



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-647-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000280-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000280-17-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PFIZER SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 10/01/2018 12:05:07 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 12803-17-4 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ZAVICEFTA y nombre/s genérico/s CEFTAZIDIMA - AVIBACTAM, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma PFIZER SRL .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 07/12/2017 15:32:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 07/12/2017 15:32:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 07/12/2017 15:32:13.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma PFIZER SRL deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos

aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.
Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000280-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.24 10:24:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CULT
30715117564
Date: 2018.01.24 10:24:54 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

ZAVICEFTA CEFTAZIDIMA 2 g - AVIBACTAM 0,5 g Polvo para concentrado para solución para perfusión

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Ceftazidima (como ceftazidima pentahidrato 2,3297 g) 2 g.

Avibactam (como avibactam sódico 0,5435 g) 0,5 g.

Carbonato de sodio anhidro 232,9 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibacterianos de uso sistémico.

Código ATC: J01DD52.

INDICACIONES

Zavicefta está indicado en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS):

- Infección intraabdominal complicada (IIAc).
- Infección complicada del tracto urinario (ITUc), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía Intrahospitalaria (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).

Zavicefta está también indicado para el tratamiento de infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Ceftazidima inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana mediante unión a las proteínas de unión a penicilinas (PBPs), lo que conduce a la muerte y lisis de la célula bacteriana. Avibactam es un inhibidor no β -lactámico de β -lactamasas que actúa mediante la formación de un enlace covalente con la enzima que es estable a la hidrólisis. Inhibe las β lactamasas de clase A y C de Ambler y algunas enzimas de la clase D, incluyendo β lactamasas de amplio espectro (BLEE), carbapenemasas KPC y OXA-48 y enzimas AmpC. Avibactam no inhibe las enzimas de la clase B (metalo- β -lactamasas) y no es capaz de inhibir muchas enzimas de clase D.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana que pueden afectar potencialmente a ceftazidima/avibactam incluyen PBP mutadas o adquiridas, disminución de la permeabilidad de la membrana externa a cualquiera de los dos componentes, expulsión activa de cualquiera de los dos componentes, y enzimas β -lactamasas refractarias a la inhibición por avibactam y capaces de hidrolizar ceftazidima.

Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos

No se ha demostrado sinergia ni antagonismo en estudios de combinación de medicamentos *in vitro* con ceftazidima/avibactam y metronidazol, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolid, colistina y tigeciclina.

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

Puntos de corte de sensibilidad

Los puntos de corte de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) establecidos por el "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) para ceftazidima/avibactam son los siguientes:

Microorganismos	Sensible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l

Relación farmacocinético/farmacodinámica

Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de ceftazidima frente a patógenos específicos se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo con concentración libre del fármaco por encima de la concentración mínima inhibitoria de ceftazidima/avibactam en el intervalo de dosis (% fT> CMI de ceftazidima/avibactam). Para avibactam el índice PK-PD es el porcentaje de tiempo con concentración libre de fármaco por encima de un umbral de concentración en el intervalo de dosis (% fT> C_T).

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

La eficacia ha sido demostrada en estudios clínicos frente a los siguientes patógenos que fueron sensibles *in vitro* a ceftazidima/avibactam.

Infecciones intra-abdominales complicadas

Microorganismos Gram-negativos

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Infecciones del tracto urinario complicadas

Microorganismos Gram-negativos

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación:

Microorganismos Gram-negativos

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

No se ha establecido la eficacia clínica frente a los siguientes patógenos que son relevantes para las indicaciones aprobadas aunque estudios *in vitro* indican que serían sensibles a ceftazidima/avibactam en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos.

Microorganismos Gram-negativos

- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*

Los datos *in-vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a ceftazidima/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (susceptibles a meticilina y resistentes a meticilina)
- Anaerobios
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Distribución

La unión de ceftazidima y avibactam a proteínas humanas es aproximadamente del 10% y del 8%, respectivamente. Los volúmenes de distribución en el estado estacionario de ceftazidima y avibactam son de aproximadamente 22 l y 18 l, respectivamente, en adultos sanos tras dosis múltiples de 2.000 mg/500 mg de ceftazidima/avibactam perfundidas durante 2 horas cada 8 horas. Tanto ceftazidima como avibactam penetran en el fluido de revestimiento epitelial bronquial humano (ELF) en la misma cantidad, con concentraciones de aproximadamente el 30% de las concentraciones plasmáticas. Los perfiles de tiempo concentración son similares para ELF y plasma.

La penetración de ceftazidima a través de la barrera hematoencefálica intacta es pobre. Se obtienen concentraciones de ceftazidima de 4 a 20 mg/l o mayores en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas. La penetración de avibactam en la barrera hematoencefálica no ha sido estudiada clínicamente; sin embargo, en conejos con inflamación meníngea, las concentraciones en el LCR de ceftazidima y avibactam fueron el 43% y 38% del AUC plasmático, respectivamente. Ceftazidima atraviesa la placenta fácilmente y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

Ceftazidima no se metaboliza. No se ha observado metabolización de avibactam en preparados de hígado humano (microsomas y hepatocitos). Avibactam inalterado es el principal componente relacionado con el fármaco presente en orina y en plasma humanos tras la administración de [¹⁴C] -avibactam.

Eliminación

La semivida terminal ($t_{1/2}$) de ceftazidima y avibactam es de aproximadamente 2 hs tras de la administración intravenosa. Ceftazidima se excreta inalterada en la orina mediante filtración glomerular; aproximadamente el 80-90% de la dosis se recupera en la orina dentro de las 24 hs. Avibactam se excreta inalterado en la orina con un aclaramiento renal de aproximadamente 158 ml/min, lo que sugiere secreción tubular activa además de la filtración glomerular. Aproximadamente el 97% de la dosis de avibactam se recupera en la orina, el 95% dentro de las primeras 12 hs. Menos del 1% de ceftazidima se excreta por vía biliar y menos del 0,25% de avibactam se excreta en las heces.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de ceftazidima y avibactam es aproximadamente lineal en todo el rango de dosis estudiado (50 mg a 2.000 mg) para una administración única intravenosa. No se observó acumulación apreciable de ceftazidima y avibactam tras múltiples perfusiones intravenosas de 2.000 mg/500 mg de ceftazidima/avibactam administradas cada 8 horas hasta 11 días en adultos sanos con función renal normal.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

La eliminación de ceftazidima y avibactam está disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. El incremento medio del AUC de avibactam es de 3,8 veces y 7 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada o grave, ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

Insuficiencia hepática

La presencia de insuficiencia hepática leve a moderada no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ceftazidima en individuos a los que se administraron 2 g por vía intravenosa cada 8 horas durante 5 días, siempre que la función renal no estuviese afectada. No se ha establecido la farmacocinética de ceftazidima en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha estudiado la farmacocinética de avibactam en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Como ceftazidima y avibactam no parecen experimentar metabolismo hepático significativo, no se espera que el aclaramiento sistémico de cada principio activo se vea alterado significativamente en casos de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Se observó una disminución en el aclaramiento de ceftazidima en pacientes de edad avanzada, el cual fue atribuido principalmente a la disminución relacionada con la edad del aclaramiento renal de ceftazidima. La semivida de eliminación de ceftazidima fue de 3,5 a 4 horas tras la administración de un bolo intravenoso de 2 g cada 12 horas en pacientes de 80 años o más.

Tras la administración intravenosa de una administración intravenosa única de 500 mg de avibactam en perfusión IV de 30 minutos, se observó una semivida terminal de avibactam más lenta en pacientes de edad avanzada, que puede atribuirse a la disminución del aclaramiento renal asociada a la edad.

Sexo y raza

La farmacocinética de ceftazidima/avibactam no se vio afectada significativamente por el sexo o la raza.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda el uso de Zavicefta para tratar infecciones provocadas por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas sólo tras haber consultado con un médico con experiencia adecuada en el manejo de las enfermedades infecciosas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Posología

La Tabla 1 muestra la dosis recomendada por vía intravenosa para pacientes con aclaramiento de creatinina estimado (CrCL) ≥ 51 ml/min (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Tabla 1 Dosis intravenosa recomendada para pacientes con CrCL estimado ≥ 51 ml/min¹

Tipo de infección	Dosis de ceftazidima/avibactam	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
IIA complicada ^{2,3}	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-14 días
ITU complicada, incluyendo pielonefritis ³	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-10 días ⁴
Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo NAV ³	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	7-14 días
Infecciones por	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	A determinar según la

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

microorganismos
aerobios Gram-
negativos en pacientes
con opciones
terapéuticas
limitadas^{2,3}

gravedad de la
infección, el
patógeno(s) y la
evolución clínica y
bacteriológica del
paciente⁵

¹ CrCL estimado usando la fórmula Cockcroft-Gault

² Uso en combinación con metronidazol cuando se conozca o sospeche la presencia de patógenos anaeróbicos que puedan contribuir al proceso infeccioso

³ Para utilizarse en combinación con un agente antibacteriano activo frente a patógenos Gram-positivos cuando éstos sean conocidos o se sospeche que puedan estar contribuyendo al proceso infeccioso

⁴ La duración total mostrada puede incluir Zavicefta intravenosa seguida de una terapia oral adecuada

⁵ La experiencia con el uso de Zavicefta durante más de 14 días es muy limitada

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL estimado ≥ 51 - ≤ 80 ml/min) (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

La Tabla 2 muestra los ajustes de la dosis recomendada en pacientes con CrCL estimado ≤ 50 ml/min (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

Tabla 2 Dosis intravenosa recomendada en pacientes con CrCL estimado ≤ 50 ml/min¹

CrCL estimado (ml/min)	Pauta posológica ²	Frecuencia	Tiempo de la perfusión
31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	2 horas
6-15	0,75 g/0,1875 g	Cada 24 horas	2 horas
ERT incluyendo hemodiálisis ³	0,75 g/0,1875 g	Cada 48 horas	2 horas

¹CrCL estimado mediante la fórmula Cockcroft-Gault

²Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos

³ Ceftazidima y avibactam se eliminan mediante hemodiálisis (ver SOBREDOSIS y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS). La dosificación de Zavicefta durante los días de hemodiálisis debe producirse después de la finalización de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zavicefta en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Zavicefta se administra mediante perfusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de perfusión de 100 ml.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y el concentrado resultante debe entonces diluirse inmediatamente antes de usar. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido y libre de partículas.

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares.

1. Introducir la aguja de la jeringa a través del tapón del frasco ampolla e inyectar 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.
2. Retirar la aguja y agitar el frasco ampolla hasta obtener una solución transparente.
3. No inserte una aguja para liberar el gas hasta que el producto se haya disuelto. Inserte una aguja para liberar el gas a través del tapón del frasco ampolla para liberar la presión interna.
4. Transferir inmediatamente el contenido completo (aproximadamente 12,0 ml) de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión. Se pueden obtener dosis reducidas transfiriendo un volumen apropiado de la solución resultante a una bolsa de perfusión, en base a un contenido de ceftazidima y de avibactam de 167,3 mg/ml y 41,8 mg/ml, respectivamente. Se puede obtener una dosis de 1.000 mg/250 mg o de 750 mg/187,5 mg con alícuotas de 6,0 ml o 4,5 ml, respectivamente.

Nota: para conservar la esterilidad del producto, es importante que la aguja para liberar el gas no se inserte a través del tapón del frasco ampolla hasta que el producto esté disuelto.

Los frascos ampolla de polvo de ceftazidima/avibactam deben reconstituirse con 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables, seguido de la agitación del frasco ampolla hasta disolver el contenido. Una bolsa de perfusión puede contener alguna de las siguientes soluciones: cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable, dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable, cloruro de sodio 4,5 mg/ml y dextrosa 25 mg/ml solución inyectable (cloruro de sodio 0,45% y dextrosa 2,5%) o solución de Ringer Lactato. Se puede utilizar una bolsa de perfusión de 100 ml para preparar la perfusión, en base a las necesidades de volumen del paciente. El tiempo total transcurrido entre el inicio de la reconstitución y el final de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder de 30 minutos.

Cada frasco ampolla es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

Hipersensibilidad a cualquier cefalosporina.

Hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de B-lactámico (p.ej. penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Son posibles reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS). En caso de reacciones de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Zavicefta y tomar medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente antibacteriano B-lactámico. Se debe tener precaución si ceftazidima/avibactam se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Con ceftazidima/avibactam se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile*, y puede variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Se debe considerar este diagnóstico en

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

pacientes que presentan diarrea durante o tras la administración de Zavicefta (ver REACCIONES ADVERSAS). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta y la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Insuficiencia renal

Ceftazidima y avibactam se eliminan por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Ocasionalmente se ha notificado secuela neurológica, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no-convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis de ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal, se aconseja controlar estrechamente el aclaramiento de creatinina estimado. En algunos pacientes, especialmente al inicio del curso de la infección, el aclaramiento de creatinina estimado a partir de creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Nefrotoxicidad

El tratamiento concomitante con dosis altas de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo furosemida) puede afectar negativamente a la función renal.

Seroconversión del test de antiglobulina directa (Prueba de Coombs o DAGT) y riesgo potencial de anemia hemolítica

El uso de ceftazidima/avibactam puede causar el desarrollo de un test de antiglobulina directa (DAGT, o test de Coombs) positivo que puede interferir con las pruebas cruzadas de sangre y/o causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos (ver REACCIONES ADVERSAS). Mientras la seroconversión del DAGT en pacientes tratados con Zavicefta fue muy frecuente en los estudios clínicos (el rango estimado de seroconversión a través de estudios de Fase 3 fue del 3,2% al 20,8% en pacientes con un test de Coombs negativo al inicio del estudio y en al menos una prueba de seguimiento), no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva durante el tratamiento. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que tenga lugar una anemia hemolítica en asociación con tratamiento con Zavicefta. Se debe estudiar esta posibilidad en pacientes que presenten anemia durante o tras el tratamiento con Zavicefta.

Limitaciones de los datos clínicos

Los estudios clínicos de eficacia y seguridad de Zavicefta se han realizado sólo en IIAC, ITUc y NAH (incluido NAV).

Infecciones intra-abdominales complicadas

En dos estudios en pacientes con IIAC, el diagnóstico más común (aproximadamente el 42%) fue la perforación apendicular o absceso periapendicular. Aproximadamente el 87% de los pacientes tenían una puntuación APACHE II de ≤ 10 y el 4,0% presentaba bacteriemia al inicio del estudio. Se produjo la muerte en el 2,1% (18/857) de los pacientes que recibieron Zavicefta y metronidazol y en el 1,4% (12/863) de los pacientes que recibieron meropenem.

Dentro un subgrupo con CrCL de 30 a 50 ml/min al inicio del estudio, se produjo la muerte en el 16,7% (9/54) de los pacientes que recibieron Zavicefta y metronidazol y en el 6,8% (4/59) de los pacientes que recibieron meropenem. Los pacientes con CrCL de 30 a 50 ml/min recibieron una dosis más baja de Zavicefta que la que se recomienda actualmente para los pacientes de este subgrupo.

Infecciones complicadas del tracto urinario

En dos estudios en pacientes con ITUc, 381/1091 (34,9%) pacientes fueron reclutados con ITUc sin pielonefritis mientras que 710 (65,1%) fueron reclutados con pielonefritis aguda (población mMITT). Un total de 81 pacientes ITUc (7,4%) tenían bacteriemia al inicio del estudio.

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica

En un solo estudio en pacientes con neumonía nosocomial 280/808 (34,7%) presentaron NAV y 40/808 (5,0%) presentaron bacteriemia al inicio.

Pacientes con opciones de tratamiento limitadas

El uso de ceftazidima/avibactam en el tratamiento de pacientes con infecciones debidas a patógenos aerobios Gram-negativos con opciones terapéuticas limitadas se basa en la experiencia con ceftazidima sola y en el análisis de la extrapolación farmacocinética-farmacodinámica para ceftazidima/avibactam (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Espectro de actividad de ceftazidima/avibactam

Ceftazidima tiene poca o ninguna actividad frente a la mayoría de los microorganismos Gram-positivos y anaerobios (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). Se deben utilizar agentes antibacterianos adicionales cuando se sepa o se sospeche que estos patógenos pueden contribuir al proceso infeccioso.

El espectro inhibitorio de avibactam incluye muchas de las enzimas que inactivan ceftazidima, incluyendo β -lactamasas de la clase A de Ambler y β -lactamasas de clase C. Avibactam no inhibe las enzimas de la clase B (metalo- β -lactamasas) y no es capaz de inhibir muchas de las enzimas de clase D (ver PROPIEDADES FARMACODINAMICAS).

Microorganismos no-sensibles

El uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles (por ejemplo, enterococos, hongos), que pueden requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Interferencias con pruebas de laboratorio

Ceftazidima puede interferir con los métodos de reducción del cobre (Benedict, Fehling, Clinitest) para la detección de glucosuria conduciendo a falsos resultados positivos. Ceftazidima no interfiere con las pruebas basadas en enzimas para la glucosuria.

Dietas pobres en sodio

Cada vial contiene un total de 6,44 mmol de sodio (aproximadamente 148 mg). Esto se debe tener en cuenta cuando se administre Zavicefta a pacientes con dietas pobres en sodio.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Ceftazidima

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftazidima.

Avibactam

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con avibactam.

Toxicidad para la reproducción

En conejas preñadas a las que se administró avibactam 300 y 1.000 mg/kg/día, se observó un menor peso medio fetal y un retraso en la osificación, potencialmente relacionadas con la toxicidad materna. Los niveles de exposición plasmática materno y fetal de NOAEL (100 mg/kg/día) indican un margen de seguridad moderado a bajo.

En la rata, no se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal ni en la fertilidad. Tras la administración de avibactam en ratas durante todo el embarazo y la lactancia, no hubo efecto en la supervivencia de las crías, en su crecimiento ni en su desarrollo; sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de dilatación de la pelvis renal y de los uréteres en menos del 10% de las

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

crías de rata a exposiciones maternas mayores o iguales a aproximadamente 1,5 veces la exposición terapéutica en humanos.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de ceftazidima/avibactam sobre la fertilidad en humanos. No hay disponibles datos de estudios en animales con ceftazidima. Los estudios en animales con avibactam no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad.

Embarazo

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios en animales con avibactam han demostrado toxicidad reproductiva sin evidencia de efectos teratogénicos (ver Carcinógenosis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad).

Ceftazidima/avibactam sólo debe utilizarse en mujeres embarazadas cuando el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Lactancia

Ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si avibactam se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con ceftazidima /avibactam, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

In vitro, avibactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 que podrían contribuir a la recaptación activa de avibactam desde el compartimiento sanguíneo y por lo tanto afectan a su excreción. Probenecid (un inhibidor potente de la OAT) inhibe esta recaptación en un 56% a 70% *in vitro* y, por lo tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación de avibactam. Dado que no se ha realizado ningún estudio clínico de interacción de avibactam y probenecid, no se recomienda la administración conjunta de avibactam y probenecid.

Avibactam no mostró inhibición significativa *in vitro* de las enzimas del citocromo P450. Avibactam y ceftazidima no mostraron inducción *in vitro* del citocromo P450 a concentraciones clínicamente relevantes. Avibactam y ceftazidima no inhiben los principales transportadores renales o hepáticos en el rango de exposición clínicamente relevante, por lo que su potencial de interacción a través de estos mecanismos se considera que es bajo.

Los datos clínicos han demostrado que no existe interacción entre ceftazidima y avibactam ni entre ceftazidima/avibactam y metronidazol.

Otros tipos de interacción

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (ej. furosemida) puede perjudicar la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Cloranfenicol es antagonista *in vitro* de ceftazidima y de otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, pero debe evitarse esta combinación debido a la posibilidad de antagonismo *in vivo*.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tras la administración de Zavicefta pueden producirse reacciones adversas (p.ej. mareo) que pueden influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver REACCIONES ADVERSAS).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En siete ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3, se incluyeron 2.024 pacientes adultos que fueron tratados con Zavicefta. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

pacientes tratados con Zavicefta fueron test de Coombs directo positivo, náuseas y diarrea. Las náuseas y la diarrea fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con ceftazidima sola y/o identificadas durante los ensayos de Fase 2 y Fase 3 con Zavicefta. Las reacciones adversas están clasificadas según frecuencia y de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos. Las categorías de frecuencia se obtienen de las reacciones adversas y/o anomalías de laboratorio que pueden ser clínicamente significativas, y se definen de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ and $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ and $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ and $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	No conocida
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (incluyendo candidiasis Vulvovaginal y candidiasis Oral)	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> , Colitis pseudomembranosa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Prueba directa de Coombs positiva	Eosinofilia, Trombocitosis, Trombocitopenia	Neutropenia, Leucopenia, Linfocitosis		Agranulocitosis, Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareo	Parestesia		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos	Disgeusia		
Trastornos hepatobiliares		Elevación de alanina aminotransferasa, Elevación de aspartato aminotransferasa, Elevación de fosfatasa alcalina en sangre, Elevación de gamma-glutamilttransferasa,			Ictericia

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

		Elevación de lactato deshidrogenasa en sangre			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción maculopapular, Urticaria, Prurito			Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Angioedema, Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios			Elevación de creatinina sérica, Elevación de urea en sangre, Insuficiencia renal aguda	Nefritis tubulointersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Trombosis en el lugar de la perfusión, Flebitis en el lugar de la perfusión, Fiebre			

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS

La sobredosis con ceftazidima/avibactam puede producir secuelas neurológicas, incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma por el componente ceftazidima.

Los niveles séricos de ceftazidima pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. A lo largo de un período de hemodiálisis de 4 horas, se eliminó el 55% de la dosis de avibactam.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/4 658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4 943-1455

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente no superior a 25°C, en el envase original para protegerlo de la luz.

Solución diluida:

Se ha demostrado estabilidad química y física de la solución diluida durante un período de hasta 24 horas a 2 - 8°C, seguido de hasta 12 horas a no más de 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2 - 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

Envase que contiene 10 frascos ampolla para Uso Hospitalario Exclusivo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37135, Verona, Italia.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 24/Jun/2016

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



Pfizer S.R.L.

CUIT 30503518518

Gerencia

LLD_Arg_EMA_SmPC_24Jun2016_v1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO
ETIQUETA

ZAVICEFTA
CEFTAZIDIMA 2 g - AVIBACTAM 0,5 g
Polvo para concentrado para solución para perfusión
USO INTRAVENOSO

LOTE:

VENCIMIENTO:

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente no superior a 25°C en el envase original para protegerlo de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°...

PFIZER S.R.L.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO


anmat
Pfizer S.R.L.
CUIT 30503518518
Gerencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO
ESTUCHE**

ZAVICEFTA
CEFTAZIDIMA 2 g - AVIBACTAM 0,5 g
Polvo para concentrado para solución para perfusión
USO INTRAVENOSO

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Ceftazidima (como ceftazidima pentahidrato 2,3297 g) 2 g.

Avibactam (como avibactam sódico 0,5435 g) 0,5 g.

Carbonato de sodio anhidro 232,9 mg.

LOTE:

VENCIMIENTO:

POSOLÓGIA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente no superior a 25°C, en el envase original para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN: Envase que contiene 10 frascos ampolla.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°...

Elaborado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37135, Verona, Italia.

Importado por: PFIZER S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO


anmat
Pfizer S.R.L.
CUIT 30503518518
Gerencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



25 de enero de 2018

DISPOSICIÓN N° 647**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 58626****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000280-17-1****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

CEFTAZIDIMA 2 g COMO CEFTAZIDIMA PENTAHIDRATO 2,3297 g - AVIBACTAM 0,5 g COMO
AVIBACTAM SODICO 0,5435 g - POLVO PARA INYECTABLE

650868

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 2



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 24 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 647

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58626

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: PFIZER SRL

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6469

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ZAVICEFTA

Nombre Genérico (IFA/s): CEFTAZIDIMA - AVIBACTAM

Concentración: 2 g - 0,5 g

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

CEFTAZIDIMA 2 g COMO CEFTAZIDIMA PENTAHIDRATO 2,3297 g - AVIBACTAM 0,5 g
COMO AVIBACTAM SODICO 0,5435 g

Excipiente (s)

CARBONATO DE SODIO ANHIDRO 232,9 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CON POLVO SECO.

Contenido por envase secundario: ENVASE CON 10 FRASCOS AMPOLLA.

Presentaciones: 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE NO SUPERIOR A 25°C, EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: LA SOLUCIÓN DILUIDA PUEDE CONSERVARSE DURANTE UN PERÍODO DE HASTA 24 HORAS A 2 - 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J01DD52

Acción terapéutica: Antibacterianos de uso sistémico.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Está indicado en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones: • Infección intraabdominal complicada (IIAc). • Infección complicada del tracto urinario (ITUc), incluyendo pielonefritis. • Neumonía Intrahospitalaria (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV). Zavicefta está también indicado para el tratamiento de infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.	VIA A. FLEMING, 2	VERONA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.	FLEMING, 2	VERONA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.	VIA A. FLEMING, 2	VERONA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

d)Control de calidad:

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C126+AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	7321/17	CARLOS BERG 3635/50/69/71 EDIFICIO 1	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de origen: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000280-17-1



CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113