



DISPOSICIÓN N° 6415

BUENOS AIRES, 21 DE JUNIO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000070-15-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GP PHARM S.A. en representación de BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD. 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).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6415

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 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:

2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6415

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 ZEVTERA 500 MG y nombre/s genérico/s CEFTOBIPROL MEDOCARILO , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado por GP PHARM S.A. , representante del laboratorio BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD. .

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 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION07.PDF / 0 - 25/04/2016 12:09:37, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION09.PDF / 0 - 25/04/2016 12:09:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF / 0 - 25/04/2016 12:09:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 25/04/2016 12:09:37 .

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ASPMAT

DISPOSICIÓN N° 6415

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscríbese 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°: 1-0047-2001-000070-15-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ZEVTERA® 500 mg CEFTOBIPROLE

Polvo liofilizado para inyectable 500 mg
Vía de administración Perfusión Intravenosa

Venta bajo Receta Archivada

Industria Inglesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a Usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tenga los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZEVTERA® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ZEVTERA®
3. Cómo usar ZEVTERA®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ZEVTERA®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZEVTERA® y para qué se utiliza

ZEVTERA® es un antibiótico que contiene Cefotibiprol Medocaril sódico como principio activo. Perteneciente a un grupo de medicamentos antibióticos llamados cefalosporinas.

ZEVTERA® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos: neumonía adquirida en el hospital (HAP), con exclusión de la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP) y Neumonía extrahospitalaria (CAP). Se debe considerar las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Es importante que siga las instrucciones relativas a la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento indicadas por su médico.

No guarde ni reutilice este medicamento. Si una vez finalizado el tratamiento le sobra antibiótico, devuélvalo a la farmacia para su correcta eliminación. No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ZEVTERA®

No use ZEVTERA®:

- si es alérgico al Cefotibiprol Medocaril sódico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si es alérgico a otros antibióticos como cefalosporinas o beta-lactámicos;
- si ha tenido antes alguna reacción alérgica grave a otros antibióticos como penicilina o carbapenem;

No use ZEVTERA® si se le aplica cualquiera de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de que le administren ZEVTERA®.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar ZEVTERA®:

- si tiene problemas de riñón (su médico puede reducir la dosis del medicamento);
- si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a otros antibióticos como penicilina o carbapenem;
- si alguna vez ha tenido convulsiones (ataques epilépticos);
- si ha tenido diarrea antes, durante o después del tratamiento con este medicamento (puede tener una inflamación intestinal llamada colitis). **No tome ningún medicamento para tratar la diarrea sin antes consultar a su médico;**
- si su infección de pulmón se ha desarrollado más de 48 horas después de la aparición de la ventilación artificial, ZEVTERA® no es adecuado para usted (su médico le recetará un antibiótico adecuado para su caso);
- si necesita (o se espera que necesite) soluciones concomitantes que contengan calcio, excepto solución inyectable de lactato sódico compuesta, en la misma vía de administración intravenosa debido al riesgo de precipitación.

Si su médico cree que lo necesita, le puede pedir que beba mucho líquido, o puede que tenga que recibir los líquidos mediante goteo en una vena mientras se le administra ZEVTERA®.

Si empieza a tomar ZEVTERA® y, posteriormente, requiere ventilación, su médico le asesorará sobre si ZEVTERA® sigue siendo adecuado para usted.

Pruebas de laboratorio

Puede desarrollar una respuesta positiva a una prueba de laboratorio (prueba de Coombs) que busca la presencia de anticuerpos que pueden destruir sus glóbulos rojos. Zevtera también puede interactuar con pruebas que miden la creatinina sérica (reacción de Jaffé) o con algunas pruebas que determinan el contenido de glucosa en la orina. Estas pruebas podrían dar resultados erróneos.

Si se le aplica cualquiera de las circunstancias anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de empezar a usar ZEVTERA®.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes, ya que no se dispone de datos suficientes en esta población.

Uso de ZEVTERA® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

ZEVTERA® puede producir mareo como efecto adverso. Esto puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 29 mg (1,3 mmol) de sodio por dosis.

3. Cómo usar ZEVTERA®

Su médico le administrará ZEVTERA®.

La dosis recomendada es de 500 mg de ceftobiprol administrado cada ocho horas mediante goteo en una vena durante un periodo de dos horas.

Pacientes con problemas de riñón

Es posible que necesite una dosis inferior de ZEVTERA® si tiene problemas de riñón.

Si usa más ZEVTERA® del que debe

Si piensa que se le ha administrado demasiada cantidad de ZEVTERA®, consulte inmediatamente a su médico.

En caso de sobredosis o ingestión accidental consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico

Si olvidó usar ZEVTERA®

Si piensa que se le ha olvidado una dosis, consulte inmediatamente a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Este medicamento puede producir los siguientes efectos adversos:

Hable con su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas, ya que es posible que necesite tratamiento médico urgente:

- Hinchazón de los labios, cara, garganta o lengua, erupción cutánea grave o dificultad para tragar o respirar. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica grave (anafilaxia) y pueden ser potencialmente mortales.
- Diarrea que se vuelve grave o persistente, o presencia de sangre o mucosidad en las heces durante o después del tratamiento con ZEVTERA®. En esta situación, no debe tomar medicamentos que interrumpan o ralenticen el movimiento intestinal.

Frecuentes: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 personas

- Malestar (*náuseas*)
- Cefalea, somnolencia
- Sensación de mareo
- Erupción cutánea, picor o urticaria
- Diarrea (si tiene diarrea, informe a su médico inmediatamente)
- Ganas de vomitar (*vómitos*)
- Dolor de estómago (*dolor abdominal*), indigestión o ¿acidez estomacal? (*dispepsia*)
- Alteraciones del gusto (*disgeusia*)
- Infecciones fúngicas en distintas partes del cuerpo
- Enrojecimiento, dolor e hinchazón en el lugar de la inyección
- Niveles bajos de sodio en sangre
- Aumento del nivel en sangre de algunas enzimas hepáticas
- Hipersensibilidad, incluido el enrojecimiento de la piel

Poco frecuentes: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 personas

- Disminución o aumento temporal del número de ciertas células sanguíneas
- Análisis de sangre que muestran una disminución de los niveles de potasio
- Insomnio y trastornos del sueño, que a veces incluyen ansiedad, ataques de pánico y pesadillas
- Sensación de falta de aire o dificultad para respirar, asma
- Calambres musculares
- Problemas de riñón
- Hinchazón, especialmente en tobillos y piernas
- Análisis de sangre que muestran un aumento temporal de los niveles de triglicéridos, azúcar o creatinina.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Disminución más grave de un tipo específico de glóbulos blancos (*agranulocitosis*)
- Convulsiones (ataques epilépticos)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de ZEVTERA®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco ampolla después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en heladera entre 2 C y 8 C.

Conservar el frasco- ampolla en su envase original para protegerlo de la luz.

Para obtener información acerca de la conservación de las soluciones para perfusión de ZEVTERA® reconstituida y diluida, consulte la información adjunta para profesionales del sector sanitario.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZEVTERA®

– El principio activo es ceftobiprol.

Cada frasco ampolla contiene 500 mg de ceftobiprol, equivalente a 666,6 mg de ceftobiprol medocaril sódico. Tras la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 50 mg de ceftobiprol, equivalente a 66,7 mg de ceftobiprol medocaril sódico.

– Los demás componentes son ácido cítrico monohidrato e hidróxido de sodio.

Cada frasco ampolla contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

ZEVTERA® es un polvo liofilizado, compacto o suelto, de color entre blanco, amarillento y ligeramente parduzco para solución para perfusión intravenosa en un frasco ampolla de 20 ml. Está disponible en envases que contienen 10 frascos- ampollas.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Correo electrónico: medical.information@basilea.com

Todos los frascos ampollas son de un solo uso.

Preparación de soluciones para perfusión de ZEVTERA®

Antes de la perfusión, ZEVTERA® debe reconstituirse y a continuación diluirse.

Paso 1: Reconstitución

Añadir al frasco ampolla 10 ml de agua para inyectables o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %). Agitar enérgicamente el frasco ampolla hasta la disolución completa, que en algunos casos puede tardar hasta 10 minutos. El volumen del concentrado resultante es de aproximadamente 10,6 ml. Debe permitirse la disipación de la espuma y la solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente para asegurar que el producto está en disolución y ausente de partículas. El concentrado reconstituido contiene 50 mg/ml de ceftobiprol (66,7 mg/ml de ceftobiprol medocaril sódico) y debe diluirse más antes de su administración. Se recomienda que la solución reconstituida se diluya inmediatamente. No obstante, si esto no es posible, la solución reconstituida puede conservarse a temperatura ambiente hasta una hora, o en la heladera hasta 24 horas.

Paso 2: Dilución

Preparación de la dosis de 500 mg de la solución para perfusión de ZEVTERA®:

Los 10 ml de solución reconstituida deben extraerse del frasco ampolla e inyectarse en un envase adecuado (p. ej. bolsas de perfusión de PVC o PE, frascos de vidrio) con 250 ml de solución de cloruro de sodio inyectable de 9 mg/ml (0,9%), solución glucosada inyectable de 50 mg/ml (5 %) o solución inyectable de lactato sódico compuesta. La solución de perfusión debe invertirse suavemente unas 5-10 veces para formar una solución homogénea. Debe evitarse agitar la mezcla enérgicamente para evitar la formación de espuma. Debe perfundirse todo el contenido de la bolsa de perfusión para administrar la dosis de 500 mg de ceftobiprol.

Preparación de la dosis de 250 mg de la solución para perfusión de ZEVTERA® para pacientes con insuficiencia renal grave:

Los 5 ml de solución reconstituida deben extraerse del frasco ampolla e inyectarse en un envase adecuado (p. ej. bolsas de perfusión de PVC o PE, frascos de vidrio) con 125 ml de solución de cloruro de sodio inyectable de 9 mg/ml (0,9 %), solución glucosada inyectable de 50 mg/ml (5 %) o solución inyectable de lactato sódico compuesta. La solución de perfusión debe invertirse suavemente unas 5-10 veces para formar una solución homogénea. Debe evitarse agitar la mezcla enérgicamente para evitar la formación de espuma. Debe perfundirse todo el contenido de la bolsa de perfusión para administrar la dosis de 250 mg de ceftobiprol.

La solución para perfusión debe ser entre transparente y ligeramente opalescente y de color amarillento. Antes de la administración, la solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente para comprobar la ausencia de partículas y desecharse si se observan partículas visibles.

Conservación de las soluciones de perfusión de ZEVTERA® reconstituidas y diluidas:

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida durante 1 hora a 25°C y hasta 24 horas a 2 °C–8 °C.

Los datos de estabilidad química y física durante el uso son compatibles con los tiempos totales de reconstitución y perfusión descritos en la siguiente tabla:

Tiempo total en que deben completarse la reconstitución y la perfusión (incluido un período de infusión de dos horas):

Solución diluyente	Solución de infusión almacenada a 25°C		Solución de infusión almacenada entre 2 a 8°C (heladera) Protegido de la luz
	Protegido de la luz	No protegido de la luz	
Cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) solución inyectable	24 horas	8 horas	96 horas
Dextrosa 50 mg / ml (5%) solución para inyección	12 horas	8 horas	96 horas
Solución de Ringer lactato para inyección	24 horas	8 horas	No aplica

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de conservación durante el uso y las condiciones antes de este serán responsabilidad del usuario.

Las soluciones reconstituidas y de perfusión no se deben congelar ni exponer a la luz solar directa.

Si la solución de perfusión se conserva en la nevera, deberá llevarse a temperatura ambiente antes de su administración. No es necesario proteger de la luz la solución de perfusión durante la administración.

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta”.

“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud-

Certificado N°:

Directora Técnica: Adriana Bava, Farmacéutica.

Titular de la Autorización: Basilea Pharmaceutica International Ltd.
Grenzacherstrasse 487, PO Box 4005 Basilea- Suiza

Elaborado por: Patheon UK Ltd
Covingham Swindon, Wiltshire, Reino Unido

Procedente de: Movianto Deutschland Gmbh-
In der Vogelsbach 1- 66540- Neunkirchen-
Alemania

Importado para su comercialización por:

GP Pharm S.A.- Irala 1575- CABA- Argentina, en
representación de Basilea Pharmaceutica

International Ltd. – Grenzacherstrasse 487-

PO Box 4005 Basilea- Suiza

Fecha última revisión:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Firma
Digital

BAVA Adriana Mónica Ester
Apoderada y Directora Técnica
GP Pharm S.A.
30-70969422-3

9

Página 9 de 9

PROYECTO DE PROSPECTO

**ZEVTERA® 500 mg
CEFTOBIPROLE**

**Polvo liofilizado para inyectable 500 mg
Vía de administración Perfusión Intravenosa**

Venta bajo Receta Archivada

Industria Inglesa

Composición:

Cada frasco ampolla contiene 500 mg de Cefotobiprole (como 666,6 mg cefotobiprole medocaril sódico). Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 50 mg cefotobiprole (como 66,7 mg de cefotobiprole medocaril sódico). Excipientes: Acido cítrico monohidrato, Hidróxido de sodio c.s.

Cada frasco ampolla contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio.

Acción Terapéutica:

Cefalosporina de acción bactericida.

Código ATC: J01DI01

Indicaciones:

ZEVTERA® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos: neumonía adquirida en el hospital (HAP), con exclusión de la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP) y Neumonía extrahospitalaria (CAP).

Se debe considerar las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Características farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

Cefotobiprole ejerce una actividad bactericida mediante la unión a proteínas (PBP) en las especies susceptibles. En las bacterias Gram-positivas, incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), Cefotobiprole se une a PBP2a.

Cefotobiprole ha demostrado actividad *in vitro* contra cepas con divergente *mecA* homólogo (*mecC* o *mecALGA251*). Cefotobiprole también se une a PBP2b en *Streptococcus pneumoniae* (penicilina-intermedio), PBP2x en *S. pneumoniae* (Resistentes a la penicilina), y con PBP5 en *Enterococcus faecalis*.

Mecanismos de Resistencia:

Ceftobiprole es inactivo frente a las cepas de enterobacterias que expresan Ambler clase A β -lactamasas, especialmente TEM, SHV y tipo CTX-M-espectro extendido β -lactamasas (BLEE) y los carbapenemasas de tipo KPC, clase Ambler B β -lactamasas y Ambler clase D β -lactamasas, especialmente las variantes y carbapenemasas BLEE (OXA-48). Ceftobiprole también es inactivo contra las cepas que tienen altos niveles de expresión de Ambler clase C β -lactamasas.

Ceftobiprole es inactivo contra las cepas de *P. aeruginosa* que expresan enzimas perteneciente a la clase de Ambler A (por ejemplo, el PSE-1), la clase de Ambler B (por ejemplo, IMP-1, VIM-1, VIM-2) y Ambler clase D (por ejemplo, OXA-10). También es inactivo contra las cepas aisladas que han adquirido las mutaciones en genes reguladores que conducen a niveles de expresión des-reprimido del cromosoma Ambler clase C β -lactamasa, o sobre-expresión de la bomba de flujo Mex XY.

Ceftobiprole es inactivo contra las cepas de *Acinetobacter* spp. enzimas que pertenecen a la clase de Ambler A (por ejemplo, VEB-1), la clase de Ambler B (por ejemplo, IMP-1, IMP-4) Ambler clase D (por ejemplo, OXA-25, OXA-26), o que tienen niveles de expresión des-reprimido del cromosoma Ambler clase C β -lactamasa.

Pruebas de sensibilidad – Breakpoints:

Puntos de Interrupción de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) establecidos por la Comisión Europea del Comité de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) son los siguientes:

Patógeno	MIC breakpoints (mg/L)	
	Susceptible (\leq S)	Resistente (R $>$)
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo MRSA)	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5	0.5
<i>Enterobacteriaceae</i>	0.25	0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IE ^(a)	IE ^(a)
Otras especies de breakpoint específico ^(b)	4	4
^(a) evidencia insuficiente		
^(b) basado en el objetivo de PK / PD para los organismos Gram-negativos.		

Relación PK / PD:

Al igual que con otros agentes antimicrobianos betalactámicos, el porcentaje de tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del organismo de infección durante el intervalo de dosificación (% T $>$ CIM) se ha demostrado que es el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia de Ceftobiprole.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos:

La eficacia se ha demostrado en estudios clínicos contra los siguientes patógenos en pacientes con HAP (sin incluir VAP) y CAP que eran susceptibles a Ceftobiprole

in vitro: *Staphylococcus aureus* (incluyendo MRSA), *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo MDRSP), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Actividad antibacteriana frente a otros patógenos relevantes:

La eficacia clínica no se ha establecido contra los siguientes patógenos, aunque estudios in vitro sugieren que a menudo serían susceptibles a Ceftobiprole en la ausencia de un mecanismo de resistencia adquirida: *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*

Los datos in vitro indican que las siguientes especies no son susceptibles a Ceftobiprole: *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae*, *Burkholderia cepacia complex*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Micobacterias*, *Nocardia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Datos de estudios clínicos:

Neumonía nosocomial:

ZEVTERA® demostró eficacia en un estudio aleatorio de fase 3 bien controlado en pacientes con HAP. No se ha demostrado la no inferioridad entre ZEVTERA® y el grupo de comparación en pacientes con VAP (es decir, los pacientes que desarrollan neumonía > 48 horas después del inicio de la ventilación). En VAP, las tasas de curación clínica en pacientes tratados eran el 37,5% en el grupo ZEVTERA® (20 de 53 pacientes) en comparación con 55,9% en el grupo ceftazidima más linezolid (33 de 59 pacientes).

Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de estudios con ZEVTERA® en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la neumonía.

Propiedades farmacocinéticas:

Concentraciones plasmáticas:

Los parámetros farmacocinéticos medios de ZEVTERA en adultos de una dosis única de 500 mg administrada como una infusión de 2 horas y dosis múltiples de 500 mg administradas cada 8 horas como infusión de 2 horas, se resumen en la Tabla 1. Las características farmacocinéticas fueron similares con la administración de dosis únicas y múltiples.

Tabla 1. Media (desvío estándar), parámetros farmacocinéticos de ZEVTERA® en adultos:

Parámetros	Dosis única de 500 mg administrado como una infusión de 120 minutos	Dosis múltiples de 500 mg administrados cada 8 horas como infusiones de 120 minutos
C _{max} (µg/mL)	29.2 (5.52)	33.0 (4.83)
AUC ((µg .h/mL)	90.0 (12.4)	102 (11.9)
T _½ (horas)	3.1 (0.3)	3.3 (0.3)
CL (mL/min)	4.89 (0.69)	4.98 (0.58)

Distribución:

Ceftobiprole se une mínimamente (16%) a proteínas plasmáticas y la unión es independiente de la concentración. El volumen de distribución en estado estacionario de Ceftobiprole (18 litros) se aproxima al volumen de líquido extracelular en humanos.

Metabolismo:

El principio activo de ZEVTERA® es Ceftobiprole Medocaril Sódico, que es el profármaco del Ceftobiprole resto activo. La conversión del profármaco Ceftobiprole medocaril sódico a la fracción activa Ceftobiprol se produce rápidamente y es mediada por esterases plasmáticas inespecíficas. Concentraciones del profármaco son insignificantes y son mensurables en plasma y orina sólo durante la infusión. El metabolito resultante de la escisión del profármaco es el diacetilo que es un compuesto endógeno humano.

Ceftobiprole experimenta un metabolismo mínimo en el metabolito de anillo abierto, el cual es microbiológicamente inactivo. La exposición sistémica del metabolito de anillo abierto es considerablemente menor que para Ceftobiprole, que representa aproximadamente el 4% de la exposición, en aquellos con una función renal normal.

Los estudios in vitro demostraron que Ceftobiprole es un inhibidor de la absorción de hepatocitos transportadores OATP1B1 y OATP1B3, pero no es un inhibidor de PGP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 o OCT2. Ceftobiprole es potencialmente un sustrato débil de la captación de las células transportadoras de los túbulo renales OAT1 y OCT2.

La unión a proteínas de Ceftobiprole es baja (16%) y no es un inhibidor de PGP o su sustrato. El potencial de otras drogas para interactuar con ceftobiprole es mínima, ya que sólo una pequeña fracción de Ceftobiprole se metaboliza. Por lo tanto, no hay interacciones relevantes entre otros fármacos y Ceftobiprole.

El Ceftobiprole no sufre secreción tubular y sólo una fracción mínima es reabsorbida.

Las interacciones medicamentosas renales fármaco-fármaco no son esperadas.

Eliminación:

Ceftobiprole se elimina principalmente inalterado por vía renal, con una vida media de aproximadamente 3 horas. El mecanismo predominante responsable de la eliminación es de filtración glomerular, con muy poco de la reabsorción activa. Después de una sola dosis administrada en humanos, aproximadamente el 89% de la dosis administrada se recuperó en

la orina como Cefotibiprole activa (83%), el metabolito de anillo abierto (5%) y Cefotibiprole medocaril (<1%).

Linealidad / no-linealidad:

ZEVTERA[®] presenta una farmacocinética lineal, independiente del tiempo y la C_{max} y el AUC aumenta en proporción al rango de dosis de 125 mg a 1 g. Concentraciones en estado estacionario de sustancias activas se alcanzan en el primer día de la dosificación. No se produce apreciable acumulación en infusiones de 2 hs. cada 8 hs, en sujetos con función renal normal.

Relación Farmacocinética / Farmacodinámica:

De manera similar a otros agentes antimicrobianos betalactámicos, el tiempo que la concentración plasmática de ZEVTERA[®] excede la concentración mínima inhibitoria (% T > CIM), se ha demostrado que se correlaciona mejor con la eficacia, en los estudios farmacocinéticos / farmacodinámicos clínicos y pre-clínicos.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal:

La estimación de la depuración de creatinina debe basarse en la fórmula de Cockcroft- Gault fórmula que utiliza el peso corporal real. Durante el tratamiento con Cefotibiprole se recomienda utilizar un método enzimático para medir la creatinina sérica.

La farmacocinética de Cefotibiprole es similar tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal leve (CLCR 50 a 80 ml / min). Cefotibiprole AUC fue 2,5- y 3,3 veces más alta en los sujetos con insuficiencia renal moderada (CLCR 30 a <50 ml / min) y grave (CLCR <30 ml / min) respectivamente, que en los sujetos sanos con función renal normal. El ajuste de dosis se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave.

Enfermedad renal terminal que requiere diálisis:

AUC de cefotibiprole y del metabolito de anillo abierto sin actividad microbiológica se incrementan sustancialmente en pacientes con enfermedad renal terminal que requieren hemodiálisis en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en el que seis sujetos con enfermedad renal terminal en hemodiálisis recibieron una dosis única de 250 mg ZEVTERA por infusión intravenosa, se demostró que Cefotibiprol es hemodializable con una relación de extracción de 0,7.

Pacientes con clearance de creatinina > 150ml/min:

El aclaramiento sistémico de cefotibiprole (CLSS) fue 40% mayor en los sujetos con una CLCR > 150 ml / min en comparación con los sujetos con una función renal normal (CLCR = 80-150 ml / min). El volumen de distribución fue 30% mayor en esta población. Basado en consideraciones farmacocinéticas / farmacodinámicas, se recomienda la prolongación de la

duración de la infusión en estos casos.

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de ceftobiprole en pacientes con insuficiencia hepática no se ha establecido. Como Ceftobiprole sufre un metabolismo hepático mínimo y predominantemente se excreta sin cambios en la orina. No se espera que la aplicación de ZEVTERA® sea afectada por la insuficiencia hepática.

Ancianos:

Los datos farmacocinéticos de población demostraron que la edad tomada como un parámetro independiente no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de Ceftobiprole. El ajuste de la dosis no se considera necesario en pacientes ancianos con función renal normal.

Género:

La exposición sistémica a Ceftobiprole fue mayor en mujeres que en hombres (21% para C_{max} y 15% para AUC). Sin embargo el % T> CMI fue similar en hombres y mujeres. Por lo tanto, los ajustes de dosis en función del sexo no se consideran necesarios. Los análisis farmacocinéticos poblacionales (incluyendo los caucásicos, negros y otros grupos) y en un estudio farmacocinético específico en sujetos sanos japoneses no mostró ningún efecto de la raza en la farmacocinética de Ceftobiprole. Por lo tanto, no se considera necesario ajustar la dosis según la raza.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Se observó a dosis elevada toxicidad renal reversible en los túbulos distales debido a la precipitación de material sólo en pequeños animales tales como ratas y monos tití y después de la administración en bolo. Se observó ausencia de toxicidad renal en animales a concentraciones urinarias de hasta 12 veces superiores a los observados en los seres humanos en la dosis terapéutica. Se observaron convulsiones después de dosis únicas y múltiples, tanto en exposiciones de seis veces la exposición humana y la más alta, con base en la C_{max}. Se observó irritación en el sitio de Infusión que conduce a la formación de trombos en pequeños animales (ratas y monos tití), pero no en los perros. En un estudio pre y postnatal de desarrollo en ratas, tamaño de la camada y la supervivencia hasta 4 días después del parto se redujo a dosis tóxicas para la madre. La importancia de todos estos hallazgos en humanos es desconocido.

Posología y forma de administración:

Posología:

La dosis recomendada de ZEVTERA® es de 500 mg administrados como una infusión intravenosa de 2 horas cada 8 horas. Para CAP, un cambio a un antibiótico oral apropiado puede ser considerado después de la finalización de al menos 3 días de tratamiento con

Ceftobiprole dependiendo de la respuesta clínica del paciente.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de ZEVTERA en niños desde el nacimiento y hasta 18 años aún no se han establecido. ZEVTERA no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes ancianos:

El ajuste de dosis no es necesario en los pacientes de edad avanzada, salvo en casos insuficiencia renal moderada a grave.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, CLCR 50 a 80 ml / min), no es necesario ajustar la dosis. En los pacientes con insuficiencia renal moderada deteriorada (CLCR 30 a <50 ml / min), la dosis recomendada de ZEVTERA® es de 500 mg administrados cada 12 horas como una infusión intravenosa de 2 horas. En los pacientes con insuficiencia renal severa (CLCR <30 ml / min), la dosis recomendada de ZEVTERA® es de 250 mg administrados cada 12 horas como una infusión intravenosa de 2 horas. ZEVTERA® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Enfermedad renal terminal que requiere diálisis:

Ceftobiprole es hemodializable. La dosis recomendada para los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal con o sin hemodiálisis intermitente es 250 mg una vez cada 24 horas.

Pacientes con un clearance de creatinina > 150 ml / min:

Al inicio del tratamiento, el médico prescriptor debe evaluar la función renal basado en el clearance de creatinina del paciente expresada en ml / minuto. En pacientes con un clearance de creatinina supra-normal (> 150 ml / min), consideraciones basadas en la farmacocinética / farmacodinamia recomiendan la prolongación de la infusión por espacio de 4 horas.

Insuficiencia hepática:

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Ceftobiprole experimenta un metabolismo hepático mínimo y se elimina predominantemente por los riñones, el ajuste de la dosis no se considera necesario en pacientes con deterioro de la función hepática.

Forma de administración:

ZEVTERA® DEBE SER RECONSTITUIDO Y DESPUES DILUIRSE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DURANTE UN PERIODO DE 2 HORAS.

La precipitación puede ocurrir cuando ZEVTERA® se mezcla con soluciones que contengan calcio en la misma línea de la administración intravenosa. Por lo tanto, ZEVTERA® y las soluciones que contengan calcio, excepto la solución de Ringer lactato para inyección, no deben mezclarse o ser administrados de forma simultánea en la misma línea intravenosa. Cada vial es para un solo uso.

Paso 1. Reconstitución:

Se debe añadir al vial 10 ml de agua estéril para inyecciones o dextrosa 50 mg / ml (al 5%). Agitar enérgicamente hasta que se complete la dilución, la cual en algunos casos puede tardar hasta 10 minutos. El volumen de la concentración resultante es de aproximadamente 10,6 ml. Cualquier espuma que se forme, debe permitirse que se disipe y la solución reconstituida debe ser inspeccionada visualmente para asegurar que la sustancia está disuelta y que no hay partículas.

El concentrado reconstituido contiene 50 mg / ml de Cefotibiprole y debe ser diluido antes de la administración. Se recomienda que la solución reconstituida pueda diluirse inmediatamente. Sin embargo, si esto no es posible la solución reconstituida puede almacenarse a temperatura ambiente durante un máximo de una hora, o en el refrigerador hasta por 24 horas.

Paso 2. Dilución:

Preparación de la dosis de 500 mg de solución de ZEVTERA® para perfusión:

Retirar del vial 10 ml de la solución reconstituida e inyectar en un recipiente adecuado (por ejemplo PVC o PE bolsas de infusión o frascos de vidrio) que contengan 250 ml de cloruro de sodio (0,9%) solución de 9 mg / ml para inyección, dextrosa 50 mg / ml solución (al 5%) para inyección, o solución de Ringer lactato para inyección.

La solución para infusión debe agitarse suavemente 5-10 veces para formar una solución homogénea. Se debe evitar la agitación vigorosa para prevenir la formación de espuma.

La totalidad del contenido de la bolsa de infusión debe ser administrada, siendo la dosis de 500 mg de ZEVTERA®.

Preparación de la dosis de 250 mg de solución de ZEVTERA® para infusión para pacientes con insuficiencia renal severa:

Retirar del vial 5 ml de la solución reconstituida e inyectar en un recipiente adecuado (por ejemplo PVC o PE bolsas de infusión o frascos de vidrio) que contengan 125 ml de cloruro de sodio (0,9%) solución de 9 mg / ml para inyección o dextrosa 50 mg / ml solución (al 5%) para inyección, o solución de Ringer lactato para inyección. La solución para infusión debe agitarse suavemente, 5-10 veces, para formar una solución homogénea.

Se debe evitar la agitación vigorosa para prevenir la formación de espuma. La totalidad del contenido de la bolsa de infusión debe ser administrada, siendo la dosis de 250 mg de ZEVTERA®.

La solución para perfusión debe ser clara a opalescente y su color ligeramente amarillento. La solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas antes de la

administración y desecharse si se observan partículas visibles.

Tiempo total por el cual la reconstitución y la infusión (incluyendo un período de 2 horas de infusión), deben ser cumplimentados:

Solución diluyente	Solución de infusión almacenada a 25°C		Solución de infusión almacenada entre 2 a 8°C (heladera) Protegido de la luz
	Protegido de la luz	No protegido de la luz	
Cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) solución inyectable	24 horas	8 horas	96 horas
Dextrosa 50 mg / ml (5%) solución para inyección	12 horas	8 horas	96 horas
Solución de Ringer lactato para inyección	24 horas	8 horas	No aplica

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución / dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones antes del uso, son responsabilidad del operador.

Tanto el producto reconstituido como las soluciones para perfusión no se deben congelar ni exponer directamente a la luz solar.

Si la solución de infusión se almacena en la heladera, se debe equilibrar a la temperatura de la habitación antes de su administración. La solución para infusión no necesita estar al abrigo de la luz durante la administración.

La solución para perfusión debe prepararse y utilizarse como se describe en forma de administración.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Reacciones de hipersensibilidad:

Al igual que con todos los agentes antibacterianos betalactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad severas y en ocasiones fatales (reacciones anafilácticas). En caso de

reacciones de hipersensibilidad severas, el tratamiento con ZEVTERA debe interrumpirse inmediatamente y las medidas de emergencia adecuadas deben ser iniciadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene una historia de reacciones de hipersensibilidad severas a ZEVTERA, o a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agentes betalactámicos. Se debe tener precaución si ZEVTERA se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes betalactámicos.

Dosificación por encima del rango de dosis recomendado:

No existe experiencia clínica con dosis de ZEVTERA ® superior a la recomendada de 500 mg administrados cada ocho horas.

Pacientes con trastornos convulsivos preexistentes:

Las convulsiones que se han asociado con el uso de ZEVTERA ® se produjeron más comúnmente en pacientes con trastornos de CNS / convulsivos preexistentes. Por lo tanto, se recomienda precaución al tratar a estos pacientes.

Diarrea por *Clostridium difficile*:

La colitis asociada a agente antibacteriano y colitis pseudomembranosa han sido reportados con el uso de ZEVTERA ® y pueden variar en severidad de leve a potencialmente mortal. Este diagnóstico debe ser considerado en pacientes con diarrea durante o posterior a la administración de ZEVTERA ®. La interrupción de la terapia con ZEVTERA ® y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile* debe ser considerada. No deben administrarse medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Superinfección con organismos no susceptibles:

El uso de ZEVTERA ® puede producir un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Se deben tomar las medidas adecuadas si se produce evidencia de superinfección durante la terapia.

Toxicidad renal en animales:

En los animales, la toxicidad renal reversible se observó a dosis altas de ZEVTERA y era asociada con la precipitación de material en forma de fármaco en los túbulos distales. Aunque la importancia clínica de esta observación es desconocida, es aconsejable corregir la hipovolemia para mantener la producción de volúmenes de orina normal en los pacientes que recibieron ZEVTERA ®.

Precipitación con soluciones que contengan calcio:

La precipitación puede ocurrir cuando ZEVTERA ® se mezcla con soluciones que contengan calcio en la misma línea de la administración intravenosa. Por lo tanto, ZEVTERA ® y soluciones que contienen calcio, excepto la solución de Ringer lactato para inyección, no

deben mezclarse o administrarse de forma simultánea en la misma línea intravenosa.

Limitaciones de los datos clínicos:

Pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV):

No se ha demostrado que ZEVTERA® sea eficaz en el tratamiento de pacientes con NAV. No se debe iniciar el tratamiento con ZEVTERA® en pacientes con NAV. Además, en base a estudios post-hoc que muestren una tendencia a favor de Ceftriaxona, se recomienda utilizar con precaución ZEVTERA® en pacientes con neumonía adquirida en el hospital y que posteriormente requieran ventilación.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos:

Susceptibilidad a Enterobacteriaceae:

Ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, es susceptible a la hidrólisis que pueda ser producida por enterobacterias incluyendo muchas de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas serina, clase B metalo-beta-lactamasas (entre otros). Por lo tanto, la información sobre la prevalencia de las enterobacterias productoras de beta lactamasas de amplio espectro (BLEE) debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar ZEVTERA® para el tratamiento.

Interferencia con pruebas serológicas:

Prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs) seroconversión y el riesgo potencial de anemia hemolítica:

El desarrollo de una prueba de antiglobulina directa positiva puede ocurrir durante el tratamiento con una cefalosporina. En estudios clínicos, no hubo evidencias de anemia hemolítica. Sin embargo, la posibilidad de que la anemia hemolítica pueda ocurrir en asociación con el tratamiento de ZEVTERA® no se puede descartar. Los pacientes que sufren anemia durante o después del tratamiento con ZEVTERA® deben ser estudiados para esta posibilidad.

Posible interferencia con la prueba de creatinina sérica:

No se sabe si Ceftriaxona, al igual que algunas otras cefalosporinas, interfiere con el ensayo de picrato alcalino para medir la creatinina sérica (reacción de Jaffe), que puede conducir a mediciones erróneamente altas de creatinina. Durante el tratamiento con ZEVTERA® se recomienda utilizar un método enzimático para medir la creatinina sérica.

Posible interferencia con la prueba de glucosa en la orina:

Debido a una posible interferencia con las pruebas que utilizan el cobre como técnica de

reducción, se recomienda durante el tratamiento con ZEVTERA® utilizar un método enzimático para detectar glucosuria.

Este medicamento contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio por dosis.

Debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Se llevaron a cabo estudios in vitro para investigar las interacciones potenciales a nivel de las enzimas CYP. Sin embargo, como las concentraciones de ceftobiprol utilizados en estos estudios estaban limitadas por la solubilidad, el potencial de interacciones farmacológicas CYP no se pueden descartar.

Estudios in vitro demostraron que el Ceftobiprole inhibe OATP1B1 y OATP1B3 con IC50 de 67,6 μ M y 44,1 μ M, respectivamente. ZEVTERA® puede aumentar las concentraciones de fármacos que se eliminan por OATP1B1 y OATP1B3, como las estatinas (pitavastin, pravastatina, rosuvastatina, gliburida y bosentan).

No se han realizado estudios de interacciones clínicas. Se recomienda precaución cuando ZEVTERA® se administra junto con fármacos con estrecho margen terapéutico.

Incompatibilidades:

Este medicamento no debe mezclarse o administrarse simultáneamente con soluciones que contengan calcio (excepto la solución de Ringer lactato para inyección).

Este medicamento no se debe administrar de forma simultánea en el mismo sitio con: aciclovir sódico, sulfato de amikacina, clorhidrato de amiodarona, anfotericina B (coloidal), gluconato de calcio, acetato de caspofungina, ciprofloxacina, cisatracurio besilato, diazepam, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de dobutamina, dopamina clorhidrato, esomeprazol sódico, famotidina, filgrastim, sulfato de gentamicina, haloperidol lactato, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de hidroxicina, insulina humana regular, insulina lispro, clorhidrato de labetalol, levofloxacina, lidocaína clorhidrato, sulfato de magnesio, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de metoclopramida, clorhidrato de midazolam, milrinona lactato, morfina sulfato, clorhidrato de moxifloxacino, clorhidrato de ondansetrón, pantoprazol sódico, fosfatos de potasio, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de remifentanilo, fosfato de sodio, sulfato de tobramicina.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados con ZEVTERA® en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo postnatal.

Como no hay datos disponibles en embarazos humanos, ZEVTERA® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia:

Los estudios en animales han demostrado que la excreción de Cefotobiprole y/o sus metabolitos en la leche materna son de concentraciones bajas. Se desconoce si Cefotobiprole se excreta en la leche humana. El riesgo de la diarrea y la infección micótica de las membranas mucosas durante la lactancia no se pueden descartar. La posibilidad de sensibilización debe tenerse en cuenta. Se recomienda interrumpir la lactancia o interrumpir /abstenerse del tratamiento con ZEVTERA®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño o el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

No se han estudiado los efectos de Cefotobiprole sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales con Cefotobiprole no muestran efectos dañinos con respecto a la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No hay estudios sobre los efectos de ZEVTERA ® acerca de la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, ZEVTERA® puede provocar mareos, por lo que se sugiere no conducir ni utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En los estudios clínicos terapéuticos, 1.668 sujetos recibieron ZEVTERA®. Dentro de estos ensayos hubo un total de 1.239 sujetos (696 sujetos con neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial y 543 sujetos con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTIs) que recibieron 500 mg tres veces al día), 389 sujetos (cSSTIs) que recibieron 500 mg dos veces al día y 40 sujetos (cSSTIs) que recibieron 750 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas más comunes que ocurren en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con ZEVTERA® fueron náuseas, vómitos, diarrea, reacciones en el lugar de perfusión, hipersensibilidad (Incluyendo urticaria, erupción pruriginosa e hipersensibilidad de drogas) y disgeusia.

Con menos frecuencia, las reacciones adversas más serias incluyen: trombocitopenia, agranulocitosis, anafilaxia, colitis por Clostridium difficile, convulsiones, agitación (incluyendo ansiedad, ataques de pánico y pesadillas) y falla renal.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento con frecuencias correspondientes a: muy común (1/10); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes (1/1,000, $<1/100$); poco frecuentes (1/10,000 a $<1/1,000$); muy raras ($<1/10,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Reacciones adversas de los ensayos clínicos y los informes posteriores a la comercialización:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: eventos adversos
	Frecuentes: Infección por hongos (incluyendo

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: eventos adversos	
<i>Infecciones e infestaciones</i>		vulvovaginal, oral y infecciones fúngicas cutáneas)
	Poco frecuentes:	colitis por <i>Clostridium difficile</i>
<i>La sangre y trastornos del sistema linfático</i>	Poco frecuentes:	eosinofilia ***, leucopenia, anemia, trombocitosis, trombocitopenia
	Desconocidas:	Agranulocitosis *
<i>Sistema inmunitario</i>	Frecuentes:	hipersensibilidad (incluyendo urticaria, erupción pruriginosa y la hipersensibilidad de drogas)
	Poco frecuentes:	Anafilaxia
<i>Metabolismo y trastornos de la nutrición</i>	Frecuentes:	Hiponatremia
	Poco frecuentes:	Hipopotasemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes:	insomnio, agitación (incluyendo ansiedad, ataques de pánico y pesadillas)
<i>Sistema nervioso</i>	Frecuentes:	disgeusia, dolor de cabeza, mareos, somnolencia ***
	Desconocidas:	Convulsiones *
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Poco frecuentes:	disnea, dolor faringolaríngeo ***, asma
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Frecuentes:	náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes:	elevación de enzimas hepáticas (incluyendo AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina)
<i>Piel y Tejido subcutáneo</i>	Frecuentes:	exantema (incluyendo macular, papular, maculopapular y erupción cutánea generalizada), prurito
<i>Trastornos Musculo-esqueléticos y tejido conectivo</i>	Poco frecuentes:	Espasmos musculares ***
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes:	Insuficiencia renal
<i>Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración</i>	Frecuentes:	Reacciones en el sitio de aplicación
	Poco frecuentes:	Edema periférico
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes:	Aumento de triglicéridos en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de la glucosa en sangre.
	Desconocidas:	Prueba de Coombs directa Positivo

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: eventos adversos
<p>* Basado en los informes posteriores a la comercialización. Dado que estas reacciones fueron informes espontáneos posterior a la comercialización, no es posible estimar la frecuencia, por lo tanto es categorizado como no conocido.</p> <p>*** Visto sólo en estudios cSSTI</p>	

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

El reporte de sospechas de reacciones adversas durante la comercialización del medicamento es importante. Permite el monitoreo médico continuo de la relación riesgo/ beneficio del medicamento/ producto. Se les pide a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de reacciones adversas en el sitio snfvg@anmat.gov.ar.

Sobredosis:

No hay información disponible sobre la sobredosis de ZEVTERA® en humanos. El total más alto de dosis diaria administrada en la Fase 1 de pruebas clínicas fue de 3 g (1 g cada 8 horas). En caso de sobredosis se debe tratar sintómicamente. Las concentraciones plasmáticas de Cefotiprole pueden reducirse por hemodiálisis.

En caso de ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694.

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

Precauciones especiales de conservación:

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en su envase original para proteger de la luz

Después de la reconstitución: 1 hora a 25 ° C y un máximo de 24 horas entre 2°C a 8°C.

Después de la dilución:

Datos de estabilidad en estado químico y físico apoyan los tiempos totales para la reconstitución y la infusión (2,67 mg / ml) y se describen en la tabla siguiente:

Tiempo total por el cual la reconstitución y la infusión (incluyendo un período de 2 horas de infusión deben ser cumplimentados:

Solución diluyente	Solución de infusión almacenada a 25°C		Solución de infusión almacenada entre 2 a 8°C (heladera)
	Protegido de la luz	No protegido de la luz	Protegido de la luz
Cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) solución inyectable	24 horas	8 horas	96 horas
Dextrosa 50 mg / ml (5%) Solución para inyección	12 horas	8 horas	96 horas
Solución de Ringer lactato para inyección	24 horas	8 horas	No aplica

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución / dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento son responsabilidad del operador.

Tanto el líquido reconstituido como la solución para perfusión no se deben congelar ni exponer directamente a la luz solar.

Si la solución de infusión se almacena en la heladera, se debe equilibrar a la temperatura de la habitación antes de la administración. La solución para infusión no necesita estar al abrigo de la luz durante la administración.

Presentación:

Cada envase contiene 10 frascos-ampolla

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta”.

“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Titular de la Autorización: Basilea Pharmaceutica International Ltd.
– Grenzacherstrasse 487- PO Box 4005 Basilea-Suiza

Elaborado por: Patheon UK Ltd

Covingham Swindon, Wiltshire, Reino Unido

Procedente de:

Movianto Deutschland GmbH-
In der Vogelsbach 1- 66540- Neunkirchen-
Alemania

Importado para su comercialización por:

GP Pharm S.A.- Irala 1575- CABA- Argentina, en
representación de Basilea Pharmaceutica
International Ltd. – Grenzacherstrasse 487-
PO Box 4005 Basilea- Suiza

Directora Técnica: Adriana Bava - Farmacéutica

Fecha última revisión:/...../.....



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



*firma
Digital*

BAVA Adriana Mónica Ester
Apoderada y Directora Técnica
GP Pharm S.A.
30-70969422-3

17

Página 17 de 17



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

Venta bajo Receta Archivada
Industria Inglesa

**ZEVTERA ® 500 mg
CEFTOBIPROLE**

**Polvo liofilizado para inyectable 500 mg
Vía de administración Perfusión Intravenosa**

Composición:

Cada frasco- ampolla contiene 500 mg de Cefotobiprole (como 666,6 mg cefotobiprole medocaril sódico). Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 50 mg cefotobiprole (como 66,7 mg de cefotobiprole medocaril sódico). Excipientes: Ácido cítrico monohidrato, Hidróxido de sodio c.s.

Cada frasco- ampolla contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio.

Conservación y Almacenamiento:

Mantener en heladera (2°C y 8°C) en su envase original para proteger de la luz
No congelar.

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta”.

**“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud –
Certificado N°:

Titular de la Autorización:

Basilea Pharmaceutica International Ltd.
– Grenzacherstrasse 487- PO Box 4005 Basilea-
Suiza

Elaborado por:

Patheon UK Ltd
Covingham Swindon, Wiltshire, Reino Unido

Procedente de:

Movianto Deutschland GmbH-
In der Vogelsbach 1- 66540- Neunkirchen-
Alemania

Importado para su comercialización por:

GP Pharm S.A.- Irala 1575- CABA- Argentina, en

representación de Basilea Pharmaceutica
International Ltd. – Grenzacherstrasse 487-
PO Box 4005 Basilea- Suiza

Directora Técnica: Adriana Bava, Farmacéutica.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma
Digital

BAVA Adriana Mónica Ester
Apoderada y Directora Técnica
GP Pharm S.A.
30-70969422-3

Página 2 de 2

PROYECTO DE ROTULO

Venta bajo Receta Archivada

Industria Inglesa

ZEVTERA ® 500 mg CEFTOBIPROLE

**Polvo liofilizado para inyectable 500 mg
Vía de administración Perfusión Intravenosa**

Composición:

Cada vial contiene 500 mg de Ceftriaxona (como 666,6 mg ceftriaxona medocaril
sódico). Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 50 mg
ceftriaxona (como 66,7 mg de ceftriaxona medocaril sódico). Excipientes: Acido
citríco monohidrato, Hidróxido de sodio c.s.
Cada vial contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio.

Conservación y Almacenamiento:

Mantener en heladera (2°C y 8°C) en su envase original para proteger de la luz
No congelar.
Se recomienda que la solución reconstituida pueda diluirse inmediatamente. Sin
embargo, si esto no es posible la solución reconstituida puede almacenarse a
temperatura ambiente no mayor de 25°C durante un máximo de una hora, o en el
refrigerador hasta 24 horas.

Posología:

Según prescripción médica.

**Advertencia: Cada vial de ZEVTERA ® debe disolverse en 10 ml de Agua Estéril
para inyectables o en solución inyectable de Dextrosa 50 mg/ml (al 5%).**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°:

Contenido:

Envase conteniendo 10 frascos-ampolla

**“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede
repetirse sin mediar una nueva receta”.**

**“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Titular de la Autorización:

Basilea Pharmaceutica International Ltd.
Grenzacherstrasse 487, PO Box 4005 Basilea-
Suiza

Elaborado por:

Patheon UK Ltd
Covingham Swindon, Wiltshire, Reino Unido

Procedente de:

Movianto Deutschland GmbH-
In der Vogelsbach 1 - 66540- Neunkirchen-
Alemania

Importado para su comercialización por:

GP Pharm S.A.- Irala 1575- CABA- Argentina, en
Representación de Basilea Pharmaceutica
International Ltd. - Grenzacherstrasse 487-
PO Box 4005 Basilea- Suiza

(Draft # 3: Sep.10/2014)

Página 2 de 2



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Firma Digital
BAVA Adriana Mónica Ester
Apoderada y Directora Técnica
GP Pharm S.A.
30-70969422-3

Página 3 de 3



7 de julio de 2016

DISPOSICIÓN N° 6415

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

CERTIFICADO N° 57985

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000070-15-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

CEFTOBIPROL MEDOCARILO 500 mg COMO CEFTOBIPROL MEDOCARILO SODICO 666,6 mg -
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

640071

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Caballito 1492

INAL
Estados Unidos 25

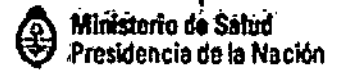
Edificio Central
Av. de Mayo 869

1

5



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 21 DE JUNIO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 6415
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57985

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: BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD.

Representante en el país: GP PHARM S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7045

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ZEVTERA 500 MG

Nombre Genérico (IFA/s): CEFTOBIPROL MEDOCARILO

Concentración: 500 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

CEFTOBIPROL MEDOCARILLO 500 mg COMO CEFTOBIPROL MEDOCARILLO SODICO 666,6 mg

Excipiente (s)

ACIDO CITRICO MONOHIDRATADO PARA INYECTABLE 26,3 mg
HIDROXIDO DE SODIO 10,2 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: 666,6 MG/ FRASCO-AMPOLLA

Contenido por envase secundario: 10 FRASCO AMPOLLAS

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA LUZ

Presentaciones: 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 2° C hasta 8° C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación: 2° C - 8° C

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J01DI01

Clasificación farmacológica: ANTIBACTERIANOS PARA USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Tratamiento de las siguientes infecciones en adultos: neumonías adquirida en el hospital (HAP), con exclusión de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (VAP) y neumonía extrahospitalaria (CAP). Se debe considerar las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos

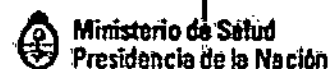
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



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
PATHEON UK LTD	KINGFISHER DRIVE COVINGHAM SWINDON WILTSHIRE SN3 5BZ		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)
PATHEON UK LTD	KINGFISHER DRIVE COVINGHAM SWINDON WILTSHIRE SN3 5BZ -		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON UK LTD	KINGFISHER DRIVE COVINGHAM SWINDON WILTSHIRE SN3 5BZ -		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON UK LTD	KINGFISHER DRIVE COVINGHAM SWINDON WILTSHIRE SN3 5BZ -		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO GP PHARM SA	5677/09	IRALA 1575	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

País de origen de elaboración: Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña E Irlanda

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



del Norte)

País de procedencia del producto: Alemania (República Federal de Alemania)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000070-15-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA