



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-73415340-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-73415340-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZEVTERA 500 mg / CEFTOBIPROL MEDOCARILO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / CEFTOBIPROL MEDOCARILO 500 mg; aprobada por Certificado N° 57.985.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOTOSCANA FARMA SApropietaria de la Especialidad Medicinal

denominada ZEVTERA 500 mg / CEFTOBIPROL MEDOCARILO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / CEFTOBIPROL MEDOCARILO 500 mg; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2019-77469152-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-77469051-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-77468965-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-77468868-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.985, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-73415340-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.10.28 15:37:35 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.28 15:37:38 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**ZEVTERA ® 500 mg  
CEFTOBIPROLE  
Polvo liofilizado para inyectable  
500mg**

**Venta bajo Receta Archivada**

**FORMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco- ampolla contiene 500 mg de Cefotibiprole (como 666,6 mg cefotibiprole medocaril sódico).

Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 50 mg cefotibiprole (como 66,7 mg de cefotibiprole medocaril sódico). Excipientes: Ácido cítrico monohidrato, Hidróxido de sodio c.s.

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

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION:**

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

**PRESENTACION:**

Envase conteniendo 10 viales

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”**

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°: 57985**

**Pais de procedencia:** Alemania

**Elaboracion hasta el granel y acondicionamiento primario y secundario: PATHEON UK LTD, Kingfisher drive covingham swindon Wiltshire SN3 5BZ, Gran Bretaña**

**Acondicionador Secundario alternativo: LABORATORIO LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510,**

DRA. PATRICIA E. RUIZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congusta  
IF-2019-75079723-APN-DGA-ANMAT  
MN 17336 / MF 20369  
Biotoscana Farma SA

San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

**Importado y Distribuido por: Biotoscana Farma S.A.** Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Farm. Diego N. Congiusta

Fecha de la última revisión autorizada:

**DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ**

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congiusta  
Director Técnico  
MN 17336 MP 20969  
Biotoscana Farma SA

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-73415340 ROT PRIM

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.28 08:39:24 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.28 08:39:25 -0300'

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**ZEVTERA ® 500 mg**

**CEFTOBIPROLE**

**Polvo liofilizado para inyectable**

**500 mg**

Venta bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA:**

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

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

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACION:**

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.

**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%).

**PRESENTACION:**

Envase conteniendo 10 viales

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.**

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD CERTIFICADO N° 49.668

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congiusta  
Director Técnico

MN 17836 / MP 20989  
IF-2019-75079723-APN-BG#ANMAT

Lote:

Vencimiento:

**Pais de procedencia:** Alemania

**Elaboracion hasta el granel y acondicionamiento primario y secundario:** PATHEON UK LTD,  
Kingfisher drive covingham swindon Wiltshire SN3 5BZ, Gran Bretaña

**Acondicionador Secundario alternativo:** LABORATORIO LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San  
Justo, Buenos Aires, República Argentina.

**Importado y Distribuido por:** Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento,  
Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Farm. Diego N. Congiusta

Fecha de la última revisión autorizada:

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congiusta  
Director Técnico  
MN 17336 / MP 20969  
Biotoscana Farma SA

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-73415340 ROT SEC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.28 08:39:05 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.28 08:39:06 -03'00'



## **PROYECTO DE PROSPECTO**

### **ZEVTERA® 500 mg CEFTOBIPROLE Polvo liofilizado para inyectable 500 mg**

Venta bajo Receta Archivada

#### **FORMULA CUALICUANTITATIVA:**

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.

#### **FORMA FARMACEUTICA:**

**Polvo liofilizado para inyectable 500 mg**

#### **ACCIÓN TERAPEUTICA:**

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.

#### **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:**

##### **Acción Farmacologica:**

Grupo farmacoterapéutico: Otras cefalosporinas, código ATC: J01DI01

##### 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*.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

IF-2019-75079723-APN-DCA#ANMAT  
Director Técnico  
MN 17836 MP 20969  
Biotoscana Farma SA

Mecanismos de Resistencia:

Ceftobiprole es inactivo frente a las cepas de enterobacterias que expresan Ambler clase A  $\beta$ -lactamasas, especialmente TEM, SHV y tipo CTX-M-espectro extendido  $\beta$ -lactamasas (BLEE) y los carbapenemasas de tipo KPC, clase Ambler B  $\beta$ -lactamasas y Ambler clase D  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 <sup>(a)</sup>	IE <sup>(a)</sup>
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*

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congiusta  
IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT  
MN 17386 MP 20969  
Biotoscana Farma SA

*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: *Chlamydophila (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.

**Farmacocinética:**

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 <sub>max</sub> (µg/mL)	29.2 (5.52)	33.0 (4.83)
AUC <sub>0-24h</sub> ((µg .h/mL)	90.0 (12.4)	

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ  
Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Diego N. Congiusta  
IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT  
MN 17336 MP 20909  
Biotoscana Farma SA

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 esterasas 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 túbulos 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 Ceftobiprole activa (83%), el metabolito de anillo abierto (5%) y Ceftobiprole medocaril (<1%).

Linealidad / no-linealidad:

ZEVTERA® presenta una farmacocinética lineal, independiente del tiempo y la Cmax 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.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congiusta  
Dir. Técnico  
IF-2019-75079723-APN-DGAFANMAT  
Biotoscana Farma SA

### 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 Ceftobiprole se recomienda utilizar un método enzimático para medir la creatinina sérica.

La farmacocinética de Ceftobiprole es similar tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal leve (CLCR 50 a 80 ml / min). Ceftobiprole 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 ceftobiprole 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 Ceftobiprol es hemodializable con una relación de extracción de 0,7.

#### *Pacientes con clearance de creatinina > 150ml/min:*

El aclaramiento sistémico de ceftobiprole (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.

DRA. PATRICIA E. ROSALES  
Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

IF-2019-75079723-APN-DGAs-ANMAT  
Director Técnico  
MN 17236 MP 20969  
Biotoscana Farma SA

La exposición sistémica a Ceftobiprole fue mayor en mujeres que en hombres (21% para C<sub>max</sub> 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.

*Raza:*

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.

*Peso corporal*

Se realizó un estudio en sujetos con obesidad mórbida. No se requieren ajustes de dosis basados en el peso corporal.

**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<sub>max</sub>. 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 / DOSIFICACIÓN – MODO 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.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ  
Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congusta  
Director Técnico  
IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT  
Biotoscana Farma SA

#### *Pacientes ancianos:*

El ajuste de dosis no es necesario en los pacientes de edad avanzada, salvo en casos de 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. El volumen de la concentración resultante es de aproximadamente 100 ml.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ  
ApoDERADA  
Biotoscana Farma S.A.

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 Ceftobiprole 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.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congiusta  
Director Técnico  
MN 17336 / MP 20969  
IF-2019-75079723-APN/DCA/ANMAT



**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:**

##### 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.

DRA. PATRICIA E. RUTOWITZ  
 Apoderada  
 Biotoscana Farma S.A.

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:

No hay experiencia con ceftobiprol en el tratamiento de NIH (excepto la NAVM) y la NE en paciente con resultados positivos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes con neutropenia, pacientes inmunodeprimidos y pacientes con mielosupresión. Se recomienda precaución al tratar a este tipo de pacientes.

DRA PATRICIA E. RUTOWICZ  
Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

IF-2019-75079723-APN-DCA#ANMAT  
Disco N. Congiusta  
Director ANMAT  
MN 17338 MP 28929  
Biotoscana Farma SA  
Página 136 de 231

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 Ceftobiprole, 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:

Ceftobiprole, 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 Ceftobiprole, 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.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

IF-2019-75079723-APN-DGA-ANMAT  
Firma Director Técnico

MX 17386 MP 20969  
Biotoscana Farma SA

### **Interacciones entre la droga y prueba de Laboratorio.**

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 µM y 44,1 µM, 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.

Carcinogénesis, mutagenesis y trastornos de la fertilidad

### **Efectos teratogénicos:**

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 Ceftobiprole y/o sus metabolitos en la leche materna son de concentraciones bajas. Se desconoce si Ceftobiprole 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 Ceftobiprole sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales con Ceftobiprole no muestran efectos adversos con respecto a la fertilidad.

DRA. PATRICIA E. RUTOWSKI  
Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congiusta  
APN-DGA#ANTMAT  
MN 17236 MP 20969  
Biotoscana Farma SA

### 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:**

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia:	acontecimientos adversos
Infecciones e infestaciones	Frecuentes:	Infección fúngica (incluyendo infecciones fúngicas vulvovaginales, orales y cutáneas)
	Poco frecuentes:	colitis por <i>Clostridium difficile</i> **
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes:	Eosinofilia***, leucopenia, anemia, trombocitosis, trombocitopenia
	Frecuencia no conocida:	Agranulocitosis*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes:	Hipersensibilidad (incluso urticaria, erupción pruriginosa e hipersensibilidad al medicamento)
	Poco frecuentes:	Anafilaxia**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes:	Hiponatremia
	Poco frecuentes:	Hipopotasemia

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Dr. Diego N. Congiusta  
Dirección ANMAT  
MN 17336 - MP 20969  
Biotoscana Farma SA

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia: acontecimientos adversos</b>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes: Insomnio, agitación (incluyendo ansiedad, ataques de pánico y pesadillas)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes: Disgeusia, cefalea, mareo, somnolencia *** Frecuencia no conocida: 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: Aumento de las enzimas hepáticas (incluso AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes: Erupción cutánea (incluyendo erupción macular, papular, maculo-papular y generalizada), prurito.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Poco frecuentes: Espasmos musculares ***
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes: Insuficiencia renal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes: Reacciones en el sitio de perfusión Poco frecuentes: Edema periférico
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes: Aumento de los triglicéridos en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la glucemia Frecuencia no conocida: Prueba de Coombs directa positiva (ver sección 4.4)

\* Según informes posteriores a la comercialización. Dado que estas reacciones proceden de informes espontáneos posteriores a la comercialización, no es posible estimar su frecuencia con fiabilidad; por tanto, se clasifican como de frecuencia no conocida.

\*\* Ver sección 4.4.

\*\*\* Observado solo en estudios de cSSTI.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT  
Farma Diego N. Congiusta  
Técnico  
MN 17336 MP 2014  
Biotoscana Farma SA

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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.

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 y notificarlo a [farmacovigilancia.argentina@grupobiotoscana.com](mailto:farmacovigilancia.argentina@grupobiotoscana.com)**

**SOBREDOSIFICACION:**

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 sintomáticamente. Las concentraciones plasmáticas de Ceftobiprole 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.**

**CONSERVACION:**

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:**

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT  
Diego N. Congiusta  
Técnico  
MN 17336 MP 2019  
Biotoscana Farma SA

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.

#### PRESENTACION:

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° 57.985**

**País de procedencia: Alemania**

**Elaboracion hasta el granel y acondicionamiento primario y secundario: PATHEON UK LTD,**  
Kingfisher drive covingham swindon Wiltshire SN3 5BZ, Gran Bretaña

**Acondicionador Secundario alternativo: LABORATORIO LKM S.A.,** Av. Villegas 1320/1510,  
San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

**Importado y Distribuido por: Biotoscana Farma S.A.** Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento,  
Merón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT

MN 17336  
Biotoscana Farma SA



Director Técnico: Farm. Diego N. Congiusta

Fecha de la última revisión autorizada del prospecto:

  
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ  
Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

  
IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAI  
Farm. Diego N. Congiusta  
Director Técnico  
MN 17336 - MP 20389  
Biotoscana Farma SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-73415340 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.28 08:38:47 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.28 08:38:49 -03'00'

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

**ZEVTERA® 500 mg**  
**CEFTOBIPROLE**  
**Polvo liofilizado para inyectable**  
**500 mg**

Venta bajo Receta Archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de usar este medicamento, porque contiene información importante para usted:**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### 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. Pertenece 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).

Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones víricas como la gripe o el catarro.

**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.**

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego C. Congiari  
Biotoscana Farma S.A.

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT

## 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 usted da positivo para el HIV
- si su sistema inmunitario está gravemente debilitado
- Si su recuento de globulos blancos son muy bajos o si la función de su medula ósea esta suprimida
- 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.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego H. González  
Director Técnico  
MN 15.550.000/01  
Farmacia Farma

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT

### 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**

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Rodríguez  
Dirección

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT

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 o llame al servicio de Toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777**

#### **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 sufren. 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

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. González  
Director Técnico  
MN 17228

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT

**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.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 y notificarlo a [farmacovigilancia.argentina@grupobiotoscana.com](mailto:farmacovigilancia.argentina@grupobiotoscana.com)

**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.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congiusta  
Director Técnico  
MN 1234567890

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT

## 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 son ácido cítrico monohidrato (E330) e hidróxido de sodio (E524)

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:

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

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Conciusta  
Director Técnico

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT



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

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congiusta  
Director Técnico

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT

Solución de Ringer lactatopara inyección	24 horas	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° 57.985**

**Pais de procedencia: Alemania**

**Elaboracion hasta el granel y acondicionamiento primario y secundario: PATHEON UK LTD,**  
Kingfisher drive covingham swindon Wiltshire SN3 5BZ, Gran Bretaña

**Acondicionador Secundario alternativo: LABORATORIO LKM S.A.,** Av. Villegas 1320/1510,  
San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

**Importado y Distribuido por: Biotoscana Farma S.A.** Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento,  
Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Farm. Diego N. Congiusta

Fecha de la última revisión autorizada del prospecto:

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada  
Biotoscana Farma S.A.

Farm. Diego N. Congiusta  
Director Técnico  
MN 17336 MP 20369  
Biotoscana Farma SA

IF-2019-75079723-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-73415340 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.28 08:38:31 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.28 08:38:32 -03'00'