



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5085

BUENOS AIRES, 27 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010831-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para el producto CEDAX / CEFTIBUTEN, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 200 mg; 400 mg; GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL, 90 mg/5 ml; 180 mg/5 ml, autorizado por el Certificado N° 42.068.

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 136 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.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MARCELO BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5085**

Por ello:

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

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 80 a 121, y de rótulos de fojas 123 a 134, desglosando de fojas 80 a 93 y 123 a 126, para la Especialidad Medicinal denominada CEDAX / CEFTIBUTEN, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 200 mg; 400 mg; GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL, 90 mg/5 ml; 180 mg/5 ml, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.068 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010831-12-9

DISPOSICIÓN Nº

nc

**5085**

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

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO**

**CEDAX®**

**CEFTIBUTEN**

**CÁPSULAS**

**200 mg y 400 mg**

**GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL**

**90mg / 5ml y 180mg / 5ml**

**INDUSTRIA ITALIANA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**FÓRMULA:**

**CEDAX 200 mg CAPSULAS:**

Cada Cápsula contiene:

CEFTIBUTEN (Como Dihidrato).....	200 mg
Celulosa microcristalina.....	30 mg
Almidón Glicolato Sódico.....	67 mg
Estearato de Magnesio.....	3 mg

**CEDAX 400 mg CÁPSULAS**

Cada Cápsula contiene:

CEFTIBUTEN (Como Dihidrato).....	400 mg
Celulosa microcristalina.....	60 mg
Almidón Glicolato Sódico.....	134 mg
Estearato de Magnesio.....	6 mg

*JM*  
**Schering Plough S.A.**  
**Jose Nerone**  
**Apoderado**

*Virginia Mazzobre*  
**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
**Virginia Mazzobre**  
**Co-Directora Técnica**  
**Matrícula Profesional N° 15.574**

5085

Restricted  
Confidential  
Limited access



Agencia Sanitaria de Alemania - Agosto 2011

### **CEDAX 90 mg/5ml GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL**

Cada gramo de granulado contiene:

CEFTIBUTEN (Como Dihidrato).....	72.0 mg
Polisorbato 80.....	0.4 mg
Simeticona .....	0.8 mg
Goma Xanthan.....	16.0 mg
Dióxido de Silicio.....	10.0 mg
Dióxido de Titanio.....	18.0 mg
Benzoato de Sodio.....	4.0 mg
Sabor Cereza.....	3.66 mg
Azúcar c.s.p. ....	1.00 g

### **CEDAX 180 mg/5ml GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL**

Cada gramo de granulado contiene:

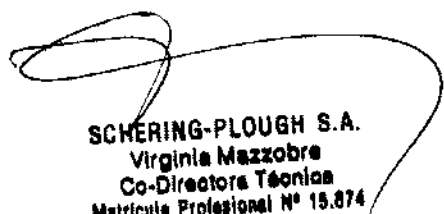
CEFTIBUTEN (Como Dihidrato).....	144.0 mg
Polisorbato 80.....	0.4 mg
Simeticona .....	0.8 mg
Goma Xanthan.....	16.0 mg
Dióxido de Silicio.....	10.0 mg
Dióxido de Titanio.....	18.0 mg
Benzoato de Sodio.....	4.0 mg
Sabor Cereza.....	3.66 mg
Azúcar c.s.p. ....	1.00 g

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antibiótico Cefalosporínico semisintético de tercera generación, para administración oral. Código ATC: J01DD14.

2

  
**Schering Plough S.A.**  
**José Nerone**  
**Apoderado**

  
**SCHERING-PLOUGH S.A.**  
**Virginia Mazzobra**  
**Co-Directora Técnica**  
**Matrícula Profesional Nº 15.874**

3085

Restricted  
Confidential  
Limited access0.110  
82

Agencia Sanitaria de Alemania - Agosto 2011

**INDICACIONES:**

CEDAX está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones cuando las mismas están causadas por cepas de microorganismos sensibles:

**Adultos:**

- Neumonía aguda en pacientes en los que se considera apropiado el tratamiento oral, es decir, aquellos con infecciones principalmente adquiridas en la comunidad.
- Bronquitis bacteriana aguda y exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica bacteriana.
- Sinusitis bacteriana aguda.
- Infecciones del tracto urinario inferior y superior no complicadas.

**Niños y adolescentes de 3 meses a 17 años (inclusive):**

- Infecciones del oído, nariz y garganta:  
Amigdalitis y Faringitis  
Otitis media aguda
- Infecciones del tracto urinario inferior y superior no complicadas.


**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:****Niños:**

Niños de 3 meses a 12 años o de un peso corporal de 5 Kg a 44 Kg:


La dosis diaria recomendada es de 9 mg de Cefitibuten/Kg (Ver tabla), la cual puede ser administrada como una dosis única.

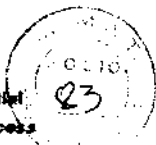
Edad	Peso Corporal (Kg)	Dosis Diaria de Cefitibuten (mg)	ml de Suspensión	
			CEDAX 90 mg/5ml	CEDAX 180 mg/5ml
3-6 meses	5	45	2.5	1.25
7-24 meses	10	90	5	2.5
2-4 años	15	135	7.5	3.75
5-7 años	20	180	10	5
8-10 años	30	270	15	7.5
11-12 años	40	360	20	10

**Adolescentes de 13 a 17 años (inclusive) o aquellos que pesen más de 45 Kg:**  
Recibirán la dosis recomendada para adultos.

  
Schering-Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

3

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 15.874



**Adultos, incluyendo pacientes geriátricos:**

La dosis diaria recomendada es de 400 mg de Ceftibuten, la cual puede ser administrada como una dosis única.

**Pacientes con Insuficiencia Renal:**

La farmacocinética de Ceftibuten es apenas afectada. Sólo son necesarios ajustes en las dosis en pacientes con Clearance de Creatinina por debajo de 50ml/min.

Ajuste de dosis de Ceftibuten en pacientes adultos con Insuficiencia Renal:

Clearance de Creatinina (ml/min)	> 50	30-49	5-29
Dosis inicial de Ceftibuten diaria (mg)	400	400	200
Dosis de Mantenimiento de Ceftibuten diaria (mg)	400	200	100

Los adultos con clearance de creatinina de 30-49 ml/min pueden recibir 400 mg de ceftibuten en el día 1 del tratamiento, y a partir del día 2: 200 mg diarios ó 400 mg de ceftibuten cada 48 hs.

Se necesita una reducción de la dosis mayor si el clearance de creatinina es de 5-29 ml/min. La dosis en el día 1 del tratamiento es 200 mg de Ceftibuten. La reducción de la dosis de mantenimiento desde el día 2 puede ser realizada reduciendo la dosis a 100 mg de ceftibuten diarios o prolongado el intervalo de dosis (200 mg cada 48 hs).


Adolescentes de 13 a 17 años o aquellos que pesen más de 45 Kg pueden recibir la dosis recomendada para adultos.

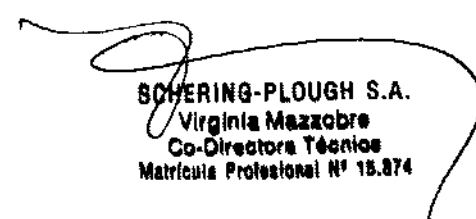
Para niños menores a 13 años o con peso corporal menor a 45 Kg, se recomienda una dosis diaria de 4.5 mg/Kg.

**Pacientes adultos en diálisis:**

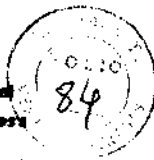
Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Ceftibuten es rápidamente dializable. Ceftibuten debe ser administrado en esta población inmediatamente luego de la diálisis. Para pacientes dializados dos o tres veces por semana, una dosis única de 400 mg de ceftibuten pueden ser administrados inmediatamente luego de cada sesión de diálisis.

La absorción de Ceftibutén se ve disminuída cuando se administra cerca de las comidas. Por lo tanto CEDAX, debe ser administrado aproximadamente una o dos horas antes o después de las comidas.

  
Schering Plough S.A.  
José Merone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 15.874





La hora del día elegida para administrar CEDAX, debe ser mantenida en lo posible en todo el periodo del tratamiento.

La duración del tratamiento generalmente varía de 5 a 10 días.

El tratamiento para sinusitis bacteriana aguda es de 7 a 10 días.

Para el tratamiento de infecciones con *Streptococcus pyogenes*, ceftibuten debe ser administrado a la dosis recomendada por al menos 10 días.

Para el tratamiento de infecciones agudas no complicadas del tracto urinario en mujeres sexualmente activas, se recomienda una duración de tratamiento de 3 días.

**Instrucciones para preparar la Suspensión oral:**

1. Palmeaar suavemente el frasco para favorecer la dispersión del granulado y luego destapar el envase para preparar la suspensión.
2. Llenar con agua el vaso-medidor hasta donde indica la marca de 25 ml (para la presentación de 30 ml) o hasta la parte superior del mismo (para la presentación de 60 ml).
3. Agregar esta medida de agua al frasco y cerrarlo.
4. Invertir el frasco y agitarlo enérgicamente hasta obtener la completa suspensión del granulado.
5. Agitar enérgicamente el frasco antes de cada administración.

**MECANISMO DE ACCIÓN:**

El mecanismo de acción de ceftibuten se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana (durante la fase de crecimiento exponencial) mediante el bloqueo de las proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) tales como las transpeptidasas. Esto produce un efecto bactericida.


La eficacia farmacológica depende del tiempo en que la concentración de la droga se encuentre por encima de la Concentración Mínima Inhibitoria (CIM) del patógeno.

**MICROBIOLOGÍA:**


**Mecanismos de resistencia:**

La resistencia a Ceftibuten puede darse debido a los siguientes mecanismos:

-Inactivación debido a beta-lactamasas: ceftibuten puede ser hidrolizado por ciertas beta-lactamasas, en particular beta-lactamasas de espectro extendido, como puede ocurrir en cepas de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*, o por las beta-lactamasas

  
Schering Plough S.A.  
José Herone  
Apoderado

5

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 15.874

producidas constitutivamente por *ampC* como ocurre en cepas de *Enterobacter cloacae*. En el caso de infecciones causadas por bacterias con beta-lactamasas inducibles por *ampC* y susceptibilidad al ceftibuten *in vitro*, existe un riesgo de selección de mutantes con producción de beta-lactamasas *ampC* constitutivas.

-Afinidad reducida de PBPs por ceftibuten: la resistencia adquirida en pneumococos y otros streptococos es debida a la modificación de PBPs existentes como resultado de mutaciones.

-Una penetración inadecuada de ceftibuten por la membrana celular externa en bacterias gram-negativas puede resultar en una inhibición inadecuada de las PBPs.

-Las bombas de eflujo pueden transportar activamente ceftibuten desde el interior celular al exterior.

### ***Especies normalmente susceptibles***

#### Microorganismos aerobios gram-positivos

*Streptococcus pneumoniae* (excluyendo las cepas resistentes a la penicilina)

*Streptococcus pyogenes*

#### Microorganismos aerobios gram-negativos

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella catarrhalis*

*Proteus mirabilis*

### ***Especies en las que durante el tratamiento pueden adquirir resistencia***

#### Microorganismos aerobios gram-negativos

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*

*Morganella morganii*

*Serratia marcescens*

### ***Especies naturalmente resistentes***

#### Microorganismos aerobios gram-positivos

*Enterococcus* spp.

*Staphylococcus* spp.

*Streptococcus pneumoniae* (resistentes a penicilina)

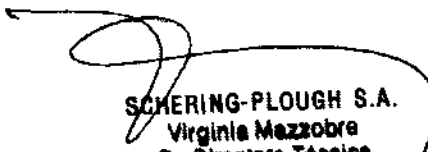
#### Microorganismos aerobios gram-negativos

*Pseudomonas aeruginosa*

#### Otros microorganismos:

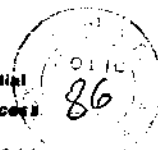
*Chlamydia* spp.

  
Schering-Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobra  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 18.874



3085

Restricted  
Confidential  
Limited access

Agencia Sanitaria de Alemania - Agosto 2011

*Chlamydomphila* spp.  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma* spp.

### **Pruebas de sensibilidad:**

#### *Técnica por difusión:*

Los métodos cuantitativos que se basan en la medición de los diámetros de las zonas de inhibición brindan un estimado de la sensibilidad del antibiótico. La sensibilidad de ceftibuten ha sido ensayada mediante la técnica de difusión en discos, en la prueba descrita por Bauer AW y col. (Am J Clinical Pathology, 45: 493, 1966; National Committee for Clinical Laboratory Standards, Standard aprobado: abril 1990 y Federal Register 1974; 39 (Mayo 30): 19182-19184). La interpretación de la probable sensibilidad se basa en una correlación entre los diámetros obtenidos en la prueba con discos y la CIM de ceftibuten.

Los resultados de las pruebas de laboratorio que utilizaron un sólo disco conteniendo 30 mcg de ceftibuten deben interpretarse de acuerdo a los siguientes criterios: un diámetro de zona  $\geq 21$  mm indica que es Sensible (S); de 18-20 mm, Moderadamente Sensible (MS);  $\leq 17$  mm, Resistente (R). Para el *Haemophilus*, una zona  $> 28$  mm indica sensibilidad. Los aislados de pneumococo con zonas de inhibición con oxacilina  $> 20$  mm son sensibles a la penicilina y pueden considerarse sensibles a ceftibuten.

Un informe de "Sensible" indica que el germen patógeno probablemente será inhibido por las concentraciones sanguíneas que habitualmente se alcanzan.

Un informe de "Moderadamente Sensible" indica que probablemente se alcanzará la CIM del antibiótico si se utilizan dosis elevadas o si la infección se encuentra limitada a tejidos y líquidos (por Ej., la orina) donde se alcanzan concentraciones altas de la droga. Un informe de "Resistente" indica que es improbable que las concentraciones alcanzadas por el antibiótico sean inhibitorias, por lo cual debe seleccionarse otro tratamiento.

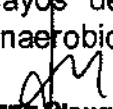
Los procedimientos estándar exigen el empleo de microorganismos control de laboratorio.

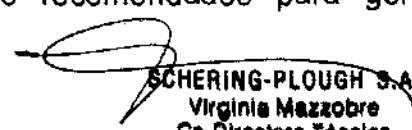
El disco de 30 mcg debe dar un diámetro de zona de 29 a 35 mm para *E. coli* ATCC 25922 y de 29 a 35 mm para *H. influenza* ATCC 49247.

El disco de 30 mcg de ceftibuten debe utilizarse para todas las pruebas de cultivos *in vitro*. El disco de la clase antibiótica (cefalotina), usado para las pruebas de sensibilidad a las cefalosporinas, no es apropiado debido a que existen diferencias de espectro con ceftibuten.

#### *Técnica por dilución:*

Un procedimiento recomendado para las pruebas de sensibilidad por dilución para ceftibuten es el del National Committee for Clinical Laboratory Standards, Estándar aprobado: Método para Ensayos de Sensibilidad Antimicrobiana por dilución para bacterias de Crecimiento anaerobio. Los medios recomendados para gérmenes

  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 15.874

patógenos de crecimiento rápido y especies de *Haemophilus* son el agar Mueller-Hinton o el caldo Mueller-Hinton ajustado para cationes. Para ensayar ciertos estreptococos pueden agregarse sangre y constituyentes sanguíneos.

Los microorganismos pueden considerarse sensibles a ceftibuten si el valor de la CIM para el antibiótico es  $\leq 8$  mcg/ml, y resistentes si la CIM es  $\geq 32$  mcg/ml. Los microorganismos con una CIM de 16 mcg/ml son moderadamente sensibles.

Como ocurre con los métodos de difusión estándar, los procedimientos por dilución requieren el empleo de microorganismos control de laboratorio. El polvo estándar de ceftibuten debe dar valores de CIM de 0.125 a 0.5 mcg/ml para *E. coli* ATCC 25922,  $\geq 32$  mcg/ml para *S. aureus* ATCC 29213 y de 0.25 a 1.0 mcg/ml para *H. influenzae* ATCC 49247.

### **FARMACOCINÉTICA:**

#### *Absorción:*

Más del 84% de ceftibuten, es absorbido luego de una administración oral.

La concentración plasmática pico promedio, posterior a la administración oral de una dosis única de 200 mg fue de 10 mcg/ml; y para una cápsula de 400 mg, de 17 mcg/ml. Las concentraciones plasmáticas pico ocurrieron 2 a 3 horas después de la administración oral de 200 mg ó 400 mg de ceftibuten.

La biodisponibilidad de ceftibuten es dosis dependiente dentro del rango terapéutico de dosis ( $\leq 400$ mg).

En adultos jóvenes voluntarios, las concentraciones plasmáticas de ceftibuten alcanzaron el estado de equilibrio a la quinta dosis, con un régimen de administración cada 12 horas. No se detectó acumulación apreciable con la administración de dosis múltiples.

En voluntarios ancianos recibiendo 200 mg de ceftibuten dos veces por día, las concentraciones de ceftibuten llegaron al estado de equilibrio a la quinta dosis, el AUC promedio de esta población fue ligeramente superior al AUC promedio obtenido en adultos jóvenes. Solamente se produjo una ligera acumulación de droga en la población de mayor edad tratada con dosis múltiples.

La administración de ceftibuten con las comidas, en particular de altas calorías y ricas en grasas, reduce la biodisponibilidad en aproximadamente un 10-20 %. Por lo tanto, CEDAX debe ser administrado al menos 1 ó 2 horas antes o después de las comidas.

#### *Distribución:*

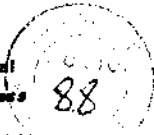
A concentraciones terapéuticas, la unión a proteínas plasmáticas es del 62 al 64%.

Los estudios muestran que ceftibuten penetra rápidamente en los líquidos y tejidos corporales. En el líquido de ampollas cutáneas los niveles de ceftibuten fueron similares o superiores a los plasmáticos, de acuerdo a los datos de las áreas bajo la curva de concentración-tiempo.

Ceftibuten penetró en el líquido del oído medio de pacientes pediátricos con otitis media aguda alcanzando concentraciones aproximadamente iguales o mayores a las

5085

Restricted  
Confidential  
Limited access



Agencia Sanitaria de Alemania - Agosto 2011

plasmáticas. Las concentraciones de ceftibuten en el tejido pulmonar fueron de aproximadamente el 40% de las concentraciones plasmáticas. Los niveles de ceftibuten en las secreciones nasales, traqueales, bronquiales, en el líquido del lavado bronqueoalveolar y en sus células, fueron de aprox. 46%, 20%, 24%, 6% y 81% de las concentraciones plasmáticas, respectivamente.

**Metabolismo:**

Ceftibuten no se metaboliza. La forma cis del ceftibuten, se transforma en el isómero trans en la sangre por conversión directa.

**Eliminación:**

Ceftibuten se elimina en su gran parte por orina.

La vida media plasmática de ceftibuten fluctúa entre 2 y 4 horas independientemente de la dosis o el régimen de administración. La vida media promedio es 2,5 horas.

Entre el 60% y 70% de una dosis de ceftibuten se recupera intacto en orina dentro de las 24 horas en sujetos con riñones sanos, con un 10 a 16% excretado en la forma de isómero trans.

La farmacocinética de ceftibuten no se alteró en forma significativa por la presencia de hepatitis crónica activa, cirrosis hepática, enfermedad hepática por alcohol y otras alteraciones hepáticas asociadas con necrosis hepatocelular.

En pacientes con falla renal, la farmacocinética se ve afectada. Por lo tanto, se requiere un ajuste de la dosis en esta población.

**CONTRAINDICACIONES:**

CEDAX esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las cefalosporinas o a cualquier componente del preparado.

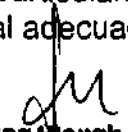
Ceftibuten no debe ser administrado a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad aguda o severa (anafilaxia) a la penicilina y otros antibióticos beta-lactámicos.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**


CEDAX puede causar vómitos y diarrea. (Ver Efectos Adversos). En estos casos, la eficacia puede verse disminuida.

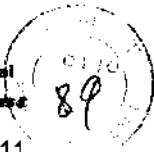
CEDAX puede requerir un ajuste de la dosis en pacientes con marcada insuficiencia renal, así como en aquellos sometidos a diálisis. La droga es fácilmente dializable. Los pacientes en diálisis deben ser vigilados cuidadosamente y la administración de CEDAX debe efectuarse inmediatamente después de la diálisis.

CEDAX debe prescribirse con cautela en individuos con antecedentes de enfermedad gastrointestinal complicada, particularmente colitis crónica, dado que no está asegurada una absorción gastrointestinal adecuada.

  
Schering Plough S.A.  
José Norone  
Apoderado

9

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mezzobro  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional Nº 15.874



Los antibióticos cefalosporínicos deben administrarse con extrema cautela a pacientes con alergia confirmada o sospechada a las penicilinas. Aproximadamente el 5% de los pacientes con alergia documentada a la penicilina presentan reactividad cruzada con los antibióticos cefalosporínicos. Se han comunicado reacciones graves de hipersensibilidad aguda (anafilaxis) en individuos tratados con penicilinas y cefalosporinas, y también ha ocurrido hipereactividad cruzada con anafilaxis. En casos de producirse una reacción alérgica a CEDAX, se debe discontinuar su uso e instituir una terapia apropiada. La anafilaxis grave requiere un tratamiento de urgencia adecuado según esté indicado clínicamente, tal como, adrenalina, líquidos intravenosos, manejo de las vías respiratorias, administración de oxígeno, antihistamínicos, corticosteroides, otras aminos presoras y observación estrecha del paciente. De la misma manera, ceftibuten, debe ser usado con precaución especial en pacientes predispuestos a alergias de otros tipos (como por ejemplo asma o fiebre del heno) debido a su riesgo incrementado de sufrir reacciones de hipersensibilidad.

Durante el tratamiento con antibióticos de amplio espectro como CEDAX, la alteración de la flora intestinal puede dar lugar a diarrea asociada a los antibióticos, incluida la enterocolitis pseudomembranosa causada por la toxina del *Clostridium difficile*. Los pacientes pueden presentar diarrea moderada a grave, o potencialmente fatal, con o sin deshidratación, ya sea durante o después del tratamiento con el antibiótico asociado. Es importante considerar este diagnóstico en cualquier paciente que experimente diarrea persistente durante o dentro de los dos meses después de haber recibido ceftibuten o algún antibiótico de amplio espectro.

Si durante el tratamiento con ceftibuten, ocurriese convulsiones o shock anafiláctico, se debe discontinuar la terapia e instaurar tratamiento médico de inmediato.

Las cefalosporinas, incluyendo ceftibuten, pueden reducir la actividad de la protrombina en casos raros. Esto causa una prolongación del tiempo de protrombina, especialmente en pacientes previamente estabilizados con terapia anticoagulante oral. Se debe monitorear el tiempo de protrombina o el RIN en pacientes en riesgo.

Pacientes con intolerancia hereditaria rara a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar CEDAX.

#### **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:**

Se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con CEDAX y los siguientes compuestos: altas dosis de antiácido hidróxido de aluminio-magnesio, ranitidina, y dosis intravenosas únicas de teofilina. No se observaron interacciones medicamentosas significativas. No se conoce el efecto de CEDAX sobre las concentraciones plasmáticas o la farmacocinética de la teofilina administrada por vía oral.

Raramente, las cefalosporinas, incluyendo ceftibuten, pueden afectar la actividad de la protrombina, resultando en una prolongación del tiempo de protrombina, en particular

Schering-Plough S.A.  
José Nerone  
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 15.874

en pacientes previamente recibiendo anticoagulantes orales. Se debe monitorear el tiempo de protrombina en pacientes en riesgo.

*Pruebas de laboratorio:*

No se han observado interacciones químicas o con las pruebas de laboratorio durante el uso de CEDAX. Con el empleo de otras cefalosporinas existen comunicaciones de una reacción de Coombs directa falsamente positiva. Sin embargo, los resultados de los ensayos que utilizaron eritrocitos de sujetos sanos para determinar le potencial de CEDAX de provocar una reacción de Coombs directa *in vitro*, no arrojaron resultados positivos con concentraciones de hasta 40 mcg/ml.

**USO EN EL EMBARAZO:**

No hay datos suficientes disponibles sobre el uso de ceftibuten en mujeres embarazadas. Ceftibuten atraviesa la placenta. Los estudios en animales no sugieren daño directo o indirecto al embarazo, al desarrollo embrionario / fetal o en el parto. Ceftibuten debe ser utilizado en el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, sólo si es estrictamente necesario y luego de sopesar los beneficios y riesgos para la madre y el feto.

**USO EN PERIODO DE LACTANCIA:**

Ceftibuten se excreta en la leche materna. Por lo tanto, puede ocurrir irritación de la flora intestinal con diarrea y blastomycosis en el infante, siendo necesaria la interrupción de la lactancia.

La posibilidad de sensibilización también debe ser considerada. Ceftibuten sólo debe ser utilizado en el periodo de lactancia si los beneficios superan claramente los riesgos.

**EFFECTOS ADVERSOS:**

En estudios clínicos realizados en aproximadamente 3000 pacientes, las reacciones adversas mas frecuentemente descritas fueron nauseas (3%), diarrea (3%) y cefalea (2%).

Los efectos adversos se listan por frecuencia, aplicando las siguientes categorías:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), Muy raras ( $< 1/10000$ ).

Efectos adversos reportados con CEDAX durante ensayos clínicos o durante el período postmarketing:

*Infecciones:*

Poco Frecuentes: Candidiasis (oral), infección vaginal

Raras: colitis por *Clostridium difficile*

Frecuencia desconocida: superinfección.

*Trastornos hematológicos y del Sistema linfático:*

Schering Plough S.A. 11  
José Morone  
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Maxsobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 18.876

Poco Frecuentes: Eosinofilia, test de Coombs directo positivo\*, Reducción en los niveles de hemoglobina, prolongación del tiempo de protrombina, RIN incrementado.

Raras: Leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, trastorno hemostático, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.

*Trastornos del Sistema Inmune:*

Frecuencia desconocida: enfermedad del suero, reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, broncoespasmo, rash cutáneo, urticaria, fotosensibilidad, prurito, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrosis tóxica epidermal aguda.

*Trastornos del Sistema Nervioso:*

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: gusto anormal

Raros: convulsiones.

Muy raros: parestesia, somnolencia. En niños: hiperkinesia.

Frecuencia desconocida: afasia.

*Trastornos laberínticos y del oído:*

Muy raros: vértigo.

*Trastornos psiquiátricos:*

Muy raros: En niños: agitación, insomnio.

Frecuencia desconocida: desorden psicótico.

*Trastornos nutricionales y del metabolismo:*

Poco comunes: Anorexia

*Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes: Náusea, diarrea

Poco frecuentes: Gastritis, vómitos, dolor abdominal, constipación, boca seca, manifestaciones dispépticas, flatulencia, incontinencia fecal.

Frecuencia desconocida: melena.

*Trastornos hepatobiliares*

Poco frecuentes: hiperbilirrubinemia\*, ASAT y ALAT incrementadas

Raros: LDH sérica incrementada

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Poco común: En niños: dermatitis del pañal.

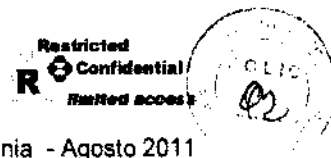
*Trastornos renales y urinarios:*

Poco comunes: disuria.

En niños: hematuria

Función renal deteriorada\*, nefropatía tóxica\*, glucosuria renal\*, cetonuria\*.

5085



Agencia Sanitaria de Alemania - Agosto 2011

*Trastornos generales y del sitio de administración:*

Muy raras: Fatiga.

En niños: irritabilidad, escalofríos.

\*Estos efectos han sido observados con otras cefalosporinas y pueden también ocurrir con ceftibuten.

**SOBREDOSIFICACION:**

No se han observado manifestaciones tóxicas después de la sobredosis accidental con CEDAX. Puede estar indicado el lavado gástrico. No existe ningún antídoto específico. Cantidades significativas de CEDAX pueden extraerse de la circulación mediante hemodiálisis. No ha sido determinada aun la efectividad de la remoción con diálisis peritoneal.

En voluntarios adultos sanos q recibieron dosis únicas de hasta 2 g de CEDAX no se observaron reacciones adversas graves y todos los hallazgos clínicos y de laboratorio se encontraron dentro de los límites normales.

**Ante la eventualidad de una sobre dosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.**

**PRESENTACIONES:**

CEDAX Cápsulas 200 mg y 400 mg:

Envases conteniendo 4, 5, 6, 8, 16 y 50 cápsulas, Siendo este último para Uso hospitalario exclusivo.

CEDAX granulado para suspensión oral 90mg/5ml y 180 mg/5ml:


Frascos para preparar 30 ml, 60 ml y 120 ml.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar entre 2°C y 25°C (temperatura ambiente).

Una vez reconstituida, la suspensión oral puede almacenarse durante 14 días en la heladera, a temperaturas entre 2°C y 8°C.

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA".**

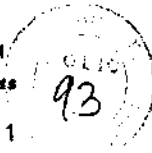
  
Schering Plough S.A.  
José Nbrone  
Apoderado

13

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 13.874

5085

Restricted  
R Confidential  
Limited access



Agencia Sanitaria de Alemania - Agosto 2011

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 42.068

Director Técnico: Cecilia Beatriz Zelada, Farmacéutica.

Elaborado en Italia por Sifi S.p.A, Catania, Italia.

Importado y Comercializado por SCHERING PLOUGH S.A.

Av. San Martin 1750, Florida, Provincia de Buenos Aires.

Fecha última revision ANMAT: ...

~

  
schering plough S.A.  
José Merone  
Apoderado

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzotta  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 18.874



## PROYECTO DE RÓTULO

**CEDAX®**  
**CEFTIBUTEN**  
**200 mg**  
**4 CÁPSULAS\***

**INDUSTRIA ITALIANA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

### **FÓRMULA:**

Cada Cápsula contiene:

CEFTIBUTEN (Como Dihidrato).....200 mg

Celulosa microcristalina, almidón Glicolato Sódico, Estearato de Magnesio.....c.s.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Ver prospecto interno.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar entre 2°C y 25°C (temperatura ambiente).

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN  
NUEVA RECETA".**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.068

Director Técnico: Cecilia Beatriz Zelada – Farmacéutica.

Elaborado en Italia por Sifi S.p.A, Catania, Italia.

Importado y Comercializado por SCHERING PLOUGH S.A.

Av. San Martín 1750, Florida, Provincia de Buenos Aires.

Lote N°:

Vto:

\*NOTA: Mismo texto para envases conteniendo 5, 6, 8, 16 y 50 (UH) cápsulas.

Schering Plough S.A.  
José Verone  
Aprobado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 16.874

**PROYECTO DE RÓTULO**

**CEDAX®**  
**CEFTIBUTEN**  
**400 mg**  
**4 CÁPSULAS\***

**INDUSTRIA ITALIANA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**FÓRMULA:**

Cada Cápsula contiene:

CEFTIBUTEN (Como Dihidrato).....400 mg

Celulosa microcristalina, almidón Glicolato Sódico, Estearato de Magnesio.....c.s.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Ver prospecto interno.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar entre 2°C y 25°C (temperatura ambiente).

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN  
NUEVA RECETA".**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.068

Director Técnico: Cecilia Beatriz Zelada – Farmacéutica.

Elaborado en Italia por Sifi S.p.A, Catania, Italia.

Importado y Comercializado por SCHERING PLOUGH S.A.

Av. San Martín 1750, Florida, Provincia de Buenos Aires.

Lote N°:

Vto:

\*NOTA: Mismo texto para envases conteniendo 5, 6, 8, 16 y 50 (UH) cápsulas.

*jm*  
Schering Plough S.A.  
José Nerone  
Aprobado

*Virginia*  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 16.874

**PROYECTO DE RÓTULO**

**5085**

**CEDAX®**

**CEFTIBUTEN**

**GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL**

**90 mg / 5ml**

**1 Frasco de 30 ml \***

**INDUSTRIA ITALIANA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**FÓRMULA:**

Cada gramo de granulado contiene:

CEFTIBUTEN (Como Dihidrato).....72.0 mg

Polisorbato 80, Simeticona, Goma Xanthan, Dióxido de Silicio, Dióxido de Titanio,  
Benzoato de Sodio, Sabor Cereza, Azúcar.....c.s.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Ver prospecto interno.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar entre 2°C y 25°C (temperatura ambiente).

Una vez reconstituida, la suspensión oral puede almacenarse durante 14 días en la heladera, a temperaturas entre 2°C y 8°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA".**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.068

Director Técnico: Cecilia Beatriz Zelada – Farmacéutica.

Elaborado en Italia por Sifi S.p.A, Catania, Italia.

Importado y Comercializado por SCHERING PLOUGH S.A.

Av. San Martín 1750, Florida, Provincia de Buenos Aires.

Lote N°:

Vto:

\*NOTA: Mismo texto para frascos conteniendo 60 ml y 120 ml.

Schering-Plough S.A.  
José Nerone  
Aprobado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 15.874

PROYECTO DE RÓTULO

CEDAX®

CEFTIBUTEN

GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

180 mg / 5ml

1 Frasco de 30 ml \*

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA:**

Cada gramo de granulado contiene:

CEFTIBUTEN (Como Dihidrato).....144.0 mg  
Polisorbato 80, Simeticona, Goma Xanthan, Dióxido de Silicio, Dióxido de Titanio,  
Benzoato de Sodio, Sabor Cereza, Azúcar.....c.s.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Ver prospecto interno.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar entre 2°C y 25°C (temperatura ambiente).

Una vez reconstituida, la suspensión oral puede almacenarse durante 14 días en la heladera, a temperaturas entre 2°C y 8°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA".**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 42.068  
Director Técnico: Cecilia Beatriz Zelada – Farmacéutica.

Elaborado en Italia por Sifi S.p.A, Catania, Italia.

Importado y Comercializado por SCHERING PLOUGH S.A.

Av. San Martín 1750, Florida, Provincia de Buenos Aires.

Lote N°:

Vto:

\*NOTA: Mismo texto para frascos conteniendo 60 ml y 120 ml.

Schering-Plough S.A.  
José Herone  
Apoderado

SCHERING-PLOUGH S.A.  
Virginia Mazzobre  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 18.874