

EPIDEMIOLOGIA NAS UTIs BRASILEIRAS

 **ZERBAXA**
sulfato de ceftolozana +
tazobactam sódico

 **MSD**

Principais patógenos causadores de infecções nas UTIs do Brasil

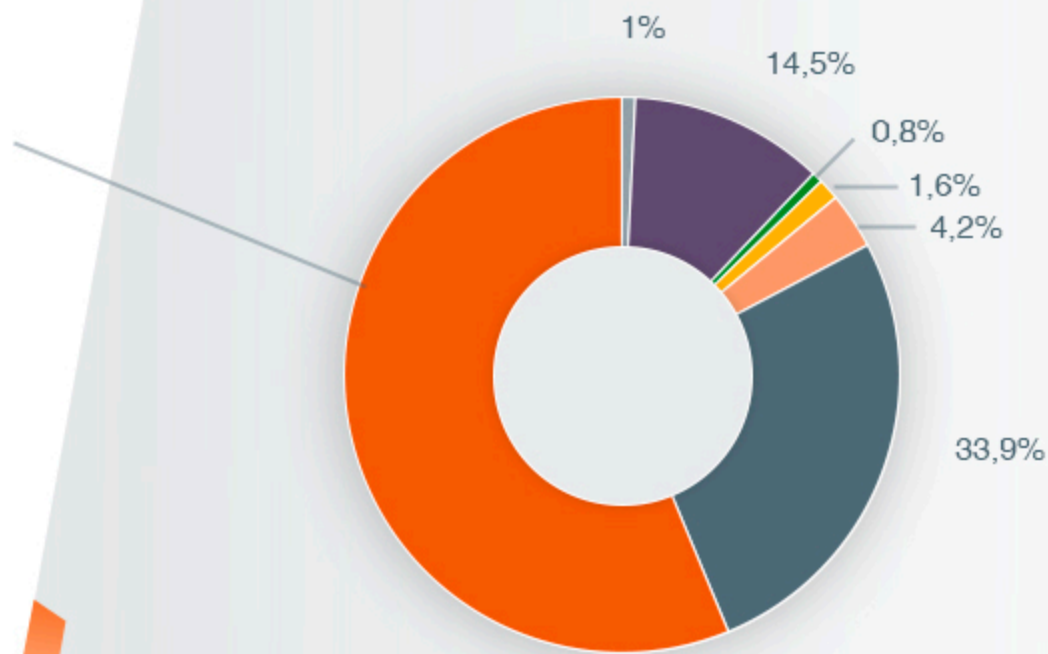
Estudo internacional EPIC Study, sobre prevalência e resultados de infecções em UTIs - subanálise Brasil



72%

Das infecções nas UTIs do Brasil são causadas por bactérias **Gram-negativas**

Etiologia microbiológica das infecções



Adaptado de: Silva E et al.

● Gram- ● Gram+ ● Anaeróbicos ● Fungos ● Vírus ● Parasitas ● Outros

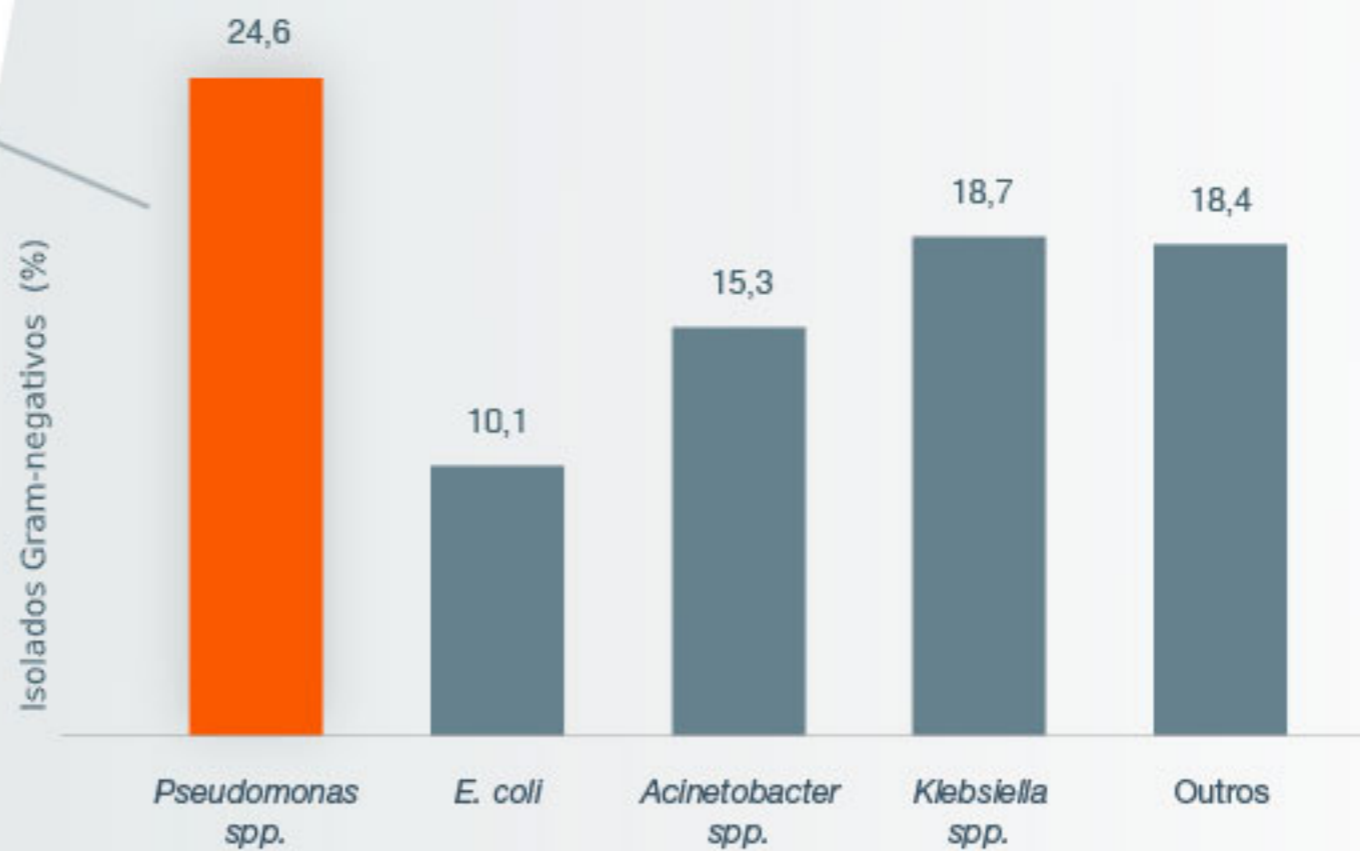


Dentre essas bactérias,

24,6%

são *Pseudomonas aeruginosa*.

Principais Gram-negativos



Adaptado de: Silva E et al.

Principais bactérias difíceis de tratar atualmente



As *Pseudomonas aeruginosas* compõem o acrônimo **ESCAPE**, que abrange as bactérias **mais difíceis de tratar**.

E *Enterococcus faecium*: **VRE**
VRE: *vancomycin-resistant enterococci*
(enterococos resistentes à vancomicina)

S *Staphylococcus aureus*: **MRSA**
MRSA: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*
(*S. aureus* resistentes à meticilina)

C *Clostridium difficile*
>> Em crescente virulência

A *Acinetobacter baumannii*

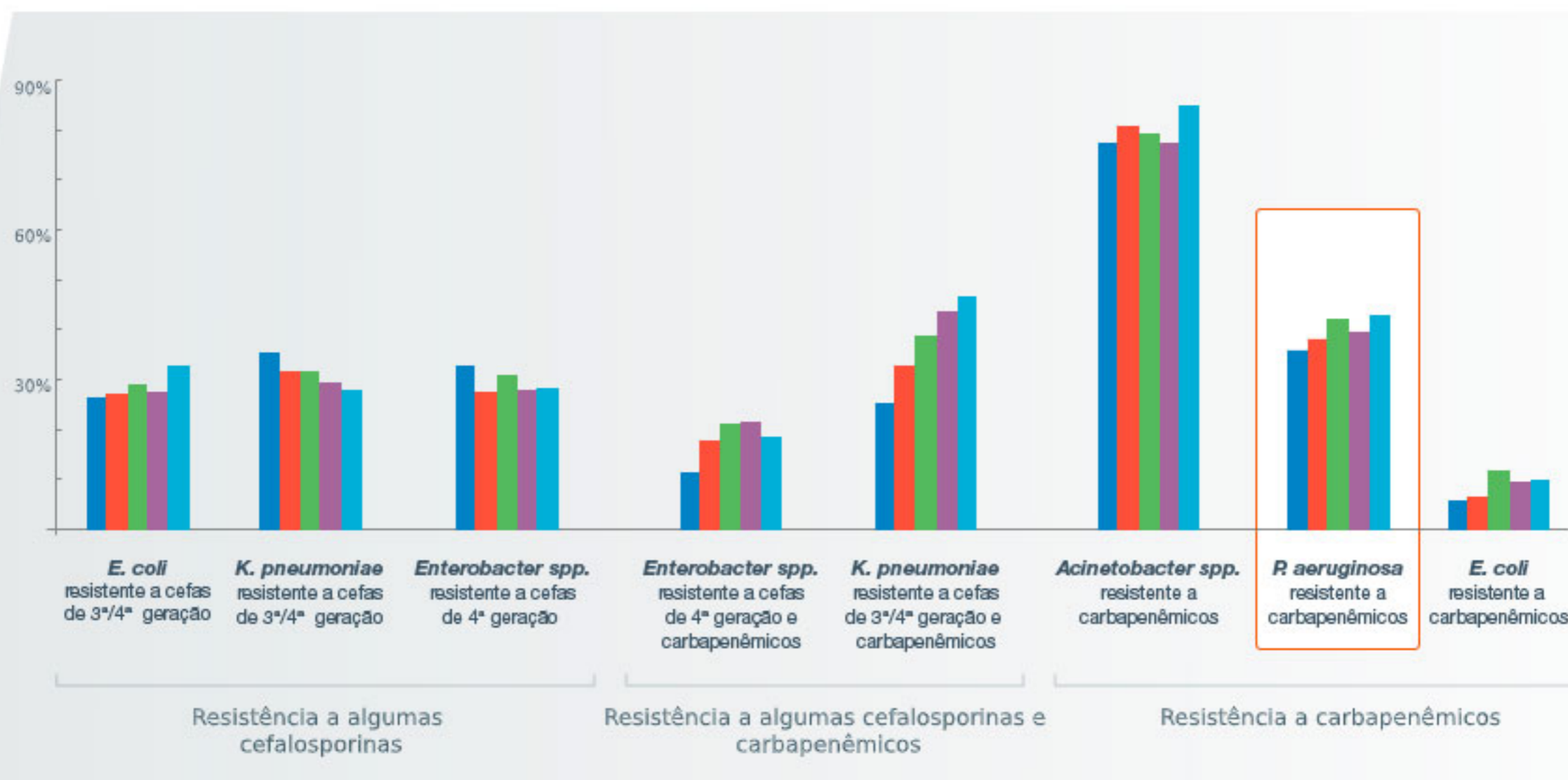
P *Pseudomonas aeruginosa*

E *Enterobacteriaceae*
>> Inclui *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *E. coli* e *Proteus spp.*



Resistência dos BGNs aos antimicrobianos em casos de infecção primária da corrente sanguínea em UTIs no Brasil

● 2012 ● 2013 ● 2014 ● 2015 ● 2016



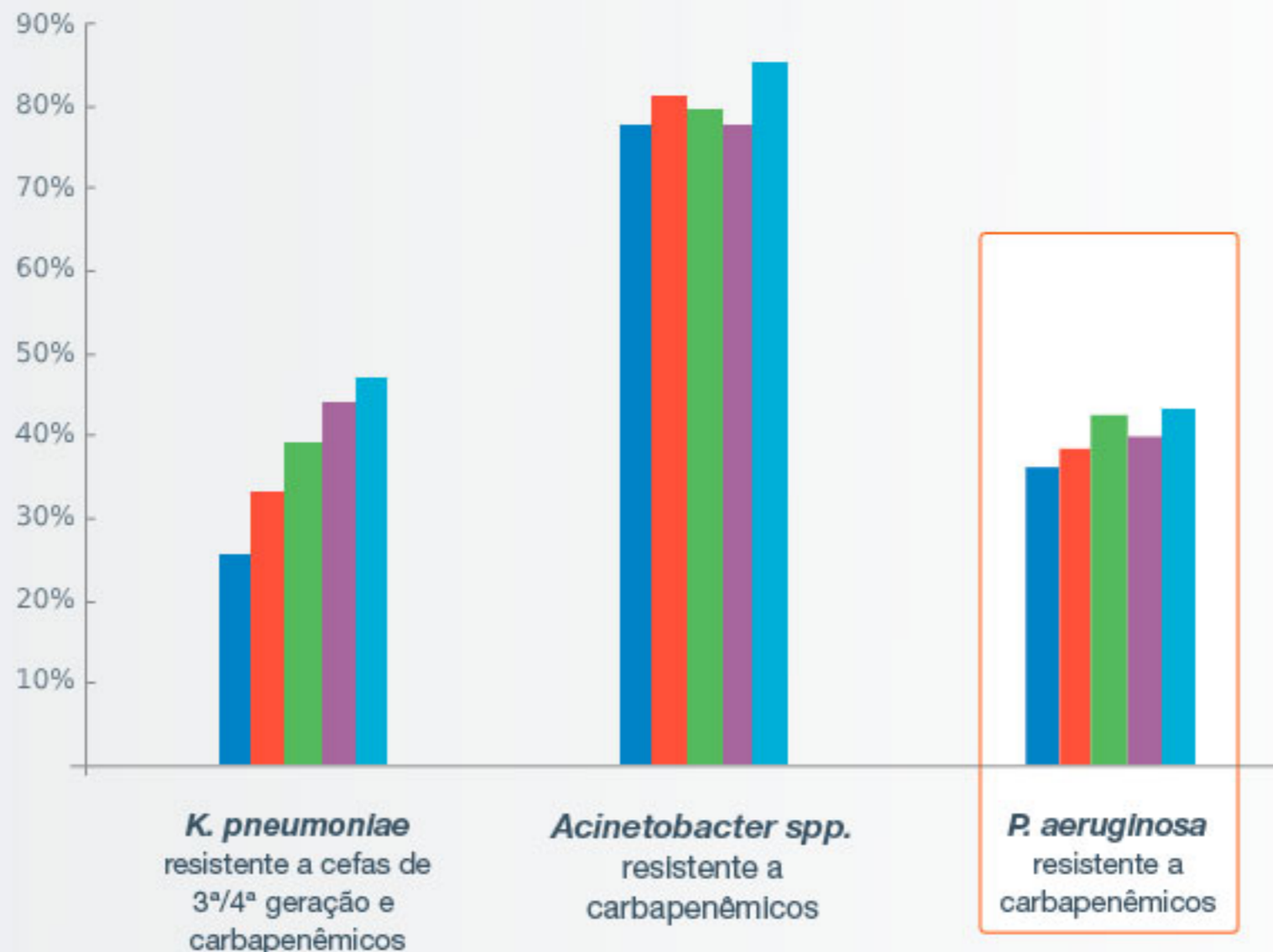
Adaptado de: ANVISA.

Resistência bacteriana a carbapenêmicos nas UTIs brasileiras

• 2012 • 2013 • 2014 • 2015 • 2016

+40%

das cepas de *Pseudomonas* são resistentes aos carbapenêmicos na UTI adulto. Em 2016, a resistência de *P. aeruginosa* só foi inferior às de *Acinetobacter* e *K. pneumoniae*.¹



Adaptado de: ANVISA e Governo do Distrito Federal.^{1,2}

No Brasil e na América Latina como um todo, a **resistência** de ***P. aeruginosa*** aos **carbapenêmicos** vem **aumentando**

Dados clínicos publicados de 1/1/2002 a 29/4/2013

Prevalência da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* a imipeném e meropeném

	México ^a	República Dominicana ^{b,c}	Venezuela ^b	Brasil^a	Argentina ^{b,c}	Chile ^{a,d}	Peru ^{b,c}	Nicarágua ^{b,c}
Imipeném	18–29%	8%	33%	37–57%	33%	32–40%	66%	32%
Meropeném	13–20%	8%	NA	36–52%	37%	30–33%	57%	40%

Adaptado de: Labarca JA et al.

a. Faixa de taxas de resistência ao imipeném e ao meropeném relatadas em estudos de vigilância e coorte.

b. Prevalência da resistência ao imipeném entre os isolados nosocomiais de *P. aeruginosa* relatados no estudo de vigilância da Organização Pan-Americana da Saúde de 2010.

c. Prevalência de resistência ao meropeném entre os isolados nosocomiais de *P. aeruginosa* relatados no estudo de vigilância da Organização Pan-Americana da Saúde de 2010.

d. A taxa de susceptibilidade reduzida (taxa de suscetibilidade inversa) é apresentada porque os dados de resistência não estavam disponíveis.

Referência: Labarca JA, Salles MJ, Seas C et al. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(2):276–292.



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 carbapenêns). **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, descontinuar o medicamento e instituir a terapia adequada. Houve relatos de diarreia associada a *Clostridium difficile* (DACD) 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 mutagenese 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 paraltico; **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.**

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 carbapenêns). 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

Copyright © 2020 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA. Todos os direitos reservados.

CONECTA MSD

0800-0122232
online@merck.com
med.com.br



BR-ZER-00117 PRODUZIDO EM JULHO/2020
VÁLIDO POR 2 ANOS