infección	Sensible	Resistente
Enterobacterales	IIAc* ITUc* Pielonefritis aguda* NAH, incluida NAVM**	≤ 2 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IIAc* ITUc* Pielonefritis aguda* NAH, incluida NAVM**	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	NAH, incluida NAVM**	≤ 0,5 mg/l	>0,5 mg/l

\*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.

### Farmacocinética (5, 6)

La C<sub>máx</sub> y el AUC de CEFTO/TAZO aumentan 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 CEFTO/TAZO tras múltiples perfusiones IV de 1 hora de 1 g/0,5 g de ceftolozano/tazobactam o 2 g/1 g de ceftolozano/tazobactam administradas cada 8 horas durante 10 días en adultos sanos con la función renal normal. La unión de ceftolozano y de tazobactam a las proteínas plasmáticas humanas es baja (aproximadamente del 16% a 21% y del 30%, respectivamente).

Las concentraciones de ceftolozano y tazobactam en el fluido de revestimiento epitelial de los pulmones (ELF), tras perfusiones intravenosas de 1 hora de 2 g/1 g de CEFTO/TAZO o ajustadas de acuerdo con la función renal, cada 8 horas en pacientes con ventilación mecánica (VM) y neumonía sospechosa o confirmada (N=22), fueron >8 microgramos/ml y >1 microgramo/ml, respectivamente, por encima del 100% del intervalo de administración. La relación del AUC medio (grado de penetración) de ceftolozano y tazobactam en el epitelio pulmonar respecto al

plasma fue aproximadamente del 50% y 62% respectivamente, y son similares en los sujetos sanos que recibieron dosis de 1g/0,5g de CEFTO/TAZO.

Ceftolozano se elimina mayoritariamente por vía renal como sustancia sin alterar. 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 y no depende de la dosis. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina estimado <50 ml/min), así como en pacientes en hemodiálisis para mantener exposiciones sistémicas similares a las observadas en pacientes con función renal normal (Tabla 3). Pacientes con aclaramiento renal elevado no precisan ajuste de dosis.

**Tabla 3. Pautas posológicas intravenosas recomendadas para Zerbaxa en pacientes con aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min (5).**

Aclaramiento de creatinina estimado (ml/min)*	IIAc, ITUc y pielonefritis	NAH, incluida NAVM
De 30 a 50	500 mg ceftolozano/250 mg tazobactam por vía intravenosa cada 8 horas	1g 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 mgceftolozano/150 mg tazobactama dministrada 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.

En cuanto a las posibles interacciones con otros medicamentos, no se esperan interacciones medicamentosas significativas entre CEFTO/TAZO y los sustratos, inhibidores e inductores de las enzimas del CYP P450 según los estudios *in vitro* e *in vivo*. Tazobactam es un sustrato de OAT1 y OAT3, los principios activos que inhiben OAT1 u OAT3 (p. ej., probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tazobactam (5).

### Eficacia

La eficacia de CEFTO/TAZO ha sido evaluada en tres estudios pivotaes de fase III: CXA-cUTI-10 (04-05) para ITUc, incluida

pielonefritis, CXA-cIAI-10 (08-09) en IIAc (ambos descritos previamente en el Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-Ceftolozano-Tazobactam/V1/23022016) y CXA-NP-11-04 (PN008) para neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM), la reciente indicación.

### Estudio CXA-NP-11-04 (PN008) (2)

Se trata de un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y de no inferioridad en el que se comparó la eficacia y seguridad del CEFTO/TAZO vs. meropenem en el tratamiento de la neumonía nosocomial, incluida la NAVM. Los pacientes se estratificaron por diagnóstico (NAH o NAVM) y por edad (≥65 o <65 años).

Como consecuencia de las diferentes recomendaciones en el seno de las asesorías científicas de las agencias reguladoras, el diseño de las variables y el análisis de los resultados presentados en el estudio publicado difieren con los presentados en el informe de evaluación, *European Assessment Report* (EPAR) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Para la evaluación de los resultados en FDA (*Food and Drug Administration*) se utilizan los criterios reflejados en la mencionada publicación, donde el objetivo principal del ensayo es la demostración de no inferioridad de CEFTO/TAZO vs. meropenem en sujetos adultos con neumonía nosocomial, en la variable de mortalidad por todas causas a día 28 en la población ITT, estableciendo un margen de no inferioridad de -10% con un IC al 95%. El objetivo secundario principal evaluado es la respuesta clínica en la población por intención de tratar (ITT) en la visita de curación, estableciendo un margen de no inferioridad de -12,5% con un IC 95%. Para la evaluación en este IPT, se consideran los criterios de análisis de los resultados presentados a la EMA y reflejados en el EPAR correspondiente. En este caso, el objetivo principal del estudio fue demostrar la no inferioridad de CEFTO/TAZO vs. meropenem en sujetos adultos con neumonía nosocomial, incluida la NAVM, basada en la diferencia en la respuesta clínica en la población por ITT en la visita de curación. El límite de no inferioridad se estableció en -12,5%, en línea con las guías de la EMA, con un intervalo de confianza del 97,5% (8, 9). El objetivo secundario principal fue la mortalidad por todas las causas a día 28 (Md28) en la población por ITT.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento intravenoso con CEFTO/TAZO 2 g/1 g cada 8 horas o meropenem 1g cada 8 horas, ambos infundidos en 60 minutos, durante un periodo de 8-14 días.

Los sujetos debían tener ≥18 años y cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- estar intubados y con ventilación mecánica (VM) en el momento de la aleatorización con diagnóstico de:
  - NAH en las 24 horas previas o 48 horas posteriores a la intubación e ingreso hospitalario de ≥48 horas o alta hospitalaria en los 7 días previos con al menos uno de los siguientes: inicio o empeoramiento de tos, disnea, taquipnea o frecuencia respiratoria >30 resp/min o hipoxemia.
  - NAVM con VM ≥48 horas y al menos uno de los siguientes: empeoramiento de PaO<sub>2</sub> o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> o hipoxemia.
- presencia de un infiltrado nuevo o progresivo sugestivo de neumonía bacteriana en radiografía de tórax (o tomografía computarizada) dentro de las 24 horas previas a la primera dosis del fármaco del estudio.

- presencia de secreciones traqueales purulentas y al menos otro criterio clínico de infección en las 24 horas previas a la primera dosis del fármaco del estudio: fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), hipotermia ( $\leq 35^{\circ}\text{C}$ ), leucocitosis  $\geq 10.000$  cls/mm<sup>3</sup>, leucopenia  $\leq 4.500$  cls/mm, neutrófilos inmaduros  $\geq 15\%$
- disponer de una tinción de gram y un cultivo cuantitativo de una muestra basal del tracto respiratorio inferior (obtenido por lavado broncoalveolar (BAL), miniBAL, cepillado o aspirado endotraqueal) en las 36 horas previas a la primera dosis del fármaco.

Se excluyeron del estudio, entre otros, pacientes con tratamiento antibiótico previo para gram-negativos, (duración de tratamiento  $>24$  horas en las 72 h previas a la primera dosis del estudio o 7 días en caso de carbapenems), pacientes con cultivo positivo para bacterias gram-positivas o antecedentes de resistencia a meropenem o CEFTO/TAZO. Se excluyeron pacientes con las siguientes patologías: neumonía adquirida en la comunidad (NAC) atípica, vírica o fúngica, neumonitis química, traqueobronquitis, fibrosis quística, cáncer de pulmón activo, absceso pulmonar, bronquiectasias, bronquitis crónica, tuberculosis, insuficiencia cardíaca congestiva NYHA-IV (*New York Heart Association*), cirróticos, grandes quemados o traumatismos torácicos. Además, pacientes con esperanza de vida de  $<72$  horas, pacientes con inmunosupresión activa, alergia o hipersensibilidad a betalactámicos, anemia, citopenias, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<15$  ml/min) o requerimiento de diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración, oliguria o evidencia de disfunción hepática.

La variable principal, respuesta clínica en la población ITT, se evaluó en la visita de curación (*test of cure*, TOC) a los 7-14 días tras finalización de tratamiento y se clasificó en: curación, fallo o indeterminada. La curación clínica se definió como resolución completa o mejoría significativa de los signos y síntomas específicos de la infección de forma que no fuera necesario más tratamiento antibiótico. La variable secundaria principal fue la Md28 por ITT. En las variables secundarias, se evaluó la respuesta clínica en la visita TOC en la población clínicamente evaluable (CE), respuesta clínica en la población con al menos un patógeno respiratorio aislado (mITT), y la respuesta microbiológica en la población con al menos un patógeno aislado (microbiológicamente evaluable, ME), entre otras.

### Resultados

En total se aleatorizaron (1:1) 726 pacientes (362 a CEFTO/TAZO y 364 a meropenem). 73,6% de los cuales finalizaron el tratamiento (72,7% con CEFTO/TAZO y 74,5% con meropenem).

Características basales:

#### Clínicas

Las características basales de la población estuvieron bien balanceadas: el 71% eran hombres, 82,8% de raza blanca y una edad media de  $60 \pm 16,9$  años.

Se incluyeron pacientes con diferentes factores de riesgo: la mayoría tenía una valoración clínica de la Infección Pulmonar (CPIS)  $\geq 8$ , porcentaje relativamente alto de edad avanzada (44%  $\geq 65$  años de los cuales más del 20%  $\geq 75$  años) y 71,5% fueron diagnosticados de NAVM. Entre los primeros 400 pacientes reclutados,  $>70\%$  tenían una puntuación APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) superior a 15 (y un valor medio de 17). Aunque en principio se requería una puntuación de entre 12 y 35, este criterio de inclusión se eliminó posteriormente y solo los datos basales están disponibles para los pacientes reclutados después de esta modificación. La duración media de

hospitalización o previa a la aleatorización fue de 10,4 días, y el 49,3% recibieron VM durante  $\geq 5$  días antes de la aleatorización. El 14,5% de pacientes tenían bacteriemia al inicio del estudio. Hubo un número total relativamente bajo de sujetos con insuficiencia renal moderada (8,4%) o grave (5,2%) y comorbilidades como EPOC (12%), diabetes (22%) e insuficiencia cardíaca congestiva (16%).

#### Microbiológicas

La incidencia y distribución de patógenos del tracto respiratorio inferior basales fue comparable en ambos brazos de estudio en las poblaciones mITT y ME. La mayoría de las infecciones fueron debidas a *K. pneumoniae* (aproximadamente 35%), *P. aeruginosa* (25%) y *E. coli* (18%). Un 63% de casos eran infecciones monomicrobianas y con al menos un patógeno válido al inicio del estudio. En el 98% de pacientes en la población mITT, se aisló un patógeno gram-negativo propio del tracto respiratorio inferior al inicio del estudio.

Ambos antibióticos mostraron actividad significativa contra la mayoría de los patógenos. En general, la distribución de CMI de CEFTO/TAZO y meropenem para los patógenos más comunes al inicio del estudio fueron similares en las poblaciones mITT y ME. En el brazo de CEFTO/TAZO, fueron sensibles al mismo el 96,9% de los aislados de *P. aeruginosa* y el 83,6% de *Enterobacterales*. El porcentaje de sensibilidad en el caso de enterobacterias productoras de BLEE fue del 62% (hasta el 49,5% de las cepas de *K. pneumoniae* BLEE mostraron resistencia basal a CEFTO/TAZO). En el brazo de meropenem, se observó que el 83,5% de las cepas de *P. aeruginosa* eran sensibles a meropenem, el 99,8% de las enterobacterias y el 100% de enterobacterias BLEE.

Los principales resultados de eficacia se exponen en la Tabla 4.

**Tabla 4. Resumen de la eficacia de CEFTO/TAZO en el estudio CXA-NP-11-04 (PN008).**

	CEFTO/TAZO	MEROPENEM	Diferencia (IC 97,5%)
<b>Variable principal</b>			
<b>Respuesta clínica en la visita de curación</b>			
<b>Curación</b>	197/362 (54,4%)	194/364 (53,3%)	1,1% (-7,20%; 9,31%)
<b>Fallo</b>	165/362 (45,6%)	170/364 (46,7%)	
<b>Variable secundaria</b>			
<b>Mortalidad por cualquier causa a Día28</b>	87/362 (24,0%)	92/364 (25,3%)	1,1% (-6,03%; 8,28%)

CEFTO=ceftolozano; TAZO= tazobactam.

Diferenciando según el tipo de infección, la respuesta clínica en pacientes con diagnóstico de NAVM fue similar en ambos grupos: 55,9% con CEFTO/TAZO vs. 57,0% con meropenem (diferencia -1,1%, IC -10,79, 8,55). En NAH ventilada la tasa de curación en el grupo de ceftolozano fue 50,5% vs. 44,4% (diferencia 6,1%, IC -9,31, 21,06). En cuanto a Md28, los resultados de CEFTO/TAZO vs. Meropenem para NAVM fueron 24,0% y 20,3% (diferencia -3,6%, IC -11,75, 4,55) y para NAH ventilada, 24,2% vs., 37,0% (diferencia 12,8%, IC -1,63, 26,37).

Los resultados de los análisis de sensibilidad fueron consistentes con los resultados alcanzados en el análisis primario y secundario para la población ITT. La estratificación por diagnóstico y por edad no impactaron en los resultados primarios demostrando robustez en el análisis primario.

Respecto a las otras variables secundarias, la curación clínica en la población CE fue similar en ambos brazos (63,8% en

CEFTO/TAZO vs. 64,7% en meropenem), superior a la población ITT. Sin embargo, se produjo un alto porcentaje de desviaciones de protocolo (30% de los pacientes en la población ITT), que impactó en aproximadamente el 40% de excluidos en esta población CE, pudiendo comprometer la robustez del estudio. Los resultados fueron similares para la población mITT y ME.

En la población mITT, el 73,1% de pacientes tratados con CEFTO/TAZO (vs. 68,0% con meropenem), consiguieron buena respuesta microbiológica. Estos datos fueron consistentes con la población ME. Para los patógenos aislados más comúnmente (es decir, *Enterobacteriales*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*), las tasas de respuesta clínica y microbiológica por patógeno en la población mITT fueron, en general, comparables entre ambos brazos de estudio. En el análisis por patógenos, la frecuencia de erradicación microbiológica de *P. aeruginosa* fue del 74,6% en el grupo de CEFTO/TAZO frente a 63,1% en el de meropenem (diferencia absoluta -4,51, 26,72).

Para *K. pneumoniae* BLEE, la frecuencia de erradicación microbiológica en población mITT fue de 62,3% en el brazo de CEFTO/TAZO vs. 73,1% en el brazo de meropenem. Se realizaron subanálisis para comparar la respuesta microbiológica a CEFTO/TAZO entre *K. pneumoniae* y la población mITT y se observó una respuesta clínica y mortalidad similares. También fue similar la respuesta clínica observada para *K. pneumoniae* BLEE en los grupos de CEFTO/TAZO y meropenem. El número de aislados (n=28) fue pequeño, lo que limita la interpretación de los resultados.

En la mayoría de los subgrupos estudiados, las tasas de curación o tasas de mortalidad no mostraron diferencias o fueron mínimamente diferentes.

### Seguridad

El perfil de seguridad de CEFTO/TAZO fue evaluado para las indicaciones de ITUc y IIAc, en estudios de fase 3 que incluyeron un total de 1.015 pacientes. En estos estudios, el perfil de seguridad fue comparable entre los tratamientos en cada una de las indicaciones y los eventos adversos que se comunicaron con mayor frecuencia en la rama de CEFTO/TAZO fueron náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, pirexia, dolor de cabeza, hipotensión, hipokaliemia y alteraciones de transaminasas (elevación de AST y ALT). La evaluación de seguridad para la indicación y dosis de NAH/NAVIM se basa en el estudio de fase III PN008 (P008MK7625A), en la población por ITT que al menos había recibido una dosis de fármaco. 361 pacientes fueron expuestos a CEFTO/TAZO. La duración de tratamiento comprendía entre 8 y 14 días, en el 63% de los sujetos para ambos grupos; y <8 días en el 20,7%.

Se observó un 85,9% de pacientes tratados con CEFTO/TAZO con eventos adversos (EA), comparable con el comparador activo, siendo en el 54% de los EA leve-moderados. La incidencia de EA graves fue ligeramente superior en el grupo de CEFTO/TAZO (42,1%) en comparación con el grupo de meropenem (35,9%); y la incidencia de EA resultantes en muerte fue similar en ambos grupos (28,6%), ninguna relacionada con el tratamiento farmacológico. Se observaron 5 casos de hemorragia cerebral en el grupo de CEFTO/TAZO, en 4 de ellos con historia de hemorragia intracraneal previa.

Los siguientes eventos adversos se comunicaron con mayor frecuencia (>5% de los sujetos) en el brazo de CEFTO/TAZO: anemia, úlcera de decúbito, infección del tracto urinario, diarrea y elevación de enzimas hepáticas. El aumento de enzimas hepáticas fue mayoritariamente de gravedad leve moderada y no relacionado con el fármaco.

La incidencia de EA relacionados con el tratamiento fue baja (10,5%) en el grupo de CEFTO/TAZO, siendo EA graves en 8 pacientes (2,2%), todos ellos se resolvieron al final del estudio. Estos EA fueron: bradicardia, diarrea por *Clostridioidees difficile*, fallo hepático, candidiasis sistémica, aumento de ALT, AST y GGT. La interrupción del tratamiento por EA grave de fallo hepático ocurrió en un solo sujeto con antecedentes médicos basales de insuficiencia hepática y no cumplió criterios de lesión hepática inducida por fármacos. Las interrupciones del tratamiento relacionadas con el fármaco fueron de baja incidencia y similares entre los 2 grupos de tratamiento (1,1 y 1,4%).

La incidencia de EA fue superior en pacientes > 65 años o con insuficiencia renal moderada o grave, comparable en ambos grupos de tratamiento.

No se han observado interacciones relevantes que impacten en la seguridad del fármaco.

En el momento de la autorización de la indicación en NAH/NAVIM, se presentó información adicional que incluía una revisión de los efectos adversos observados durante el periodo de postcomercialización, hasta junio de 2018. No se han identificado nuevos problemas de seguridad, siendo los EAs notificados consistentes, en general, con el perfil de seguridad conocido de CEFTO/TAZO. Se identificaron 1.517 EA, la mayoría correspondientes a las siguientes categorías, según MedDRA: 925 como lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (407 de estos casos se corresponden con “uso fuera de ficha técnica” y 279 con “uso en indicación no aprobada”, la mayoría para tratar infecciones del tracto respiratorio), 277 como trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y 80 eventos como infecciones e infestaciones. Los EAs más frecuentes en esta última categoría, fueron resistencia (n=25). Se notificaron 6 casos de diarrea grave asociada a *C. difficile*. En el análisis de los casos de resistencia reportados durante el periodo de comercialización, se observó que factores de riesgo para el desarrollo de resistencias como el uso de múltiples antimicrobianos de amplio espectro y dificultad para controlar el foco de la infección frecuentemente estaban presentes. Además, la información sobre la dosis que se empleó en el uso fuera de ficha, en muchos casos neumonía nosocomial, no siempre estaba documentada. El uso de la dosis autorizada para otras indicaciones en el momento, 1g/8h, pueden ser insuficiente y favorecer el desarrollo de resistencia.

En un análisis de la emergencia de resistencia a CEFTO/TAZO en los aislamientos de *P. aeruginosa* del estudio PN008 (10), no se observó emergencia de resistencia en ninguno de los 59 aislamientos basales de *P. aeruginosa* sensible del grupo de CEFTO/TAZO. Además, ninguno de las cepas que desarrolló resistencia a meropenem durante el estudio desarrolló co-resistencia a CEFTO/TAZO.

### DISCUSIÓN

En la actualidad, las infecciones causadas por enterobacterias y *P. aeruginosa* multirresistentes productoras de BLEE o de carbapenemasas, constituyen un grave problema de salud pública. Las opciones terapéuticas eficaces frente a estos patógenos son limitadas.

El mecanismo de acción de ceftolozano es similar al de otros antibióticos betalactámicos clásicos. El aspecto diferencial es que ceftolozano es estable en presencia de betalactamasas tipo AmpC producidas por *Pseudomonas* y no se ve afectado por la pérdida de porinas de membrana externa (OprD) o por la presencia de bombas de expulsión activa. Tazobactam complementa el espectro del

ceftolozano inhibiendo betalactamasas de amplio espectro y BLEE, pero no inhibe carbapenemasas ni enzimas de tipo AmpC. CEFTO/TAZO fue objeto de evaluación en un Informe de Posicionamiento Terapéutico previo (PT-CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM/V1/23022016) para las indicaciones de IIAc e ITUc. En este informe, se ha recogido la evidencia disponible para la indicación de NAH, incluida la NAVM, basada en el estudio PN008.

La dosis seleccionada para la indicación de NAH y NAVM es superior (2 g/1 g de CEFTO/TAZO) a la utilizada en IIAc e ITUc (1 g/0,5 g) y fue estudiada en el estudio PN008 (2), en el que se justificaba la relación de penetración al ELF y los ajustes de dosis necesarios en pacientes con insuficiencia renal.

El fármaco utilizado como comparador, meropenem, se considera apropiado, puesto que es ampliamente administrado en pacientes con NAH o NAVM con alto riesgo de infección por microorganismos gram-negativos MDR o con alto riesgo de mortalidad. Podría apuntarse que la eficacia de meropenem podría estar infravalorada en este ensayo, siendo otro esquema preferible, con dosis más elevadas, 2 g cada 8 horas, y en perfusión extendida de 3 h. De esta manera, estaría en línea con el incremento de dosis propuesto para CEFTO/TAZO, además de que podría haber beneficiado a algunos pacientes. No obstante, la elección de dosis estándares de meropenem se consideró adecuada para el diseño del estudio, de acuerdo con la pauta de tratamiento más habitual, y teniendo en cuenta que el 90% de los aislados eran sensibles. Además, los resultados fueron similares en la población global del estudio y en aquellos pacientes con un aclaramiento renal aumentado.

Los criterios de inclusión y exclusión van en línea con la guía CHMP (7). La población de pacientes incluida se considera representativa para la indicación estudiada. Sin embargo, se excluyeron algunas comorbilidades, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva NYHA-IV o pacientes con cierto grado de inmunodepresión, por lo que algunos de los pacientes más graves no están incluidos en el estudio. El criterio de inclusión inicial, puntuación en la escala APACHE comprendida entre 12-35, fue eliminado tras haber reclutado 400 pacientes. De acuerdo a esta modificación en el protocolo, se continuaba registrando la puntuación APACHE basal de los pacientes reclutados, pero el cambio en la misma no era, aparentemente, documentado. Generalmente, una alteración en los criterios de inclusión/exclusión una vez se ha reclutado un número significativo de pacientes, es una probable fuente de introducción de sesgos. En este caso, un análisis de sensibilidad realizado en el subgrupo de pacientes reclutados antes del cambio de protocolo, arrojó resultados similares con respecto a la población ITT, en las variables primaria y secundaria principales. Debido, probablemente, al menor tamaño de muestra en este subgrupo se observó una mayor variabilidad con un intervalo de confianza más amplio,

Los patógenos aislados al inicio reflejan el patrón de los patógenos más comúnmente aislados en NAH y el patrón de sensibilidad fue comparable. En cuanto a resistencias basales, cabe destacar que la sensibilidad a CEFTO/TAZO fue del 96,9% en *P. aeruginosa*, mientras que en enterobacterias productoras de BLEE la sensibilidad basal descendía al 62%.

En general, el estudio PN008 demostró la no inferioridad de CEFTO/TAZO vs. meropenem para la variable principal (respuesta clínica en la población ITT en la visita de curación) y también, para la variable secundaria (Md28 en la población por ITT).

Estos resultados fueron respaldados por los análisis de sensibilidad de los resultados de eficacia de las variables principales y por los resultados de la variable secundaria de respuesta clínica en la visita TOC en la población CE. En general, se demostró una

respuesta microbiológica favorable en ambos grupos de tratamiento en las poblaciones mITT y ME. Aunque el estudio carece de poder estadístico para demostrar no inferioridad, las tasas de respuesta clínica y microbiológica por patógeno, fueron numéricamente comparables, si bien, para *P. aeruginosa* se observó con CEFTO/TAZO, una frecuencia de erradicación microbiológica numéricamente superior en comparación a meropenem (74,6% vs. 63,1%). Respecto a las diferencias observadas en respuesta microbiológica para *K. pneumoniae* BLEE, la erradicación microbiológica fue numéricamente superior en el grupo de meropenem.

Respecto al ajuste de dosificación para alcanzar objetivos PK/PD, aún no se dispone de datos en relación a un aumento de dosis y administración en perfusión continua o extendida. Actualmente, está en marcha el ensayo CEFTOREA, un estudio PK/PD prospectivo aleatorizado en el se compara CEFTO/TAZO a dosis de 2 g cada 8 horas en perfusión extendida de 4 horas vs. la administración convencional de 1 h en pacientes con NAVM asociada a *P. aeruginosa* en UCI. Se estima que el estudio finalizará en 2023 (11). Alcanzar estos objetivos PK/PD será de especial interés en casos en los que se aislen microorganismos MDR, como *P. aeruginosa* con CMI  $\geq 4$  mg/l para CEFTO/TAZO, en los cuales la mayoría de los antibióticos disponibles comercialmente tienden a ser resistentes. *Pilmis B et al.* (12), muestran en su estudio de cohortes multicéntrico prospectivo, que los objetivos PK-PD (100%  $fT > 4$  CMI) se lograban en todos los pacientes cuando las CMI de CEFTO/TAZO frente a *P. aeruginosa* eran  $< 4$  mg/l, independientemente del modo de administración, pero cuando las CMI eran hasta 8 mg/l, los objetivos solo se conseguían administrando CEFTO/TAZO en infusión continua.

Por tanto, por su mecanismo de acción y los resultados del estudio PN008, CEFTO/TAZO ha demostrado ser una opción válida para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos MDR con una actividad antipseudomónica prometedora en el tratamiento de NAH/NAVM.

Respecto a otras opciones disponibles en el arsenal terapéutico, no existen comparaciones directas disponibles frente a otras combinaciones de betalactámico asociado a inhibidor de betalactamasa. CAZ/AVI, MERO/VABOR, e IMI/REL también están indicados en el tratamiento de NAH y NAVM con un espectro similar, aunque existen ciertos aspectos diferenciales frente a CEFTO/TAZO. Principalmente, CEFTO/TAZO ha demostrado buenos resultados frente a *P. aeruginosa*, infecciones en las que podría tener una ventaja terapéutica, además de permitir en algunos casos reducir el uso de carbapenémicos. Más recientemente, se ha autorizado el uso de cefiderocol para el tratamiento de infecciones por gramnegativos con opciones de tratamiento limitadas.

CAZ/AVI es una combinación de una cefalosporina de 3ª generación asociada a un inhibidor de betalactamasas no betalactámico activo frente a BLEE, AmpC, y carbapenemasas de clase A y algunas de clase D (como OXA-48). CAZ/AVI no es activo frente a *S. aureus*, *Enterococcus* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp ni microorganismos anaerobios (13). Recientemente han aparecido resistencias adquiridas a CAZ/AVI en *K. pneumoniae* debido al gen de resistencia blaKPC3, adquirido por plásmidos (14). A diferencia de CEFTO/TAZO o MERO/VABOR, CAZ/AVI será útil en aquellas infecciones causadas por microorganismos productores de betalactamasas tipo OXA-48 (15), MERO/VABOR se diferencia en su cobertura de los productores de carbapenemasa tipo KPC y CEFTO/TAZO en su perfil antipseudomónico. Recientemente, han ido apareciendo algunas publicaciones en relación a la sinergia que puede ofrecer la combinación CAZ/AVI + aztreonam frente a las metalobetalactamasas producidas por *K. pneumoniae* (16, 17).

MERO/VABOR es una combinación de un carbapenémico asociado al inhibidor de betalactamasas, vaborbactam, que inhibe betalactamasas tipo BLEE, enzimas de tipo AmpC y carbapenemasas de clase A. Está indicado en el tratamiento de ITUc, incluida pielonefritis, IIAC, NAH y NAVM, casos de bacteriemia asociada a las infecciones previas o infecciones debidas a gramnegativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (18).

IMI/REL es una combinación de un carbapenem, imipenem /cilastatina, y el inhibidor de betalactamasas relebactam. Relebactam es un inhibidor de betalactamasas no betalactámico sin actividad antibacteriana por sí mismo, activo frente a betalactamasas de tipo BLEE, AmpC y carbapenemasas de clase A. IMI/REL está indicado en el tratamiento de la NAH, NAVM, bacteriemia asociada a estas dos enfermedades, y en el tratamiento de infecciones por gramnegativos con opciones de tratamiento limitadas.

Cefiderocol es una cefalosporina siderófora. Además de introducirse en la bacteria por difusión pasiva a través de porinas, es capaz de unirse al hierro extracelular a través de su cadena siderófora, lo que permite su transporte activo al espacio periplásmico de las bacterias gramnegativas. Cefiderocol tiene actividad frente a carbapenemasas de clase A, B y D. Además, tiene una baja capacidad para inducir AmpC y es capaz de superar barreras bacterianas a la permeabilidad como la hiperproducción de bombas de flujo y la pérdida de porinas, mecanismos de resistencia frecuentemente encontrados en cepas resistentes de *P. aeruginosa*. Cefiderocol está indicado en el tratamiento de infecciones por gramnegativos con opciones de tratamiento limitadas.

#### Seguridad

En general, el perfil de seguridad de CEFTO/TAZO resultó similar a los comparadores en las 3 indicaciones estudiadas en los estudios de fase III a la dosis y duración de tratamiento ensayados, con una frecuencia de reacciones adversas ligeramente mayor para CEFTO/TAZO. La nueva indicación no aportó ninguna información de seguridad adicional. En experiencia poscomercialización, se notificaron casos de emergencia de resistencia al fármaco durante el tratamiento. Entre los posibles factores de riesgo, se encontraba la infradosificación, ya que en algunos casos se sabe que se empleó la posología indicada en IIAC e ITUc, de 1g/8h. La emergencia de resistencia en el estudio PN008 en *Enterobacterales* fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento, utilizando la dosis superior de 2g/8h elegida en función de los resultados de los ensayos de fase I y optimizada para el tratamiento de las infecciones pulmonares. En el análisis específico realizado en las cepas de *P. aeruginosa*, no se observó emergencia de resistencia en ningún caso en el grupo de CEFTO/TAZO.

La incidencia y tipo de reacciones adversas es consistente con las observadas para otras cefalosporinas y la mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. El perfil de seguridad observado en el ensayo es consistente con las reacciones adversas reflejadas en ficha técnica y con las notificadas en los informes postcomercialización, no habiéndose identificado nuevas señales asociadas al tratamiento de la NAH/NAVM. No obstante, teniendo en cuenta que la dosis recomendada es el doble con respecto a las indicaciones autorizadas con anterioridad, y que los datos de seguridad en esta indicación y con esta pauta posológica están limitados a los de un único estudio, se requiere un estrecho seguimiento postautorización para completar el perfil de seguridad.

#### CONCLUSIÓN

CEFTO/TAZO (2 g/1 g cada 8 h) administrado por vía intravenosa ha demostrado su eficacia, en un ensayo de no inferioridad, frente a meropenem en el tratamiento de la NAH y NAVM.

El perfil de seguridad de CEFTO/TAZO ha resultado aceptable y similar al de los comparadores en los diferentes ensayos clínicos, para la indicación de NAH y NAVM y para IIAC e ITUc.

Teniendo en cuenta las limitaciones de los ensayos clínicos mencionadas, de forma general, se considera que es preferible el uso de los antimicrobianos indicados habitualmente frente a este tipo de infecciones. No obstante, CEFTO/TAZO en NAH/NAVM es una alternativa de tratamiento

- en los casos en los que se demuestre una infección por ciertas bacterias multirresistentes, incluyendo cepas multirresistentes de *P. aeruginosa* donde podría aportar una ventaja terapéutica.
- en los casos en los que haya una sospecha clínica o una alta prevalencia local de infección por enterobacterias productoras de BLEEs, se considera que los carbapenems son la primera opción. Los datos disponibles, por el momento, son limitados para considerar CEFTO/TAZO una alternativa terapéutica a los carbapenems en las infecciones causadas por estos microorganismos.

La elección del tratamiento en estas situaciones será individualizada según antibiograma, datos de eficacia y riesgo de toxicidad en ese paciente concreto.

CEFTO/TAZO se considera una alternativa terapéutica en los casos que se disponga de *antibiograma*.

En este contexto, con la difusión y puesta en marcha de programas de optimización de uso de antibióticos, es recomendable que se consulte con un microbiólogo o con un especialista en enfermedades infecciosas, para que asistan en el manejo terapéutico de este tipo de infecciones tan complejo.

#### CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de ZERBAXA® (ceftolozano/tazobactam) para el tratamiento de neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM).*

*La elección entre ZERBAXA® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

#### REFERENCIAS

1. Torres A, Barderán J, Ceccato A, Martín-Loeches I, Ferrer M, Menéndez R, et al; Neumonía intrahospitalaria. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. Arch Bronconeumol. 2020; 56 (S1): 11-19.
2. EPAR de Zerbaxa®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zerbaxa-h-c-3772-ii-0020-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zerbaxa-h-c-3772-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf) Consultado en junio 2021.
3. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernández-Vandellos P, Hanberger H, et al; Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. ERJ open research. 2018; 4 (2): 00028-2018.
4. Rapid Risk Assessment, Carbapenem - resistant Enterobacteriaceae, European Center for Disease Prevention and Control, 2018. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA->

- [Enterobacteriaceae-Carbapenems-European-Union-countries.pdf](#)
5. Ficha Técnica Zerbaxa® disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product\\_Information/human/003772/WC500194595.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product_Information/human/003772/WC500194595.pdf)  
Consultado en junio 2021.
  6. Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi MS, Hershberger E, Krishna G. Population pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in healthy volunteers, subjects with varying degrees of renal function and patients with bacterial infections. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2015 Feb;55(2):230-239. DOI: 10.1002/jcph.395.
  7. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F et al; Ceftolozano/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*. 2014; 74(1):31-51.
  8. EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf)  
Consultado en junio 2021.
  9. EMA Addendum to guideline on the evaluation of medical products indicated for treatment of bacterial infections. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500153953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf)  
Consultado en junio 2021.
  10. Johnson MG, Bruno C, Castanheira M, Yu B, Huntington JA, Carmelitano P, et al. *IJAA*. 2021; 57(3): 106278.
  11. Comparison of Short Infusion Versus Prolonged Infusion of Ceftolozane-tazobactam Among Patients With Ventilator Associated-pneumonia to Pseudomonas Aeruginosa in Intensive Care Units (CEFTOREA). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03581370>.  
Consultado en Febrero 2020.
  12. Pilmis B, Petitjean G, Lesprit P, Lafaurie M, El Helali N, Le Monnier A;. Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with Pseudomonas aeruginosa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(8):1457-146.
  13. Ficha Técnica de Zavicefta, disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?registro=1161109001>.  
Consultado en junio 2021.
  14. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, et al; Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne blaKPC-3 mutations during treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2017; 61(3):02097-16.
  15. EPAR de Zavicefta®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004027/human\\_med\\_001993.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004027/human_med_001993.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).  
Consultado en Enero 2020.
  16. Wenzler E, Deraedt MF, Harrington AT, Danizger LH. Synergistic activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against serine and metallo-β-lactamase-producing gram-negative pathogens. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 2017; 88 (4): 352-354.
  17. Davido, B., Fellous, L., Lawrence, C., Maxime, V., Rottman, M., & Dinh, A. Ceftazidime-avibactam and aztreonam, an interesting strategy to overcome β-lactam resistance conferred by metallo-β-lactamases in Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2017; 61(9):01008-17.
  18. EPAR de Vabomere. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabomere-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabomere-epar-public-assessment-report_en.pdf)  
Consultado en junio 2021.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Nodo de la red REvalMed: Nodo de Antiinfecciosos**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de patología digestiva, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.