



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

DISPOSICIÓN N°

0 5 3 7

BUENOS AIRES, **17** ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015551-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

U. Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada INVANZ / ERTAPENEM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, ERTAPENEM SODICO 1.213 mg (equivalente a 1160 mg de ácido libre), aprobada por Certificado N° 50.648.

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 ANMAT N° 004/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



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

0537

DISPOSICIÓN N°

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 279 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada INVANZ / ERTAPENEM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, ERTAPENEM SODICO 1.213 mg (equivalente a 1160 mg de ácido libre), aprobada por Certificado N° 50.648 y Disposición N° 0588/03, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 77 a 172 para los prospectos y de fojas 180 a 194, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0588/03 los prospectos autorizados por las fojas 77 a 108 y la



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

0537

DISPOSICIÓN Nº

información para el paciente autorizada por las fojas 180, a 184, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.648 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015551-13-5

DISPOSICIÓN Nº

0537

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

2
9



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0537** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.648 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: INVANZ / ERTAPENEM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, ERTAPENEM SODICO 1.213 mg (equivalente a 1160 mg de ácido libre).- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0588/03.- Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006395-01-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 2525/10.-	Prospectos de fs. 77 a 172, corresponde desglosar de fs. 77 a 108. Información para el paciente de fs. 180 a 194, corresponde desglosar de fs. 180 a 184.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización N° 50.648 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **07 ENE 2014**

Expediente N° 1-0047-0000-015551-13-5

DISPOSICIÓN N°

js

0537

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

9

0537

77

INVANZ® 1 g

ERTAPENEM

Polvo Liofilizado para Inyectable

Uso Intravenoso o Intramuscular

INDUSTRIA FRANCESA

VENTA BAJO

RECETA ARCHIVADA

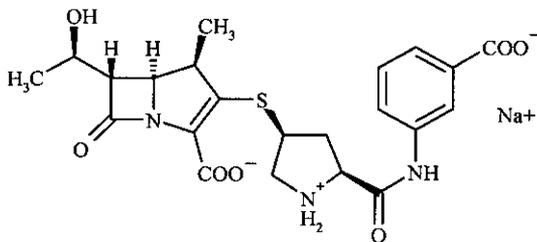
FÓRMULA:

Cada vial contiene:

- Ertapenem sódico.....1.213 mg
(equivalente a 1160 mg de ácido libre)
- Bicarbonato de Sodio..... 203 mg
- Hidróxido de Sodio c.s.p..... pH 7.5

INVANZ (ertapenem sódico) se describe químicamente 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2 ácido carboxílico, 3-[[[5-(3-carboxifenil)amino]carbonil]-3-pirrolinidil] tio]-6-(1-hidroxietil)-4-metil-7-oxo-, sal monosódica, [4R-[3(3S*,5S*),4α,5β,6β(R*)]].

Su fórmula empírica es C₂₂H₂₄N₃O₇SNa y su fórmula estructural es:



DESCRIPCIÓN Y ACCIÓN TERAPÉUTICA:

INVANZ® (Ertapenem inyectable) es un 1-β metil carbapenem estéril, sintético, parenteral de acción prolongada, relacionado estructuralmente con los antibióticos betalactámicos, como por ejemplo las penicilinas y las cefalosporinas, con actividad contra una amplia gama de bacterias aerobias y anaerobias gram positivas y gram negativas.

9

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Noronha
 Autorizado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldental
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

Microbiología

Ertapenem posee actividad *in vitro* contra una amplia gama de bacterias aerobias y anaerobias gram positivas y gram negativas. La actividad bactericida de ertapenem resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular, y es mediada por ertapenem al unirse con las proteínas de enlace con la penicilina (PBPs).

En *Escherichia coli*, posee una fuerte afinidad hacia las PBPs 1a, 1b, 2, 3, 4 y 5, con cierta preferencia por las PBPs 2 y 3. Ertapenem posee una estabilidad significativa a la hidrólisis por la mayoría de las clases de beta lactamasas, incluidas las penicilinasas, las cefalosporinasas y las beta lactamasas de amplio espectro, aunque no por las metalo-beta lactamasas.

INVANZ demostró resultar activo *in vitro* y en infecciones clínicas, contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos (ver INDICACIONES):

Microorganismos Gram Positivos Aerobios y Anaerobios Facultativos

Staphylococcus aureus (incluidas las cepas productoras de penicilinasas)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Nota: Los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a **INVANZ**. La mayoría de las cepas de *Enterococcus faecalis* y la mayoría de las cepas de *Enterococcus faecium* resultan resistentes.

Microorganismos Gram Negativos Aeróbios y Anaeróbios Facultativos

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (incluidas las cepas productoras de beta lactamasa)

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Microorganismos Anaeróbios

Bacteroides fragilis y otras especies en el Grupo *B. fragilis*

Especie *Clostridium* (excluido *C. difficile*)

Especie *Eubacterium*

Especie *Peptostreptococcus*

Porphyromonas asaccharolytica

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose M. Arce
A. Botterado

0537



Especie *Prevotella*

Se encuentran disponibles los siguientes datos *in vitro*, si bien se desconoce su importancia clínica

INVANZ exhibe concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) *in vitro* de ≤ 1 mcg/ml contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de la especie *Streptococcus*, incluido *Streptococcus pneumoniae*; ≤ 0.5 mcg/ml contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de la especie *Haemophilus*, y ≤ 2 mcg/ml contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de otros microorganismos aerobios y microorganismos anaerobios facultativos y ≤ 4 mcg/ml de las cepas de los demás microorganismos de la lista siguiente. Sin embargo, la seguridad y efectividad de **INVANZ** para el tratamiento de las infecciones clínicas provocadas por dichos microorganismos no fueron establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Microorganismos Gram Positivos Aeróbios y Anaeróbios Facultativos

Especie *Staphylococcus*, coagulasa negativa, susceptible a la meticilina

Streptococcus pneumoniae, resistente a la penicilina

Streptococcus Viridans

Nota: Los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a INVANZ. Muchas de las cepas de *Enterococcus faecalis*, y la mayoría de las cepas de *Enterococcus faecium* resultan resistentes.

Microorganismos Gram Negativos Aeróbios y Anaeróbios Facultativos

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli productoras de ESBLs (betalactamasas de amplio espectro)

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae productoras de ESBLs

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Nota: Muchas de las cepas de los organismos antes detallados multirresistentes a otros antibióticos, por ejemplo, las penicilinas, las cefalosporinas (incluidas las de tercera generación), y los aminoglucósidos, son susceptibles a **INVANZ**.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jorge Norberto
Autorizado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fam. Sebastián Darío Goldcentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15433

Microorganismos Anaeróbios

Especie *Fusobacterium*

INDICACIONES:

INVANZ está indicado para el tratamiento de pacientes con las siguientes infecciones moderadas a severas provocadas por cepas susceptibles de los microorganismos citados. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

- **Infecciones Intraabdominales Complicadas** provocadas por *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, especies de *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, o *Bacteroides uniformis*.
- **Infecciones Dermatológicas Complicadas y de la Estructura Cutánea, incluyendo infecciones en pie diabético sin osteomielitis** provocadas por *Staphylococcus aureus* (sólo cepas susceptibles a meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *bacteroides fragilis*, especies de *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas asaccharolytica* o *Prevotella bivia*.

INVANZ no ha sido estudiado en infecciones en pie diabético con osteomielitis concomitante.

- **Neumonía Adquirida en la Comunidad** provocada por *Streptococcus pneumoniae* (sólo cepas susceptibles a penicilina) e incluidos casos con bacteremia concurrente, *Haemophilus influenzae* (sólo cepas beta-lactamasa negativas), o *Moraxella catarrhalis*.
- **Infecciones Complicadas del Tracto Urinario, incluida pielonefritis**, provocadas por *Escherichia coli*, casos con bacteremia concurrente inclusive, o por *Klebsiella pneumoniae*.
- **Infecciones Pélvicas Agudas, incluidas endometriitis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas quirúrgicas** provocadas por *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, especies de *Peptostreptococcus*, o *Prevotella bivia*.
- **Septicemia Bacteriana.**

Prevención

INVANZ esta indicado en adultos para la profilaxis de infecciones quirúrgicas luego de una cirugía colorrectal electiva.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Morone
 Gerente

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436



A fin de aislar e identificar los organismos causantes de la infección y para determinar su susceptibilidad a ertapenem, deben obtenerse las muestras apropiadas para su examen bacteriológico. La terapia con **INVANZ** (ertapenem) se puede iniciar empíricamente antes de conocer los resultados de dichos análisis. Una vez que se disponga de los resultados, debe ajustarse la terapia antimicrobiana en la forma correspondiente.

Para reducir el desarrollo de resistencia a la droga por parte de las bacterias y mantener la efectividad de **INVANZ** y otras drogas antibacterianas. **INVANZ** debe ser usado solo para tratar o prevenir infecciones en donde haya pruebas o fuertes sospechas de que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando la información de análisis de cultivo y susceptibilidad estén disponibles, deben ser consideradas en la selección y modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de estos datos, la epidemiología local y la susceptibilidad patrón pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS:

Farmacocinética

Absorción

Ertapenem, reconstituido con HCl de lidocaína inyectable al 1%, USP (en solución salina sin epinefrina), se absorbe bien luego de la administración IM con la dosis recomendada de 1 g. La biodisponibilidad media es aproximadamente del 92%. Luego de la administración IM de 1 g diario, las concentraciones plasmáticas máximas medias (C_{max}) se alcanzan aproximadamente en 2 horas (T_{max}).

Distribución

Ertapenem tiene una alta unión a las proteínas plasmáticas. En adultos jóvenes sanos, la unión de ertapenem a las proteínas disminuye con el aumento de las concentraciones plasmáticas, de una unión aproximada del 95% con una concentración plasmática aproximada de <100 microgramos (mcg)/ml a una unión aproximada del 85% con una concentración plasmática aproximada de 300 mcg/ml.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

José Adrián
Accorato

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

01537

82

El volumen de distribución (V_{ds}) de ertapenem en adultos es de aproximadamente 8 litros (0,11 litros/kg), de aproximadamente 0,2 litros/kg en pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad y de aproximadamente 0,16 litros/kg en pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad.

Ertapenem penetra en las ampollas cutáneas inducidas por succión. En la Tabla 3 se presentan las concentraciones de ertapenem alcanzadas en el líquido de las ampollas cutáneas en cada punto de muestreo al tercer día de dosis IV de 1 g una vez al día. El cociente entre el AUC en el líquido de las ampollas cutáneas y el AUC en el plasma es de 0,61.

TABLA 3						
Concentraciones (mcg/ml) de Ertapenem en el líquido de ampollas cutáneas de adultos en cada punto de muestreo al tercer día de dosis IV de 1 g una vez al día						
0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
7	12	17	24	24	21	8

Se midió diariamente el nivel de ertapenem en la leche materna de 5 mujeres lactantes en tres momentos al azar durante 5 días consecutivos luego de la última dosis de 1 g de la terapia intravenosa. La concentración de ertapenem medida en la leche materna el último día del tratamiento (5 a 14 días posparto) en todas las 5 mujeres fue $< 0,38$ mcg/ml; no se evaluaron las concentraciones máximas. En el día 5 luego de la discontinuación de la terapia, el nivel de ertapenem fue indetectable en la leche materna de 4 mujeres y en 1 mujer se detectaron a niveles de trazas ($< 0,13$ mcg/ml).

Los estudios *in vitro* indican que ertapenem no inhibe el transporte de digoxina o vinblastina mediado por la glucoproteína P y que ertapenem no es un sustrato del transporte mediado por la glucoproteína P (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Metabolismo:

En adultos jóvenes sanos, luego de la infusión IV de 1 g de ertapenem radiomarcado, la radioactividad plasmática está constituida predominantemente (94%) por ertapenem. El metabolito

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

José Petrone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goidental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

0'5 3'7

principal del ertapenem es el derivado de anillo abierto formado por hidrólisis del anillo betalactámico.

Los estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por cualquiera de las 6 isoformas principales del citocromo p450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Eliminación:

Ertapenem se elimina principalmente vía renal. La vida media plasmática en adultos jóvenes sanos y en pacientes de 13 a 17 años de edad es aproximadamente de 4 horas y en pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad es aproximadamente de 2,5 horas.

Luego de la administración de una dosis IV de 1 g de ertapenem radiomarcado en adultos jóvenes sanos, se recupera aproximadamente el 80% en la orina y el 10% en las heces. Del 80% recuperado en la orina, aproximadamente el 38% se excreta como droga sin modificar y aproximadamente el 37% como metabolito de anillo abierto.

En adultos jóvenes sanos a quienes se administró una dosis IV de 1 g, las concentraciones promedio de ertapenem en la orina superaron los 984 mcg/ml durante el periodo de 0 a 2 horas posdosis y superaron los 52 mcg/ml durante el periodo de 12 a 24 horas posdosis.

Características de los pacientes:

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de ertapenem son similares en hombres y mujeres.

Ancianos

Las concentraciones plasmáticas luego de dosis IV de ertapenem de 1 g y 2 g son ligeramente mayores (aproximadamente del 39% y 22%, respectivamente) en ancianos (≥65 años) comparado con los adultos jóvenes (<65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes pediátricos

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Las concentraciones plasmáticas de ertapenem son similares en pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad y en adultos luego de una dosis IV de 1 g una vez al día.

Luego de la dosis de 20 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g), los valores de los parámetros farmacocinéticos en pacientes de 13 a 17 años de edad fueron generalmente similares a los de los adultos jóvenes sanos. Tres de cada seis pacientes de 13 a 17 años de edad recibieron menos de una dosis de 1 g. Para proporcionar un cálculo de los datos farmacocinéticos si todos los pacientes de este grupo etario fueran a recibir una dosis de 1 g, los datos farmacocinéticos se calcularon ajustando una dosis de 1 g para suponer una linealidad. Una comparación de los resultados muestra que una dosis de ertapenem de 1 g una vez al día logra un perfil farmacocinético en pacientes de 13 a 17 años de edad de manera comparable al de los adultos. Los cocientes (13 a 17 años/Adultos) para el AUC, el final de la concentración de infusión y la concentración en la mitad del intervalo de dosificación fueron de 0,99; 1,20 y 0,84; respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas en la mitad del intervalo de dosificación luego de una dosis única IV de ertapenem de 15 mg/kg en pacientes de 3 meses a 12 años de edad son similares a las concentraciones plasmáticas en la mitad del intervalo de dosificación luego de una dosis IV de 1 g una vez al día en adultos (ver *Distribución*). La depuración plasmática (ml/min/kg) de ertapenem en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es aproximadamente 2 veces mayor comparada con la de los adultos. Con la dosis de 15 mg/kg, el valor del AUC (duplicado para hacer un modelo de régimen de dosificación de dos veces al día, o sea, una exposición de 30 mg/kg/día) en pacientes de 3 meses a 12 años de edad fue similar al valor del AUC en adultos jóvenes sanos que reciben una dosis IV de ertapenem de 1 g.

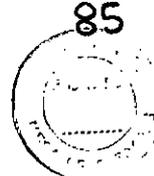
Insuficiencia hepática

No se ha establecida la farmacocinética del ertapenem en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al grado limitado de metabolismo hepático de ertapenem, no es de esperar que la insuficiencia hepática afecte su farmacocinética. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia hepática no es necesario ajustar la dosificación.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Dario Merone
Gerente

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15.36

337



Insuficiencia renal

Luego de una dosis IV única de ertapenem de 1 g en adultos, el AUC es similar en pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} 60-90 ml/min/1,73 m²) comparado con sujetos sanos (de 25 a 82 años de edad). El AUC se incrementa en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl_{cr} 31-59 ml/min/1,73 m²) aproximadamente 1,5 veces comparado con sujetos sanos. El AUC se incrementa en pacientes con insuficiencia renal avanzada (Cl_{cr} 5-30 ml/min/1,73 m²) aproximadamente 2,6 veces comparado con sujetos sanos. El AUC se incrementa en pacientes con insuficiencia renal terminal (Cl_{cr} <10 ml/min/1,73 m²) aproximadamente 2,9 veces comparado con sujetos sanos. Luego de una dosis IV de 1 g administrada inmediatamente antes de una sesión de hemodiálisis, aproximadamente el 30% de la dosis se recupera en el dializado. No existen datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Se recomienda ajustar la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal avanzada o terminal (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Farmacodinamia

Técnicas de dilución:

Para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) antimicrobianas se usan métodos cuantitativos. Dichas CIM proporcionan un cálculo de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Las CIM deben determinarse usando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución[†] (caldo o agar) o en un equivalente con concentraciones de inóculo estandarizadas y con concentraciones estandarizadas del polvo de ertapenem. Los valores de CIM deben interpretarse de acuerdo con los criterios proporcionados en la Tabla 4.

Técnicas de difusión:

Los métodos cuantitativos que requieren medición de diámetros zonales también proporcionan cálculos reproducibles de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Uno de

[†] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formerly NCCLS). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Seventh Edition. Approved Standard CLSI Document M7-A7. CLSI, Wayne, PA, January 2006.

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 John Merone
 Amador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darko Goidental
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15326

estos procedimientos estandarizados^{††} requiere el uso de concentraciones estandarizadas del inóculo. Este procedimiento usa discos de papel impregnados con 10 mcg de ertapenem para evaluar la sensibilidad de los microorganismos al ertapenem. En la Tabla 4 se proporcionan los criterios de interpretación de la difusión en discos.

Técnicas anaeróbicas:

Para las bacterias anaerobias, la sensibilidad al ertapenem en forma de CIM puede determinarse mediante un método de prueba estandarizado^{†††}. §. Los valores de CIM obtenidos deben interpretarse de acuerdo con los criterios proporcionados en la Tabla 4.

Tabla 4 Criterios del NCCLS de interpretación de la sensibilidad para Ertapenem						
Patógeno	Prueba de dilución (CIM en mcg/ml)			Prueba de difusión en disco (diámetros zonales en mm)		
	S	I	R	S	I	R
Aerobios y anaerobios facultativos excepto <i>Streptococcus</i> spp. y <i>Haemophilus</i> spp.	≤2	4	≥8	≥19	16-18	≤15
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (cepas sensibles a penicilina no causantes de meningitis solamente) ^b	≤1 ^c	2	≥4	—	—	—
<i>Streptococcus</i> spp. (beta hemolítico solamente) ^{a,d}	≤1 ^c	—	—	—	—	—
<i>Haemophilus</i> spp. ^a	≤0.5 ^e	—	—	≥19 ^f	—	—
Anaerobios	≤4 ^g	8	≥16	—	—	—

^{††} Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formerly NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Ninth Edition. Approved Standard, CLSI Document M2-A9. CLSI, Wayne, PA, January 2006.

^{†††} Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formerly NCCLS). *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria* - Sixth Edition. Approved Standard, CLSI Document M11-A6. CLSI, Wayne, PA, January 2004.

§ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Formerly NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic bacteria: Informational Supplement. Approved Standard, CLSI Document M100-S16. CLSI, Wayne, PA, January 2006.



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 José Arriaga
 Director

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

0537



- ^a La ausencia actual de datos sobre cepas resistentes impide definir cualquier categoría excepto la de "sensible". Si las cepas producen resultados de CIM diferentes a sensible, deben remitirse a un laboratorio de referencia para pruebas adicionales.
- ^b Los *Streptococcus pneumoniae* que son sensibles a la penicilina (diámetro zonal ≥ 20 mm en discos con 1 mcg de oxacilina) pueden considerarse sensibles al ertapenem. Los aislamientos con diámetros zonales ≤ 19 mm en discos con 1 mcg de oxacilina deben evaluarse contra ertapenem usando un método de CIM.
- ^c Los *Streptococcus pneumoniae* que son sensibles a la penicilina (CIM $\leq 0,06$ mcg/ml) y los *Streptococcus* spp. diferentes al *S. pneumoniae* que son sensibles a la penicilina (CIM $\leq 0,12$ mcg/ml) pueden considerarse sensibles al ertapenem. No se recomienda evaluar al ertapenem contra aislamientos intermedios o resistentes a la penicilina, ya que no se dispone de criterios de interpretación confiables para el ertapenem.
- ^d Los *Streptococcus* spp. beta hemolíticos que son sensibles a la penicilina (diámetros zonales ≥ 24 mm en discos con 10 unidades de penicilina) pueden considerarse sensibles al ertapenem. Los aislamientos con diámetros zonales < 24 mm en discos con 10 unidades de penicilina deben evaluarse contra ertapenem usando un método de CIM. Como no se dispone de criterios de interpretación de difusión en discos con penicilina para los estreptococos del grupo viridans, no deben evaluarse contra ertapenem.
- ^e Estos estándares interpretativos son aplicables al procedimiento de microdilución en caldo usando un Medio de Prueba de *Haemophilus* (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en aire ambiente a 35° C durante 20-24 horas.
- ^f Estos diámetros zonales son aplicables a las pruebas realizadas por difusión en discos usando agar Medio de Prueba de *Haemophilus* (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en CO₂ al 5% a 35° C durante 16-18 horas.
- ^g Estos estándares interpretativos son aplicables solamente a la dilución en agar usando agar *Brucella* suplementado con hemina, vitamina K1 y sangre de oveja defibrinada al 5% o laqueada con una suspensión directa de colonias o con un cultivo fresco de 6 a 24 horas en medio de tioglicolato enriquecido e incubado en frasco o cámara anaeróbica a 35-37° C durante 42-48 horas.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jorge Nelson
A. Poderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Gordentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

0537



Un informe de "Sensible" indica que es probable que el patógeno sea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones generalmente alcanzables. Un informe de "Intermedio" indica que el resultado debe considerarse ambiguo y, si el microorganismo no es completamente sensible a fármacos alternativos clínicamente viables, debe repetirse la prueba. Esta categoría implica una potencial aplicabilidad clínica en los lugares del organismo donde el fármaco se concentra fisiológicamente o en situaciones donde pueden usarse dosis elevadas del fármaco. Esta categoría también proporciona una zona amortiguadora que evita que pequeños factores técnicos descontrolados causen discrepancias significativas en la interpretación. Un informe de "Resistente" indica que no es probable que el patógeno sea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones generalmente alcanzables; debe elegirse otra terapia.

Control de calidad:

Los procedimientos estandarizados para la prueba de sensibilidad requiere el uso de microorganismos con control de calidad (QC) para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de la prueba. El polvo estándar de ertapenem debe proporcionar los siguientes rangos de valores observados en la Tabla 5. Los microorganismos con control de calidad son cepas específicas de organismos con propiedades biológicas intrínsecas. Las cepas con QC son cepas muy estables que proporcionarán un patrón de sensibilidad estándar y reproducible. Las cepas específicas usadas para el control de calidad microbiológico no son clínicamente significativas.

Tabla 5 Rangos aceptables de control de calidad para Ertapenem			
Cepa con QC	ATCC®	Prueba de dilución (CIM en mcg/ml)	Prueba de difusión en discos (diámetros zonales en mm)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29212	4-16	No aplicable
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	0,06-0,25	No aplicable
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	No aplicable	24-31
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^h	49619	0,03-0,25 ⁱ	28-35
<i>Escherichia coli</i>	25922	0,004-0,016	29-36
<i>Haemophilus influenzae</i>	49766	0,016-0,06 ^j	27-33 ^k
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	2-8	13-21

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Berón
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Dario Goldentur
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436



<i>Bacteroides fragilis</i>	25285	0,06-0,25 ^l (0,06-0,5) ^m	No aplicable
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	29741	0,25-1,0 ^l (0,5-2,0) ^m	No aplicable
<i>Eubacterium lentum</i>	43055	0,5-2,0 ^l (0,5-4,0) ^m	No aplicable

- ^h Este organismo se usa para el control de calidad de la prueba de sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus spp.*
- ⁱ Estos rangos de control de calidad se aplican al *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 evaluado por microdilución en caldo usando caldo de Mueller-Hinton con ajuste de cationes con sangre equina lisada al 2% o 5% inoculada con una suspensión directa de colonias e incubada en aire ambiente a 35° C durante 20-24 horas.
- ^j Estos rangos de control de calidad se aplican al *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 evaluado por el procedimiento de microdilución usando el Medio de Prueba de *Haemophilus* (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en aire ambiente a 35° C durante 20-24 horas.
- ^k Estos rangos de control de calidad se aplican al *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 evaluado por difusión en discos usando agar Medio de Prueba de *Haemophilus* (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en CO₂ al 5% a 35° C durante 16-18 horas.
- ^l Estos rangos de control de calidad se aplican solamente a la dilución en agar usando agar *Brucella* suplementado con hemina, vitamina K1 y sangre de oveja desfibrinada al 5% o laqueada inoculada con una suspensión directa de colonias o un cultivo fresco de 6 a 24 horas en un medio de tioglicolato enriquecido e incubado en frasco o cámara anaeróbica a 35-37° C durante 42-48 horas.
- ^m Rangos de control de calidad aplicables para el método de microdilución en caldo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis usual de **INVANZ** en pacientes a partir de 13 años de edad es de 1gramo (g) administrado una vez por día. La dosis usual en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es de 15 mg/Kg dos veces al día (no excediendo 1 g/día).

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nelson
Moderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

INVANZ puede ser administrado por infusión intravenosa (IV) o por inyección intramuscular (IM). Al ser administrado por vía intravenosa **INVANZ** debe ser dosificado por infusión durante un período de 30 minutos.

La administración intramuscular de **INVANZ** puede ser utilizada como alternativa a la administración intravenosa en el tratamiento de aquellas infecciones para las cuales la vía intramuscular sea la más apropiada.

La duración usual del tratamiento con **INVANZ** es de 3 a 14 días, si bien varía según el tipo de infección y el patógeno que la provoca. (Ver INDICACIONES). Cuando se encuentre clínicamente indicado, y de haberse observado una mejoría clínica, puede implementarse un cambio a un antimicrobiano oral apropiado.

En estudios clínicos controlados, los pacientes fueron tratados durante 3 a 14 días. La duración total del tratamiento fue determinada por el médico tratante sobre la base del sitio y la severidad de la infección, y de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En algunos de dichos estudios, el tratamiento fue convertido a terapia oral a discreción del médico tratante, luego que quedase demostrada la mejoría clínica.

Profilaxis de la infección de herida/s quirúrgica/s después de una cirugía colorrectal electiva: Para prevenir las infecciones del sitio quirúrgico después de la cirugía colorrectal electiva en adultos, la dosis recomendada es de 1 g administrada en una sola dosis intravenosa administrada 1 hora antes de la incisión quirúrgica.

Pacientes con insuficiencia renal: **INVANZ** puede ser utilizado para el tratamiento de infecciones en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes cuyo clearance de creatinina sea > 30 ml/min/1,73m², no es necesario efectuar ajustes de la dosis. Aquellos pacientes con insuficiencia renal avanzada (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1,73m²), incluidos los sometidos a hemodiálisis, deben recibir 500 mg diariamente.

Profilaxis de infecciones quirúrgicas luego de una cirugía colorrectal electiva: Para la profilaxis de infecciones quirúrgicas luego de una cirugía colorrectal electiva, en adultos la dosis recomendada es una dosis única de 1g administrada de forma intravenosa una hora antes de la incisión quirúrgica.

Pacientes en Hemodiálisis: En un estudio clínico, luego de una dosis única IV de 1g de ertapenem administrada inmediatamente antes de la sesión de hemodiálisis, aproximadamente 30% de la dosis fue recuperada en el dializado. Cuando se administra la dosis diaria recomendada de 500

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

JOSE V. GONZALEZ
ASISTENTE

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dardo Goldentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

0537



mg de **INVANZ** a pacientes en hemodiálisis dentro de las 6 horas previas a la hemodiálisis, se recomienda una dosis complementaria de 150 mg luego de la sesión de hemodiálisis. Si **INVANZ** es administrado por lo menos 6 horas antes de la hemodiálisis, no es necesaria ninguna dosis complementaria. No se cuenta con datos en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o a hemofiltrado.

Cuando sólo se cuenta con una medición de la creatinina sérica, se puede utilizar la fórmula* siguiente para estimar el clearance de creatinina. La creatinina sérica debe representar un estado estable de la función renal.

Hombres:
$$\frac{(\text{peso en kg}) \times (140 - \text{edad en años})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg / 100ml)}}$$

Mujeres:
$$(0,85) \times (\text{el valor calculado para hombres})$$

No se recomienda realizar ningún ajuste de dosis en pacientes con una función hepática deteriorada. La dosis recomendada de **INVANZ** puede ser administrada independientemente de la edad o el sexo del paciente.

Instrucciones de Uso

Pacientes a partir de 13 años de edad

Preparación para administración por vía intravenosa:

NO MEZCLAR NI APLICAR **INVANZ** POR INFUSIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α -D-GLUCOSA).

INVANZ DEBE SER RECONSTITUIDO Y LUEGO DILUIDO PREVIO A SU ADMINISTRACIÓN

1. Reconstituya el contenido del vial de **INVANZ** 1g con 10 ml de uno de los siguientes diluyentes: Agua para Inyectables, Cloruro de Sodio 0,9% para Inyectables, o Agua Bacteriostática para Inyectables.
2. Agitar bien para disolver, y transferir de inmediato el contenido del vial reconstituido a 50 ml de Cloruro de Sodio 0,9% para Inyectables.
3. Completar la infusión dentro de las 6 horas de su reconstitución.

** Ecuación de Cockcroft y Gault: Cockcroft DW, Gault MH. "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine". Nephron. 1976

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Velone
A. Moderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

0537



Preparación para administración intramuscular:

INVANZ DEBE SER RECONSTITUIDO PREVIO A SU ADMINISTRACIÓN

1. Reconstituya el contenido de un vial de INVANZ 1 g con 3,2 ml de clorhidrato de lidocaína al 1,0% o 2,0% para inyectables*** (**sin epinefrina**). Agitar el vial a fondo para formar la solución.
2. Extraiga de inmediato el contenido del vial, y adminístrelo por inyección intramuscular profunda dentro de una masa muscular mayor (como ser los músculos del glúteo o la parte lateral de la cadera).
3. La solución intramuscular reconstituida debe ser utilizada en 1 hora luego de su preparación.

Nota: La solución reconstituida no debe ser administrada por vía intravenosa.

Pacientes de 3 meses a 12 años de edad.

Preparación para administración por vía intravenosa:

NO MEZCLAR NI APLICAR INVANZ POR INFUSIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α -D-GLUCOSA).

INVANZ DEBE SER RECONSTITUIDO Y LUEGO DILUIDO PREVIO A SU ADMINISTRACIÓN

1. Reconstituya el contenido del vial de INVANZ 1g con 10 ml de uno de los siguientes diluyentes: Agua para Inyectables, Cloruro de Sodio 0,9% para Inyectables, o Agua Bacteriostática para Inyectables.
2. Agitar bien para disolver, y transferir de inmediato el volumen equivalente a 15 mg / Kg de peso corporal (no excediendo 1 g diario) del vial reconstituido y diluir en Cloruro de Sodio 0,9% para Inyectables hasta una concentración final de 20 mg/ml o menor.
3. Completar la infusión dentro de las 6 horas de su reconstitución.

Preparación para administración intramuscular:

INVANZ DEBE SER RECONSTITUIDO PREVIO A SU ADMINISTRACIÓN

1. Reconstituya el contenido de un vial de INVANZ 1 g con 3,2 ml de clorhidrato de lidocaína al 1,0% o 2,0% para inyectables*** (**sin epinefrina**). Agitar el vial a fondo para formar la solución.
2. Extraiga de inmediato el volumen equivalente a 15 mg / Kg de peso corporal (no excediendo 1 g diario) y adminístrelo por inyección intramuscular profunda dentro de una masa muscular mayor (como ser los músculos del glúteo o la parte lateral de la cadera).

*** Ver la información de prescripción para el clorhidrato de lidocaína

*** Ver la información de prescripción para el clorhidrato de lidocaína

Mercck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Rierone
Cordero

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

0537



3. La solución intramuscular reconstituida debe ser utilizada en el transcurso de 1 hora luego de su preparación. **Nota: La solución reconstituida no debe ser administrada por vía intravenosa.**

Los productos droga parenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de material particulado y decoloración previo a su uso, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Las soluciones de **INVANZ** varían de incoloras a amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de dicho rango no afectan la potencia del producto.

CONTRAINDICACIONES:

INVANZ está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes o a otras drogas de la misma clase, o bien en pacientes que han demostrado reacciones anafilácticas a los betalactámicos.

Debido al uso de clorhidrato de lidocaína como diluyente, **INVANZ** administrado por vía intramuscular está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales del tipo amida, y en pacientes con shock o bloqueo cardíaco severo. (Ver la información de prescripción para clorhidrato de lidocaína).

PRECAUCIONES:

En pacientes que recibían terapia con betalactámicos, se informó acerca de reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales. Dichas reacciones tienen una mayor probabilidad de producirse en individuos con antecedentes de sensibilidad a alérgenos múltiples. Se informó acerca de individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que habían sufrido reacciones de hipersensibilidad severas al ser tratados con otro betalactámico. Antes de iniciar el tratamiento con **INVANZ**, se debe averiguar con el paciente acerca de reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si se produjera cualquier reacción alérgica a **INVANZ**, discontinúe la droga de inmediato. **Las reacciones anafilácticas serias requieren un tratamiento de emergencia inmediato.**

Los informes de casos en la literatura han demostrado que la administración concomitante de carbapenems, incluyendo ertapenem, en pacientes que recibieron ácido valproico o divalproex sódico, resultaron en una reducción en las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden caer por debajo del rango terapéutico como resultado de

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
J. J. Varela
A. Pedernero

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fárm. Sebastián Darío Golden
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15200

01537



esta interacción, por lo tanto, aumentando el riesgo de brote de ataques convulsivos. El aumento de la dosis de ácido valproico o divalproex sódico puede no ser suficiente para superar esta interacción. Generalmente no se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido de sodio / divalproex valproico. Antibacterianos que no sea carbapenems se debe considerar para el tratamiento de infecciones en pacientes cuyos ataques están bien controlados con ácido valproico o divalproex sódico. Si es necesaria la administración de INVANZ, se debe considerar la terapia anticonvulsiva suplementaria (Ver Interacciones con otros medicamentos).

Tal como sucede con otros antibióticos, el uso prolongado de **INVANZ** puede tener como resultado el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Es esencial evaluar en forma repetida la condición del paciente. Si se produjera una superinfección durante el tratamiento, deben adoptarse las medidas apropiadas.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluso ertapenem, se informó acerca de colitis pseudomembranosa, la cual puede variar en cuanto a su severidad, de leve a poner en peligro la vida. Por lo tanto, resulta importante considerar dicho diagnóstico en pacientes que presentan diarrea en forma subsiguiente a la administración de agentes antibacterianos. Los estudios indican que la causa primaria de la "colitis asociada con los antibióticos" es una toxina producida por *Clostridium difficile*.

Se debe actuar con precaución cuando se administre **INVANZ** por vía intramuscular, a fin de evitar aplicar la inyección dentro de un vaso sanguíneo (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

El diluyente para la administración intramuscular de **INVANZ** es el clorhidrato de lidocaína. Ver la información de prescripción para el clorhidrato de lidocaína.

Embarazo

No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **INVANZ** sólo debe ser utilizado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al que se somete a la madre y al feto.

Lactancia

Ertapenem es excretado en la leche materna. Se debe actuar con precaución al administrar **INVANZ** a mujeres en período de lactancia.

60

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Neri
Apothecario

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldent
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15453

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de **INVANZ** en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad es avalada por evidencia de estudios clínicos adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, y datos adicionales de estudios controlados comparativos en pacientes de 3 meses a 17 años de edad con las siguientes infecciones:

- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Infecciones dermatológicas complicadas y de la estructura cutánea.
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Infecciones pélvicas agudas.
- Septicemia Bacteriana.

INVANZ no está recomendado en infantes menores de 3 meses, aunque no hay datos disponibles.

INVANZ no está recomendado en pacientes pediátricos para el tratamiento de meningitis debido a la falta de penetración suficiente a los fluidos cerebroespinales.

Uso en personas de Edad Avanzada

En los estudios clínicos, la eficacia y seguridad de **INVANZ** en personas de edad avanzada (≥ 65 años) resultó comparable a la observada en pacientes más jóvenes (<65 años).

Interacciones Medicamentosas

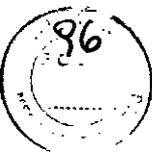
Cuando se administra ertapenem con probenecid, probenecid compite por la secreción tubular activa, y así inhibe la excreción renal de ertapenem. Ello conduce a incrementos pequeños pero estadísticamente significativos en la vida media de eliminación (19%) y en el nivel de exposición sistémica (25%). Cuando ertapenem es administrado junto con probenecid, no es necesario efectuar ajustes de la dosis. Debido al pequeño efecto sobre su vida media, no se recomienda la coadministración con probenecid para prolongar la vida media de ertapenem.

Los estudios *in vitro* indican que ertapenem no inhibe el transporte de digoxina o vinblastina mediado por la glucoproteína P, como así también que ertapenem no es un sustrato para el transporte mediado por la glucoproteína P. Los estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por cualquiera de las seis isoformas (CYP) principales de los citocromos p450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Las interacciones medicamentosas

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Gerardo
Apudante

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fabr. Sebastián Darío Goldent
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15.000

0537



provocadas por inhibición del clearance de drogas mediado por la glucoproteína-P o por las isoformas CYP, resultan improbables.

Excepto por el estudio con probenecid, no se han realizado estudios clínicos de interacciones medicamentosas específicas.

Una disminución clínicamente significativa de los niveles en suero de Ácido Valproico fue reportada en pacientes que recibían antibióticos del tipo carbapenem y que podría resultar en la pérdida del control de los ataques convulsivos. Aunque el mecanismo de esta interacción no es totalmente conocido, datos de estudios in Vitro y en animales sugieren que los antibióticos de tipo carbapenem pueden inhibir la hidrólisis glucuronida del Ácido Valproico. El nivel de concentración de Acido Valproico en suero debe ser monitoreado frecuentemente luego de iniciar la terapia con carbapenem. Terapias alternativas deben ser consideradas si los niveles de Acido Valproico en suero caen por debajo del rango terapéutico o un ataque convulsivo ocurre.

REACCIONES ADVERSAS:

La cantidad total de pacientes tratados con ertapenem en los estudios clínicos fue de más de 1900, de los cuales más de 1.850 recibieron una dosis de 1 g de **INVANZ**. La mayoría de las reacciones adversas informadas en dichos estudios clínicos fueron descriptas como leves a moderadas, en cuanto a su severidad. Las reacciones adversas relacionadas con la droga fueron informadas en aproximadamente 20% de los pacientes tratados con ertapenem. Ertapenem fue discontinuado debido a reacciones adversas consideradas como relacionadas con la droga en 1,3% de los pacientes.

Las reacciones adversas relacionadas con la droga más comunes informadas durante el tratamiento parenteral en pacientes tratados con ertapenem fueron: diarrea (4,3%), complicación en la vena de la infusión (3,9%), náuseas (2,9%), y cefalea (2,1%).

Durante el tratamiento parenteral en pacientes tratados con ertapenem se informaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la droga:

Comunes (≥ 1/100, < 1/10)	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
	Trastornos vasculares	Complicación en la vena de la infusión, flebitis/ tromboflebitis
	Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos
Poco comunes	Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, somnolencia, insomnio,

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nicone
 Apellido

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

(>1/1000, < 1/100)		convulsiones, confusión
	Trastornos cardíacos y vasculares	Extravasación, hipotensión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea
	Trastornos gastrointestinales	Candidiasis oral, constipación, regurgitación ácida, diarrea asociada con <i>C. difficile</i> , boca seca, dispepsia, anorexia
	Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema, prurito
	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor abdominal, alteración en el sentido del gusto, astenia/ fatiga, candidiasis, edema/ inflamación, fiebre, dolor, dolor de pecho
	Trastornos en el sistema reproductor y en las mamas	Prurito vaginal

En los ensayos clínicos, durante el tratamiento parenteral, se informó acerca de convulsiones en 0,2% de los pacientes tratados con ertapenem, 0,3% de pacientes tratados con piperacilina/ tazobactam, y 0% de pacientes tratados con ceftriaxona.

En la mayoría de los estudios clínicos, el tratamiento parenteral fue seguido de un cambio a un antimicrobiano oral apropiado. Durante el período de tratamiento completo y en un período de 14 días de seguimiento postratamiento, las reacciones adversas relacionadas con la droga en pacientes tratados con INVANZ incluyeron aquéllas enumeradas en el cuadro anterior, como así también rash y vaginitis, con una incidencia $\geq 1,0\%$ (comunes), y reacciones alérgicas, malestar e infecciones fúngicas con una incidencia de $>0,1\%$ pero $< 1,0\%$ (poco comunes).

En un estudio clínico para el tratamiento de infecciones en pie diabético, en el que 289 adultos diabéticos fueron tratados con ertapenem, el perfil de las reacciones adversas relacionadas a la droga fue generalmente similar al observado en estudios previos.

En un estudio clínico para la profilaxis de infecciones quirúrgicas luego de una cirugía colorrectal electiva, en donde 476 pacientes adultos recibieron una dosis de 1 g de ertapenem previo a la

Merck Sharp & Dohme Argentina S.A. Inc.

Jose M. Oñe
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. S.A. INC.
Escriba. Sebastián Darío Gunder. ul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15473



0537

cirugía, la única reacción adversa relacionada a la droga no observada en estudios clínicos previos fue bradicardia sinusal, con una incidencia > 0.1 % pero < a 1.0 % (poco común).

Pacientes pediátricos.

El total de pacientes pediátricos tratados con ertapenem en estudios clínicos fue de 384. El perfil de seguridad total es comparable con el de pacientes adultos. En estudios clínicos, las reacciones adversas mas comunes relacionadas a la droga reportadas durante la terapia parenteral fueron: diarrea (6.5%), dolor en el sito de infusión (5.5%) y eritema en el sitio de infusión (2.6 %), vómitos (2.1%).

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante la terapia parenteral en pacientes pediátricos tratados con ertapenem:

Común (\geq 1/100, <1/100)	Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos
	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema, dolor, Flebitis, inflamación en el sitio de infusión
	Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rash

Las reacciones adversas adicionales reportadas durante la terapia parenteral en estudios clínicos con una incidencia > 0.5 % pero < 1.0 % en pacientes tratados con **INVANZ** fueron: dureza en el sitio de infusión, prurito en el sito de infusión, calor y flebitis en el sitio de infusión.

En los estudios clínicos en pacientes pediátricos, la mayoría de los pacientes utilizó terapia parenteral seguida por un cambio a una terapia antimicrobial oral apropiada. Durante el período de tratamiento y los 14 días posteriores, las reacciones adversas relacionadas a las drogas en pacientes tratados con **INVANZ** no fueron diferentes a las enumeradas anteriormente.

Experiencia Post- comercialización:

Las siguientes experiencias post-comercialización fueron reportadas:

Sistema inmune: anafilaxis incluyendo reacciones anafilactoides

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jorge Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío GoldeRtut
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

0537



Trastornos psiquiátricos: estado mental alterado (incluyendo agitación, agresividad, delirio, desorientación, cambios en el estado mental).

Trastornos del sistema nervioso: disminución del nivel de conciencia, disquinesia, trastornos de la marcha, alucinaciones, mioclonías, temblor y calambres.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)

Trastornos del musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular.

HALLAZGOS EN PRUEBAS DE LABORATORIO

Las anomalías de laboratorio relacionadas con la droga y observadas más comúnmente durante el tratamiento parenteral en pacientes que recibían INVANZ fueron elevaciones en las transaminasas hepáticas (ALT-AST), la fosfatasa alcalina y el recuento de plaquetas.

En la mayoría de los estudios clínicos, el tratamiento parenteral fue seguido por un cambio a un antimicrobiano oral apropiado. Durante la totalidad del periodo de tratamiento y un lapso adicional de 14 días de seguimiento postratamiento, las anomalías de laboratorio relacionadas con la droga en pacientes tratados con **INVANZ** no resultaron diferentes a las enumeradas anteriormente.

Otras anomalías relacionadas con la droga incluyeron las siguientes: incrementos en bilirrubina sérica directa, bilirrubina sérica total, eosinófilos, bilirrubina sérica indirecta, tiempo de tromboplastina parcial, bacterias urinarias, nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, glucosa sérica, monocitos, células epiteliales en orina, hematíes en orina; disminuciones en los neutrófilos segmentados, leucocitos, hematocrito, hemoglobina y recuento de plaquetas.

En un estudio clínico para el tratamiento de infecciones en pie diabético en donde 289 pacientes fueron tratados con ertapenem, el perfil de anomalías de laboratorio fue generalmente similar al observado en estudios clínicos anteriores.

En un estudio clínico para la profilaxis de infecciones quirúrgicas luego de cirugía colorectal electiva, en donde 476 pacientes adultos recibieron una dosis de 1 g de ertapenem antes de la cirugía, no hubo reportes adicionales de anomalías de laboratorio relacionadas a la droga durante la terapia parenteral.

Pacientes pediátricos.

La anomalía de laboratorio relacionada a la droga más frecuentemente observada durante la terapia parenteral en pacientes que recibieron **INVANZ** fue una disminución en el recuento de neutrófilos.

8

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Poderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldemur
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Otras anomalías de laboratorio relacionadas a la droga observadas durante el tratamiento y luego de 14 días fueron: elevación en ALT y AST, disminución en los glóbulos blancos e incremento en los eosinófilos.

Estudios Clínicos:

Pacientes adultos

Infecciones intraabdominales complicadas

En un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en adultos. Este estudio comparó ertapenem (1 g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactám (3,375 g IV cada 6 horas) durante 5 a 14 días y enroló a 665 pacientes. En la visita basal, los pacientes se estratificaron en dos grupos: apendicitis localizada complicada (estrato 1) y cualquier otra infección intraabdominal complicada, incluyendo infecciones colónicas, del intestino delgado y biliares y peritonitis generalizada (estrato 2). Las tasas de éxito clínico y microbiológico 1 o 2 semanas postratamiento fueron del 89,6% (190/212) para ertapenem y del 82,7% (162/196) para piperacilina/tazobactám; las tasas de éxito 4 a 6 semanas postratamiento (prueba de curación) fueron del 86,7% (176/203) para ertapenem y del 81,3% (157/193) para piperacilina/tazobactám. En la prueba de curación, las tasas de éxito en los pacientes del estrato 1 fueron del 90,4% (85/94) para ertapenem y del 90,1% (82/91) para piperacilina/tazobactám y las tasas de éxito en los pacientes del estrato 2 fueron del 83,5% (91/109) para ertapenem y del 73,5% (75/102) para piperacilina/tazobactám. En la Tabla 6 se presentan las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en pacientes evaluables microbiológicamente.

Tabla 6. Tasas de éxito clínico en la Prueba de Curación por patógeno en pacientes adultos microbiológicamente evaluables con infecciones intraabdominales complicadas		
Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactám % (n/N)*
<i>Escherichia coli</i>	86,7 (137/158)	80,0 (108/135)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	92,9 (13/14)	70,6 (12/17)
Especies de <i>Clostridia</i>	88,8 (71/80)	78,1 (50/64)
Especies de <i>Eubacterium</i>	92,7 (38/41)	86,2 (25/29)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	80,6 (29/36)	88,5 (23/26)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> †	86,7 (183/211)	85,9 (177/206)
Especies de <i>Prevotella</i>	80,0 (20/25)	76,5 (13/17)
* Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos		
† Incluye <i>Bacteroides fragilis</i> y especies del grupo <i>B. fragilis</i>		

El tratamiento con ertapenem tuvo un éxito del 100% (3/3) en pacientes con bacteriemia por *E. coli*

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Agentes
Moderado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Infecciones complicadas de la piel y de las estructuras cutáneas incluyendo infecciones de miembro inferior diabético

En un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas en adultos. Este estudio comparó ertapenem (1 g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactám (3,375 g IV cada 6 horas) durante 7 a 14 días y enroló 540 pacientes incluyendo pacientes con infección de miembro inferior diabético, abscesos profundos de tejidos blandos, infección de herida postraumática y celulitis con drenaje purulento. Las tasas de éxito clínico 10 a 21 días postratamiento (prueba de curación) fueron del 82,2% (152/185) para ertapenem y del 84,5% (147/174) para piperacilina/tazobactám. Las tasas de éxito clínico para ertapenem y piperacilina/tazobactám, respectivamente, en la prueba de curación para las infecciones en estudio fueron: infección de miembro inferior diabético, 65,7% (23/35) y 73,3% (22/30); absceso profundo de tejidos blandos, 96,7% (29/30) y 94,4% (34/36); infección de herida postraumática, 83,3% (25/30) y 84,6% (22/26); y celulitis con drenaje purulento, 93,1% (27/29) 87,5% (21/24). En la Tabla 7 se presentan las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en pacientes evaluables microbiológicamente.

Tabla 7. Tasas de éxito clínico en la Prueba de Curación por patógeno en pacientes adultos clínicamente evaluables con infecciones complicadas de la piel y de las estructuras cutáneas		
Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactám % (n/N)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	76,1 (54/71)	78,9 (56/71)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	81,3 (13/16)	93,8 (15/16)
<i>Escherichia coli</i>	94,1 (16/17)	80,0 (12/15)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	87,1 (27/31)	90,9 (20/22)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> †	100 (11/11)	92,3 (12/13)
Especies de <i>Prevotella</i>	100 (12/12)	100 (17/17)
* Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos		
† Incluye <i>Bacteroides fragilis</i> y especies del grupo <i>B. fragilis</i>		

Infecciones de pie diabético

En un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones de pie diabético en adultos. El estudio comparó ertapenem (1 g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactám (3,375 g IV cada 6 horas) y enroló 586 pacientes. Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de 5 a 28 días de tratamiento (parenteral y oral). Las tasas de éxito clínico 10 días postratamiento

fueron del 87,4% (180/206) para ertapenem y del 82,7% (162/196) para piperacilina/tazobactám. En la Tabla 8 se presentan las tasas de éxito clínico en la visita postratamiento por patógeno en pacientes clínicamente evaluables.

Tabla 8. Tasas de éxito clínico en la Visita Postratamiento por patógeno en pacientes adultos clínicamente evaluables con infecciones de pie diabético		
Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactám % (n/N)*
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	84,5 (60/71)	81,3 (52/64)
<i>Streptococcus</i>	100,0 (11/11)	83,3 (5/6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	71,4 (15/21)	84,6 (22/26)
<i>Escherichia coli</i>	90,9 (10/11)	100,0 (5/5)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	91,8 (56/61)	81,1 (43/53)
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	60,0 (6/10)	71,4 (5/7)
Especies de <i>Prevotella</i>	87,0 (20/23)	78,9 (15/19)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> †	90,0 (18/20)	72,9 (10/13)
* Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos		
† Incluye <i>Bacteroides fragilis</i> y especies del grupo <i>B. fragilis</i>		

Neumonía adquirida en la comunidad

En dos estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, controlados y doble ciego se evaluó ertapenem para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. Ambos estudios compararon ertapenem (1 g por vía parenteral una vez al día) con ceftriaxona (1 g por vía parenteral una vez al día). Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de 10 a 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Estos estudios enrolaron 866 pacientes en total. Las tasas de éxito clínico (estudios combinados) 7 a 14 días postratamiento (prueba de curación) fueron del 92,0% (335/364) para ertapenem y del 91,8% (270/294) para ceftriaxona. En la Tabla 9 se presentan las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables combinados.

Tabla 9. Tasas de éxito clínico en la Prueba de Curación por patógeno en pacientes adultos microbiológicamente evaluables con neumonía adquirida en la comunidad		
Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Ceftriaxona % (n/N)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	100 (13/13)	88,9 (8/9)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Néron
 Presidente

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldenful
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

103

0'5'37

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	89,6 (86/96)	93,7 (74/79)
<i>Haemophilus influenzae</i>	87,9 (29/33)	93,5 (29/31)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	90,0 (27/30)	88,9 (24/27)
* Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos		

El tratamiento con ertapenem tuvo un éxito del 88,9% (16/18) en pacientes con bacteriemia por *S. pneumoniae*; ninguno de estos pacientes tuvo una persistencia documentada de la bacteriemia.

Infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis

En dos estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, controlados y doble ciego se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario en adultos, incluyendo pielonefritis. Ambos estudios compararon ertapenem (1 g por vía parenteral una vez al día) con ceftriaxona (1 g por vía parenteral una vez al día). Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a ciprofloxacina oral (500 mg dos veces al día) durante un total de 10 a 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Estos estudios enrolaron 850 pacientes en total. Las tasas de éxito microbiológico (estudios combinados) 5 a 9 días postratamiento (prueba de curación) fueron del 89,5% (229/256) para ertapenem y del 91,1% (204/224) para ceftriaxona. En la visita basal, los pacientes se estratificaron en dos grupos: pielonefritis y cualquier otra infección complicada del tracto urinario. En el estrato pielonefritis, las tasas de éxito microbiológico (estudios combinados) fueron del 91,3% (116/127) para ertapenem y del 93,4% (99/106) para ceftriaxona. En la Tabla 10 se presentan las tasas de erradicación en la prueba de curación por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables combinados.

Tabla 10. Tasas de erradicación en la Prueba de Curación por patógeno en pacientes adultos microbiológicamente evaluables con infecciones complicadas del tracto urinario

Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Ceftriaxona % (n/N)*
<i>Escherichia coli</i>	92,1 (176/191)	92,3 (143/155)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	85,7 (24/28)	96,0 (24/25)
<i>Proteus mirabilis</i>	75,0 (9/12)	87,5 (7/8)
* Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos		

El tratamiento con ertapenem tuvo un éxito del 91,7% (22/24) en pacientes con bacteriemia por *E. coli*; ninguno de estos pacientes tuvo una persistencia documentada de la bacteriemia.

Infecciones pelvianas agudas incluyendo endometriitis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas
posquirúrgicas

g

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jorge Belmonte
Gerente

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

En un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones pelvianas agudas en adultos. Este estudio comparó ertapenem (1 g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactám (3,375 g IV cada 6 horas) durante 3 a 10 días y enroló 412 pacientes, incluyendo 350 pacientes con infecciones obstétricas/posparto y 45 pacientes con aborto séptico. Las tasas de éxito clínico 2 a 4 semanas postratamiento (prueba de curación) fueron del 93,9% (153/163) para ertapenem y del 91,5% (140/153) para piperacilina/tazobactám. En la Tabla 11 se presentan las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables.

Tabla 11. Tasas de éxito clínico en la Prueba de Curación por patógeno en pacientes adultos microbiológicamente evaluables con infecciones pelvianas agudas		
Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactám % (n/N)*
<i>Streptococcus agalactiae</i>	90,9 (10/11)	93,8 (15/16)
<i>Escherichia coli</i>	87,8 (36/41)	92,3 (36/39)
Especies de <i>Clostridia</i>	100 (11/11)	100 (10/10)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	96,4 (80/83)	92,7 (76/82)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> [†]	96,8 (30/31)	92,5 (37/40)
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	92,9 (13/14)	92,3 (12/13)
Especies de <i>Prevotella</i>	96,3 (52/54)	92,0 (46/50)

* Número de aislamientos con prueba de respuesta favorable/Número total de aislamientos
[†] Incluye *Bacteroides fragilis* y especies del grupo *B. fragilis*

El tratamiento con ertapenem tuvo un éxito del 100% (6/6) en pacientes con bacteriemia por *E. coli*.

Profilaxis de infecciones del área quirúrgica luego de una cirugía colorrectal electiva

Un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de profilaxis quirúrgica que enroló 1002 pacientes adultos comparó INVANZ IV (1 g) con cefotetán IV (2 g) administrados durante 30 minutos, 1 hora antes de una cirugía colorrectal electiva. Para el análisis primario se consideraron como fracasos de la profilaxis a los pacientes con infecciones documentadas del área quirúrgica, además de aquellos con filtración anastomótica postoperatoria o uso antibiótico sin explicación. La tasa global de respuesta clínica favorable en la visita de seguimiento 4 semanas postratamiento ajustada por procedimiento quirúrgico (el criterio primario de valoración de eficacia) fue del 72,0% en los pacientes del grupo con ertapenem (N=338) y del 57,2% en el grupo con cefotetán (N=334) (diferencia del 14,8% [IC 95%, 7,5%; 21,9%]), demostrando la superioridad del ertapenem sobre el comparador en la profilaxis de pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva. La tasa de infección documentada del área quirúrgica en la visita 4 semanas postratamiento ajustada por

9

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José León
 A. Odegar

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Barrio Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

01537



procedimiento quirúrgico fue del 18,1% para los pacientes del grupo con ertapenem y del 31,1% para el comparador, también demostrando la superioridad del ertapenem sobre el cefotetán (diferencia de -13,0% [IC 95%; -19,5%; -6,5%]).

Pacientes pediátricos

En dos estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos se evaluó ertapenem en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad. El primer estudio enroló 404 pacientes y comparó ertapenem (15 mg/kg IV cada 12 horas en pacientes de 3 meses a 12 años de edad y 1 g IV una vez al día en pacientes de 13 a 17 años de edad) con ceftriaxona (50 mg/kg/día IV en dos dosis divididas en pacientes de 3 meses a 12 años de edad y 50 mg/kg/día IV como dosis diaria única en pacientes de 13 a 17 años de edad) para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (ITU), infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) o neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de hasta 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Las tasas de éxito microbiológico en el análisis evaluable según el protocolo (EPP) en pacientes tratados por ITU fueron del 87,0% (40/46) para ertapenem y del 90,0% (18/20) para ceftriaxona. Las tasas de éxito clínico en el análisis EPP en los pacientes tratados por IPTB fueron del 95,5% (64/67) para ertapenem y del 100% (26/26) para ceftriaxona y en los pacientes tratados por NAC fueron del 96,1% (74/77) para ertapenem y del 96,4% (27/28) para ceftriaxona.

El segundo estudio enroló 112 pacientes y comparó ertapenem (15 mg/kg IV cada 12 horas en pacientes de 3 meses a 12 años de edad y 1 g IV una vez al día en pacientes de 13 a 17 años de edad) con ticarcilina/clavulanato (50 mg/kg en pacientes de <60 kg o 3,0 g en pacientes de >60 kg, 4 o 6 veces al día) hasta 14 días para el tratamiento de infecciones intraabdominales (IIA) e infecciones pelvianas agudas (IPA) complicadas. En los pacientes tratados por IIA (principalmente pacientes con apendicitis perforada o complicada), las tasas de éxito clínico fueron del 83,7% (36/43) para ertapenem y del 63,6% (7/11) para ticarcilina/clavulanato en el análisis EPP. En pacientes tratados por IPA (endometriitis obstétrica postoperatoria o espontánea o aborto séptico), las tasas de éxito clínico fueron del 100% (23/23) para ertapenem y del 100% (4/4) para ticarcilina/clavulanato en el análisis EPP.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MÁQUINAS

No existen datos que sugieran que INVANZ afecte la capacidad de conducir y operar maquinarias.

Handwritten signature
Merck Sharp & Dohme Argentina S.A.
Jorge Romero
Administración

Handwritten signature
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

TOXICOLOGÍA ANIMAL

Toxicología aguda:

La LD₅₀ aproximada del ertapenem luego de una dosis IV única en ratones y ratas fue mayor que las dosis máximas estudiadas (700 mg/kg en ratas y 2000 mg/kg en ratones). No hubo muertes en ninguna de las especies; en los ratones que recibieron 2000 mg/kg se observó una disminución transitoria de la actividad.

Toxicidad crónica:

La toxicidad potencial del ertapenem se evaluó en una serie de estudios de toxicidad con dosis IV diarias repetidas de hasta 6 meses en monos y ratas. No hubo hallazgos que impidieran la administración a niveles terapéuticos de dosificación.

Carcinogénesis:

No se ha llevado a cabo ningún estudio a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico del ertapenem en animales.

Mutagénesis:

Ertapenem no fue ni mutagénico ni genotóxico en los siguientes ensayos *in vitro*: ensayo de elución alcalina en hepatocitos de rata, ensayo de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino y ensayo de mutagénesis en células linfoblastoides humanas TK6; y en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Reproducción:

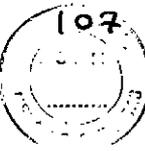
En ratones y ratas, dosis IV de hasta 700 mg/kg/día (en los ratones, aproximadamente 3 veces la dosis recomendada en seres humanos de 1 g basada en el área de superficie corporal y en las ratas, aproximadamente 1,2 veces la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 1 g basada en las AUC plasmáticas) no produjeron ningún efecto sobre el rendimiento del apareamiento, la fecundidad, la fertilidad o la supervivencia embrionaria.

Desarrollo:

En ratones y ratas que recibieron dosis IV de hasta 700 mg/kg/día (en los ratones, aproximadamente 3 veces la dosis recomendada en seres humanos de 1 g basada en el área de superficie corporal y en las ratas, aproximadamente 1,2 veces la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 1 g basada en las AUC plasmáticas) no hubo ninguna evidencia de toxicidad del desarrollo según la evaluación externa, visceral y esquelética de los fetos. Sin

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldenfui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



01537

embargo, en los ratones que recibieron 700 mg/kg/día se observaron ligeras disminuciones de los pesos fetales promedio y una disminución asociada en el número promedio de vértebras sacrocaudales osificadas.

En las ratas, ertapenem atraviesa la barrera placentaria.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se dispone de información específica sobre el tratamiento en la sobredosificación con **INVANZ**. La sobredosificación intencional con **INVANZ** es poco probable. La administración intravenosa de **INVANZ** a una dosis diaria de 3 g durante 8 días a voluntarios sanos no resultó en una toxicidad significativa. En estudios clínicos, la administración inadvertida de hasta 3 g en un día no tuvo como resultado reacciones adversas clínicamente importantes. En estudios clínicos en pacientes pediátricos, una dosis única de 40 mg /Kg hasta un máximo de 2 g no resultó en toxicidad.

En caso de sobredosis, debe discontinuarse **INVANZ** y se debe administrar al paciente tratamiento de soporte hasta que se produzca la eliminación por vía renal.

INVANZ puede ser eliminado por hemodiálisis; sin embargo, no se dispone de información sobre el uso de hemodiálisis para tratar una eventual sobredosis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (01) 4962-6666/2247- 0800-444-8694

HOSPITAL A. POSADAS - (01) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

INVANZ se presenta en envases conteniendo un vial de Ertapenem 1 gramo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C.

Solución reconstituida: La solución reconstituida, inmediatamente diluída en Cloruro de Sodio 0.9% para inyectables, puede ser almacenada a temperatura ambiente (25°C) y utilizada en el rango de las 6 horas posteriores, o almacenada por 24 horas bajo refrigeración (5 °C) y utilizada en el plazo de 4 horas luego de ser extraída de refrigeración. Las soluciones de **INVANZ** no deben ser frizadas.

El rango de la solución va de incolora a amarillo claro. Variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Néron
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



0153 51

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE PRODUCTO DEBE SER USADO BAJO SUPERVISIÓN MÉDICA.

**INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA,
ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS COLATERALES
SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 50684.

NOMBRE Y TITULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4 – Munro-Vicente López B1605AZE, Buenos Aires. Tel.:
6090-7200. www.msd.com.ar

Fabricado en Francia por:

Merck Sharp & Dohme Chibret

Route de Marsat

63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, Francia

S-WPC-IVZ-IV/IM-052013

Última revisión ANMAT:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**José León
Arodero**

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

053

Información para Pacientes sobre INVANZ

INVANZ® 1 g

ERTAPENEM

Polvo Liofilizado para Inyectable

Uso Intravenoso o Intramuscular

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Por favor, lea detenidamente este prospecto si usted o su hijo ha recibido o recibirá INVANZ. Es posible que parte de la información contenida en el prospecto anterior haya cambiado. Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo para usted o su niño. No debe dárselo a nadie más.

¿Qué es INVANZ?

INVANZ (ertapenem inyectable) se presenta como polvo estéril liofilizado para inyectable de color blanco a blanquecino que contiene como ingrediente activo 1 g de ertapenem.

Además, INVANZ contiene los siguientes ingredientes inactivos: bicarbonato sódico e hidróxido de sodio.

INVANZ está disponible como venta bajo receta archivada.

INVANZ es un antibiótico que tiene la capacidad de combatir un amplio espectro de bacterias causantes de infecciones.

¿Por qué mi médico me recetó INVANZ?

Su médico le recetó INVANZ para tratar una de las siguientes infecciones:

- Infección intrabdominal.
- Infección cutánea, incluyendo infecciones de miembros inferiores diabéticos y pie diabético
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infección del tracto urinario, incluyendo infección renal
- Infección pelviana aguda
- Septicemia bacteriana (infección bacteriana de la sangre)
- Prevención de infecciones del área quirúrgica luego de una cirugía del colon o del recto

10

Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
José Veróni
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

0537

181
FOLIO

¿Qué debo saber antes de recibir o mientras recibo INVANZ?

¿Quiénes no deben recibir INVANZ?

Ni usted ni su hijo deben recibir INVANZ por vía intravenosa si:

- son alérgicos a alguno de sus ingredientes.
- son alérgicos a los betalactámicos, como las penicilinas o cefalosporinas.

Ni usted ni su hijo deben recibir INVANZ por vía intramuscular si:

- son alérgicos a alguno de sus ingredientes.
- son alérgicos a los betalactámicos, como las penicilinas o cefalosporinas.
- son alérgicos a los anestésicos locales de tipo amida, particularmente lidocaína hidrocloreto.

¿Qué debo decirle a mi médico u otro profesional sanitario antes de recibir o mientras recibo INVANZ?

Informe a su médico u otro profesional sanitario sobre cualquier enfermedad que usted o su hijo tengan o hayan tenido, incluyendo:

- enfermedad renal.
- alergias a cualquier medicamento, incluyendo antibióticos.
 - diarrea o cualquier otro problema gastrointestinal.

Informe a su médico si está recibiendo medicamentos que contengan ácido valproico.

Uso durante el embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

INVANZ no se ha estudiado en embarazadas. INVANZ sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

Uso durante la lactancia

INVANZ se secreta en la leche materna. Como el lactante puede verse afectado, las mujeres que están recibiendo INVANZ no deben amamantar. Si su intención es amamantar, hable con su médico.

Uso en niños

INVANZ puede administrarse a niños de 3 meses de edad o mayores. Como no se dispone de información, no se recomienda INVANZ en niños menores a 3 años de edad.

Uso en pacientes con enfermedad renal

Para recetar la dosis correcta de INVANZ, su médico necesita saber si tiene enfermedad renal.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Uso en ancianos

INVANZ funciona bien y es bien tolerado por la mayoría de los ancianos y adultos jóvenes. La dosificación recomendada de INVANZ puede administrarse sin tener en cuenta la edad.

¿Puedo recibir INVANZ junto con otros medicamentos?

En general, INVANZ puede usarse junto con otros medicamentos. Usted debe informarle a su médico todos los medicamentos que usted o su hijo esté tomando o planeen tomar, incluyendo aquellos adquiridos sin receta, ya que algunos medicamentos pueden afectar el efecto del otro.

Informe a su médico si está tomando un medicamento que contenga ácido valproico (usado para tratar epilepsia, trastorno bipolar, migraña o esquizofrenia). Su médico decidirá si usted debe usar INVANZ en combinación con este medicamento.

¿Puedo conducir u operar maquinarias mientras recibo INVANZ?

No existe información que sugiera que INVANZ afecte la capacidad de conducir u operar maquinarias.

¿Cómo se administra INVANZ?

INVANZ puede administrarse por infusión en una vena (infusión intravenosa) o inyectarse en el músculo (inyección intramuscular). Cuando se administra por vía intravenosa, la infusión de INVANZ debe realizarse durante un periodo de 30 minutos.

¿Qué cantidad de INVANZ debo recibir?

Un médico u otro profesional sanitario le administrarán INVANZ a usted o su hijo y determinarán el método y la dosis más apropiados.

¿Durante cuánto tiempo necesito recibir INVANZ?

Es muy importante que usted o su hijo continúen recibiendo INVANZ durante el tiempo indicado por su médico.

Su médico le informará cuando usted o su hijo puedan dejar de recibir INVANZ.

¿Qué debo hacer si pierdo una dosis?

Su médico establecerá el cronograma de las inyecciones y controlará su respuesta y su enfermedad para determinar cuál es el tratamiento necesario. Sin embargo, si le preocupa que usted o su hijo puedan haber perdido una dosis, póngase en contacto con su médico u otro profesional sanitario de inmediato.

¿Qué efectos indeseables puede tener INVANZ?

Cualquier medicamento puede tener efectos inadvertidos o indeseables, llamados efectos colaterales. Los efectos colaterales más frecuentes en adultos son diarrea, inflamación de la vena, náuseas y cefalea.

Otros efectos colaterales en adultos incluyen: irritación de la vena en el sitio de infusión, vómitos, erupción cutánea, vaginitis, mareos, somnolencia, insomnio, convulsiones, confusión, hinchazón en el sitio de infusión, presión arterial baja, frecuencia cardíaca baja, dificultad respiratoria, candidiasis oral, constipación, regurgitación ácida, boca seca, indigestión, pérdida del apetito, enrojecimiento cutáneo,

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
 José Néstor
 Apodado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldental
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

0537

183

picazón, dolor abdominal, infecciones micóticas, gusto anormal, fatiga, hinchazón de los miembros inferiores, sensación de malestar, fiebre, dolor, dolor de pecho, picazón vaginal y alteraciones en algunos análisis de laboratorio de sangre.

Los efectos colaterales en niños son generalmente similares a los de los adultos. Los efectos colaterales más frecuentes son diarrea, dolor y enrojecimiento en el sitio de infusión.

Otros efectos colaterales en niños incluyen: irritación de la vena en el sitio de infusión, vómitos, erupción cutánea, hinchazón, formación de un abultamiento, picazón y calor en el sitio de infusión, inflamación de la vena y alteraciones en algunos análisis de laboratorio de sangre.

Otros efectos colaterales informados con INVANZ con el uso general en adultos o niños incluyen: reacciones alérgicas severas (anafilaxia), urticaria, movimientos anormales, temblor, alteración del estado mental (incluyendo agitación, agresión, delirio, desorientación, cambios del estado mental), alucinaciones, disminución de la conciencia, debilidad muscular, marcha inestable y una combinación de fiebre elevada, sensación de malestar y erupción cutánea.

Su médico o profesional sanitario tiene una lista más completa. Informe a su médico u otro profesional sanitario sobre estos o cualquier otro síntoma inusual.

¿Cómo puedo saber más acerca de INVANZ y sobre la enfermedad por la cual se recetó?

Usted puede obtener información adicional por parte de su médico u otro profesional sanitario, quienes tienen información más detallada sobre el producto y su enfermedad o la de su hijo.

¿Durante cuánto tiempo debe conservarse INVANZ?

No use este medicamento luego de la fecha indicada en el envase.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

No tome una dosis de INVANZ mayor que la prescrita. Si toma una dosis mayor que la indicada, comuníquese de inmediato con su médico, con la sala de emergencias local o con el centro de control de intoxicaciones.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (01) 4962-6666/2247- 0800-444-8694
HOSPITAL A. POSADAS - (01) 4654-6648/4658-7777**

¿Cómo debe almacenarse INVANZ?

Conserve el polvo seco a temperatura ambiente por debajo de los 25°C.

Para mayor información sobre los períodos de almacenamiento para las soluciones reconstituidas, por favor consulte el folleto médico.

Merck Sharp & Dohme Argentina, S.A.
Cecilia Rorotto
Asesorado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULÁ NACIONAL 15436

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

La última revisión de este prospecto fue el.....

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE PRODUCTO DEBE SER USADO BAJO SUPERVISIÓN MÉDICA.

**INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA,
ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS COLATERALES SE
HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 50684.

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

**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.**

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4 – Munro-Vicente López B1605AZE, Buenos Aires.
Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Fabricado en Francia por:
Merck Sharp & Dohme Chibret
Route de Marsat
63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, Francia
INDUSTRIA FRANCESA

S-WPPI-MK0826-IV/IM-062013

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
Jorge Goldentul
Asesorado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436