



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5 8 8 9**

BUENOS AIRES, **30 AGO 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011888-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTELLAS PHARMA US INC. representada en la Argentina por GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NOVACEF / CEFIXIMA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - 400mg; y POLVO PARA PREPARAR SUSPENSION ORAL - 100mg/5ml, autorizado por el Certificado N° 38.882.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 63 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

5



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5889**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 27 a 59, desglosando de fojas 27 a 37 para la Especialidad Medicinal denominada NOVACEF / CEFIXIMA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - 400mg y POLVO PARA PREPARAR SUSPENSIÓN ORAL - 100mg/5ml, propiedad de la firma ASTELLAS PHARMA US INC. representada en la Argentina por GADOR S.A., anulando los anteriores.

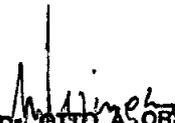
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.882 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-011888-11-1.

DISPOSICIÓN Nº

5889


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

W)

588



Proyecto de prospecto interior de envase

NOVACEF®

CEFIXIMA

Comprimidos recubiertos - Polvo para preparar suspensión oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Cefixima400,00 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Fosfato bicálcico, Dióxido de silicio coloidal, Propilenglicol, Talcoc.s.

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene:

Cefixima100,00 mg

Excipientes: Goma xántica o xantana, Benzoato de sodio, Sabor frutilla, Azúcar, Dióxido de silicio coloidalc.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico cefalosporínico de tercera generación, activo por vía oral contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos susceptibles.

INDICACIONES

Otitis media causada por *Haemophilus influenzae* (cepas betalactamasas positivas y negativas), *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (muchas de las cuales son betalactamasas positivas) y *S. pyogenes*.

47

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENTACCH
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

3

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
D. DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

5889



Faringitis y amigdalitis causadas por *S. pyogenes*. La cefixima es efectiva en erradicar el *S. pyogenes* de la nasofaringe, aunque la droga de elección para la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina.

Bronquitis aguda y exacerbaciones de bronquitis crónica causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (cepas betalactamasas positivas y negativas).

Infecciones no complicadas del tracto urinario: cistitis, cistouretritis, pielonefritis producidas por *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*.

Gonorrea no complicada (cervical/uretral) causadas por *Neisseria gonorrhoeae* (cepas productoras o no de penicilinas).

Es posible iniciar el tratamiento antes de conocer los estudios para evaluar la susceptibilidad de la cefixima a los organismos causales, pero siempre luego de obtener las muestras correspondientes. Posteriormente, si fuese necesario, se realizarán los ajustes correspondientes.

ACCION FARMACOLOGICA

La cefixima es una cefalosporina oral de tercera generación, altamente estable frente a las betalactamasas, cuya acción bactericida resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana.

NOVACEF® ha demostrado su actividad *in vitro* y en infecciones clínicas por los siguientes microorganismos:

Organismos Gram positivos

Streptococcus pneumoniae. *Streptococcus pyogenes*.

Organismos Gram negativos

Haemophilus influenzae (cepas betalactamasas positivas y negativas). *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (muchas de las cuales son betalactamasas positivas). *Escherichia coli*. *Proteus mirabilis*. *Neisseria gonorrhoeae* (incluyendo cepas productoras o no de penicilinas). *Klebsiella Sp*. *Enterobacter Sp*

M

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

↳

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

NOVACEF® ha demostrado actividad *in vitro* sin establecer la eficacia clínica sobre la mayoría de las cepas de los siguientes organismos:

Organismos Gram positivos

Streptococcus agalactiae.

Organismos Gram negativos

Haemophilus parainfluenzae (cepas betalactamasas positivas y negativas). *Proteus vulgaris*. *Pasteurella multocida*. *Providencia species*. *Salmonella species*. *Shigella species*. *Citrobacter amalonaticus*. *Citrobacter diversus*. *Serratia marcescens*.

La mayoría de las cepas de enterococo (*Streptococcus faecalis*, Estreptococos del grupo D) y Estafilococos (incluyendo cepas coagulasa positivas y negativas, y cepas meticilino resistentes) son resistentes a Cefixime. Además la mayoría de las cepas de *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* y *Clostridium* son resistentes a cefixime.

FARMACOCINETICA

Después de su administración oral, se absorbe el 40 a 50% de la dosis, sin estar afectado por los alimentos. Con una dosis de 200 mg, se producen concentraciones pico de 2 mcg/ml (entre 1 y 4 mcg/ml) y de 3,7 mcg/ml (entre 1,3 y 7,7 mcg/ml) con una dosis de 400 mg. El tiempo de absorción máxima se prolonga aproximadamente 0,8 horas cuando la dosis se administra con las comidas. La biodisponibilidad oral absoluta está en el rango del 22-54%.

La suspensión oral produce concentraciones pico promedio un 25 a 50% más altas que las de las tabletas, diferencia a considerar cuando se sustituye la administración de la suspensión por la de las tabletas.

Las concentraciones pico séricas se producen 2 a 6 horas después de la dosis oral de comprimidos de 200 y 400 mg ó de 400 mg de suspensión de cefixima. La concentración

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENTAGE
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NDEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAY. Nº 9957



sérica pico ocurre 2 a 5 horas después de la administración de 200 mg de la suspensión oral.

El 50% de la dosis absorbida es excretada sin cambios en la orina de 24 horas, mientras otro 10% de la dosis es excretado en la bilis. No se han obtenido metabolitos en la sangre o en la orina. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 65%, principalmente a la albúmina. La vida media de eliminación es dosis-independiente y varía entre 3 y 4 horas. En pacientes con compromiso moderado de la función renal (clearance de creatinina de 20 a 40 ml/min) puede llegar a 6,4 horas y en casos severos (clearance de creatinina de 5 a 20 ml/min) puede prolongarse hasta 11,5 horas.

La eliminación de la cefixima no es significativa ni por hemodiálisis o por diálisis peritoneal. No hay datos disponibles sobre la secreción de cefixime en la leche materna. La C_{max} y AUC de cefixime en ancianos sanos es sensiblemente más alta que en voluntarios jóvenes, por lo que se les puede administrar la misma dosis que en la población general.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Posología en adultos

La dosis habitual recomendada de NOVACEF® en adultos es de 400 mg diarios, en una sola toma. Si se prefiere, la dosis diaria puede ser dividida en dos tomas. La duración habitual de tratamiento es de 7 días, aunque puede continuarse hasta los 14 días si se requiere.

Para el tratamiento de las infecciones gonocócicas cervicales y uretrales, se recomienda una dosis oral única de 400 mg.

Posología en niños

La dosis habitual recomendada de NOVACEF® en niños es de 8 mg/kg/día de la suspensión, administrados como una dosis diaria o dividida en dos dosis de 4 mg/kg cada 12 horas. Como guía práctica se sugiere la siguiente dosis de suspensión oral:

GADORS A.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADORS A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957



- 6 meses hasta 1 año de edad: 3.75 ml/día
- 1 a 4 años de edad: 5ml/día
- 5 a 10 años de edad: 10 ml/día

En niños mayores de 10 años o con más de 50 kg de peso corporal, se recomienda la dosis de adultos.

En la otitis media aguda se debe administrar la suspensión oral, dado que ésta logra concentraciones séricas máximas superiores que la misma dosis administrada en comprimidos.

No existe suficiente experiencia en niños menores de 6 meses de edad.

En el tratamiento de las infecciones por *S. pyogenes*, el tratamiento debe tener una duración de 10 días.

Posología en ancianos

Generalmente no requiere ajustes de dosis.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

NOVACEF® puede administrarse en pacientes que presenten alteración de la función renal. Los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con clearance de creatinina menores de 60 ml/min. A los pacientes con depuraciones entre 21 y 60 ml/min o en hemodiálisis se deben administrar dosis de 300 mg/día, mientras que a los pacientes con depuraciones menores de 20 ml/min o en diálisis peritoneal ambulatoria continua, se deben administrar dosis de 200 mg/día.

Instrucciones para la reconstitución de la suspensión oral

Agregar agua al envase hasta la marca indicada en el mismo y agitar vigorosamente. Completar nuevamente hasta la marca y volver a agitar. Agitar bien antes de administrar. Conservar la suspensión reconstituida a temperatura ambiente. Desechar la porción no utilizada luego de dos semanas.

CONTRAINDICACIONES

6

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIACE
 APODERADO
 D.N. 1. 4.094.086

⚡

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. Nº 9957

5889



Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto y a cefalosporinas

ADVERTENCIAS

Debe tenerse precaución en pacientes sensibles a las penicilinas debido a la posibilidad de alergia cruzada entre penicilinas y cefalosporinas.

Fueron reportados casos de colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos de amplio espectro, incluida la cefixima, razón por la cual se debe tener presente su diagnóstico en aquellos pacientes que presenten diarreas en asociación temporal con agentes antibacterianos. Los casos leves suelen responder a la discontinuación del tratamiento, mientras los moderados a severos pueden requerir tratamiento hidroelectrolítico, suplementos proteicos y antibióticos contra el *Clostridium difficile*.

PRECAUCIONES

Generales

El uso prolongado de cefixima puede resultar en el desarrollo de organismos resistentes.

Los pacientes con compromiso renal requieren menores dosis que las habituales. Los pacientes en diálisis deben ser monitoreados.

Administrar con precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal en especial los que presenten colitis.

Interacciones farmacológicas

Hasta el momento, no se informaron interacciones farmacológicas significativas.

Al igual que con otras cefalosporinas, se han reportado incrementos en el tiempo de protrombina. Tener precaución en los pacientes que reciban terapia anticoagulante.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Con los métodos de Fehling, Benedict o tabletas de Clinitest, pueden aparecer falsos positivos. Ello no se observa con los métodos enzimáticos.

GADORS A.
Adelmo F. Abeniac
ADELMO F. ABENIAC
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADORS A.
Noem Greco
OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



Pueden producirse pruebas de Coombs directas falsas positivas y debe considerarse la posibilidad del resultado debido al uso de la droga.

Carcinogénesis - Mutagénesis - Teratogénesis

No se registraron carcinogenicidad ni mutagenicidad en los estudios con cefixima, tampoco daños sobre la fertilidad o los fetos.

Embarazo

No se dispone de estudios de seguridad en humanos y, aunque no se comprobara su actividad teratogénica en animales, el uso de cefixima durante el embarazo debe utilizarse sólo en caso que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para la madre y el feto.

Parto y alumbramiento

No se dispone de estudios específicos.

Lactancia

Se desconoce si cefixima es eliminada en la leche materna humana y debe considerarse la interrupción de la lactancia durante el uso de la droga.

Uso en la población pediátrica

No se precisó la seguridad y efectividad de cefixima en niños menores de 6 meses. La aparición de diarreas y heces blandas en los niños que reciben la suspensión es comparable a la registrada en adultos recibiendo tabletas.

REACCIONES ADVERSAS

En general, las reacciones adversas registradas en los pacientes tratados con NOVACEF® han sido leves y transitorias y tienden a la resolución sin necesidad de la interrupción del tratamiento.

Gastrointestinales. *Frecuentes:* diarreas, heces blandas (asociadas comúnmente con altas dosis). *Ocasionales:* dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos, flatulencia.

GADOP S.A.
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOP S.A.
OLGANOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9857



Raras: se informaron casos excepcionales de colitis pseudomembranosa, algunos de cuales requirieron internación.

Hipersensibilidad. *Raras:* rash cutáneo, urticaria, fiebre, prurito, artralgia que desaparecen suspendiendo la medicación. Excepcionalmente eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones enfermedad del suero y angioedema.

Renales. *Raras:* elevaciones transitorias de los niveles de BUN y creatinina.

Sistema nervioso central. *Raras:* cefaleas y mareos.

Hemolinfáticas. *Raras:* trombocitosis, trombocitopenia, leucopenia y eosinofilia transitorias, prolongaciones en el tiempo de protrombina, neutropenia y agranulocitosis. Estas reacciones fueron reversibles.

Reacciones adversas clínicamente significativas. Hepáticas. *Raras:* alteración transitoria de la función hepática (incidencia < 0,1%), aumentos transitorios de TGP, TGO, fosfatasa alcalina, ictericia (incidencia < 0,1%). Debe realizarse una cuidadosa observación. Si se presenta cualquiera de estas alteraciones, discontinuar el tratamiento y tomar las medidas que sean necesarias.

Otras reacciones adversas. *Raras:* prurito genital, vaginitis, candidiasis.

Anormalidades en pruebas de laboratorio. *Raras:* prueba de Coombs directa positiva, elevaciones de la bilirrubina, elevaciones de LDH, pancitopenia.

SOBREDOSIFICACION

No existen antídotos específicos para la cefixima. Las reacciones adversas vistas en niveles superiores a 2 gramos de cefixime, no difieren del perfil visto en pacientes tratados a las dosis habituales.

Luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta, de la cantidad de droga ingerida y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado,

49

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Signature]

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

5889



purgante salino (45 a 60 min. luego del carbón activado) o aquellos procedimientos terapéuticos que considere necesarios.

No se remueven cantidades significativas de cefixima por hemodiálisis ni por diálisis peritoneal.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Buenos Aires: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional Alejandro Posadas - Haedo (Provincia de Buenos Aires): (011) 4654-6648/4658-7777. "

PRESENTACIONES

NOVACEF® comprimidos recubiertos: envases con 4 y 8 comprimidos recubiertos.

NOVACEF® polvo para preparar suspensión oral: envases con polvo para reconstituir 30 y 60 ml y dosificador graduado.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

NOVACEF® debe ser conservado en lugar seco, entre 15 y 30°C.

4

GADOR S.A.
Adelmo F. Abeniace
ADELMO F. ABENIACE
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

3



La suspensión oral una vez reconstituida puede ser conservada a temperatura ambiente.

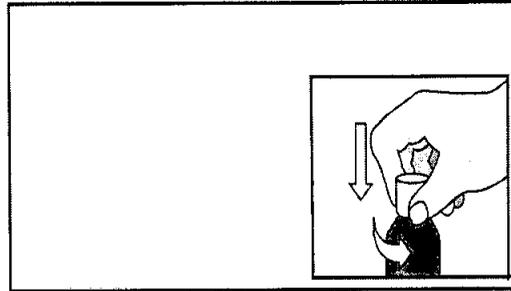
Desechar la porción no utilizada luego de dos semanas.

TAPA DE SEGURIDAD

La presentación pediátrica de NOVACEF® conteniendo polvo para preparar suspensión oral, cuenta con una nueva tapa de seguridad que impide la ingestión accidental de su contenido, manteniéndolo a resguardo de los niños.

INSTRUCCIONES PARA SU USO

1. Para abrir el frasco, presione la tapa y al mismo tiempo haga girar la tapa en el sentido inverso a las agujas del reloj.



2. Para cerrar el frasco coloque la tapa de nuevo en posición y hágala girar en el

sentido de las agujas del reloj hasta hacer el tope.

3. El envase quedará cerrado manteniendo su contenido a resguardo de los niños, cuando al girar la tapa sin presionarla no se pueda extraer la misma.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



GADOR S.A.
astellas
ADELMO F. ABENIACAN
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
M.P. Nº 5357

5889



Elaborado bajo licencia de Astellas Pharma US Inc, por GADOR S.A.

GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.882

G00078100-13

M

GADOR S.A.
Adelmo
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

S