



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-05832602-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2021-05832602-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada INVAZ / ERTAPENEM (COMO SAL SODICA), Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / ERTAPENEM (COMO SAL SODICA) 1 g; aprobada por Certificado N° 50648.

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 MSD ARGENTINA SRL propietaria de la Especialidad Medicinal denominada INVAZ / ERTAPENEM (COMO SAL SODICA), Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO

LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / ERTAPENEM (COMO SAL SODICA) 1 g; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2021-52419353-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-52419286-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-52419211-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-52419149-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50648, 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-2021-05832602-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.09.06 13:39:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.06 13:39:14 -03:00

RÓTULO PRIMARIO



INVANZ®

Ertapenem 1 g

Polvo liofilizado para solución inyectable - Vía intramuscular/infusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura ambiente por debajo de 25°C.

NO UTILIZAR SI EL PRECINTO FUE VIOLADO

Lote:

Vto.:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-05832602 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.11 09:00:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.11 09:00:29 -03:00

INVANZ®

Ertapenem 1 g

Polvo liofilizado para solución inyectable - Vía intramuscular/infusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA: Cada vial contiene: **Ertapenem (como Ertapenem sódico) 1,000 g.** Excipientes: Bicarbonato de sodio; Hidróxido de sodio c.s.p. pH 7.5.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 1,10 y 25 viales.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura ambiente por debajo de 25°C.

NO UTILIZAR SI EL PRECINTO FUE VIOLADO

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.648.

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Chibret**, Route de Marsat, Riom 63963, Clermont-Ferrand Cedex 9 - Francia.

INDUSTRIA FRANCESA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Lote:

Vto.:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-05832602 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.11 09:00:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.11 09:00:17 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

INVANZ®

Ertapenem 1 g

Polvo liofilizado para solución inyectable - Vía intramuscular/infusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada vial contiene: **Ertapenem (como Ertapenem sódico) 1,000 g**. Excipientes: Bicarbonato de Sodio 0,175 g; Hidróxido de Sodio c.s.p. pH 7.5.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

INVANZ es un 1-β metil carbapenem estéril, sintético, parenteral relacionado estructuralmente con los antibióticos betalactámicos.

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, derivados del carbapenem, código ATC: J01DH03.

INDICACIONES

- **Infecciones intraabdominales complicadas**

INVANZ está indicado para el tratamiento en pacientes adultos y pediátricos (3 meses y mayores) con 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 complicadas de la piel y de la estructura cutánea, incluyendo infecciones en pie diabético sin osteomielitis**

INVANZ está indicado para el tratamiento en pacientes adultos y pediátricos (3 meses y mayores) con infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea, incluyendo infecciones en pie diabético sin osteomielitis provocadas por *Staphylococcus aureus* (sólo aislamientos susceptibles a meticilina), *Streptococcus agalactiae*, *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 (ver Estudios clínicos).

- **Neumonía adquirida en la comunidad**

INVANZ está indicado para el tratamiento en pacientes adultos y pediátricos (3 meses y mayores) con neumonía adquirida en la comunidad provocada por *Streptococcus pneumoniae* (sólo aislamientos susceptibles a penicilina) e incluidos casos con bacteremia concurrente, *Haemophilus influenzae* (sólo aislamientos beta-lactamasa negativos), o *Moraxella catarrhalis*.

- **Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis**



INVANZ está indicado para el tratamiento en pacientes adultos y pediátricos (3 meses y mayores) con infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis provocadas por *Escherichia coli*, casos con bacteremia concurrente inclusive, o *Klebsiella pneumoniae*.

- **Infecciones pélvicas agudas, incluyendo endometritis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas posquirúrgicas**

INVANZ está indicado para el tratamiento en pacientes adultos y pediátricos (3 meses y mayores) con infecciones pélvicas agudas, incluyendo endometritis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas posquirúrgicas provocadas por *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, especies de *Peptostreptococcus*, o *Prevotella bivia*.

- **Profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico luego de una cirugía colorrectal electiva**

INVANZ está indicado en adultos para la prevención de infecciones quirúrgicas luego de una cirugía colorrectal electiva.

Uso

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, ésta debe ser considerada en la selección y modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de estos datos, los patrones de susceptibilidad y la epidemiología locales pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El ertapenem sódico es un antibiótico carbapenémico (ver Farmacología clínica, Microbiología).

Farmacocinética

En la Tabla 1 se presentan las concentraciones plasmáticas promedio (mcg/ml) de ertapenem después de una única infusión de 30 minutos de una dosis de 1 g por vía intravenosa (IV) y la administración de una única dosis de 1 g por vía intramuscular (IM) en adultos jóvenes sanos.

Tabla 1									
Concentraciones plasmáticas de ertapenem en adultos después de la administración de una sola dosis									
Concentraciones plasmáticas promedio (mcg/mL)									
Dosis/Vía de administración	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	18 h	24 h
1 g IV*	155	115	83	48	31	20	9	3	1
1 g IM	33	53	67	57	40	27	13	4	2

*Infundido a un ritmo constante durante 30 minutos

El área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo (AUC) de ertapenem en adultos aumentó menos que la proporción de dosis basada en las concentraciones totales de ertapenem en el rango de dosis de 0,5 g a 2 g, mientras que el AUC aumentó más que la proporción de dosis basada en las concentraciones libres de ertapenem. El ertapenem presenta una farmacocinética no lineal debido a la unión de las proteínas plasmáticas dependientes de la concentración a la dosis terapéutica propuesta (ver Farmacología clínica, Farmacocinética). No hay acumulación de ertapenem después de múltiples dosis IV o IM diarias de 1 g en adultos sanos.

Las concentraciones plasmáticas promedio (mcg/ml) de ertapenem en pacientes pediátricos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2									
Concentraciones plasmáticas de ertapenem en pacientes pediátricos después de la administración de una dosis única intravenosa*									
Grupo etario	Dosis	Concentraciones plasmáticas promedio (mcg/ml)							
		0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
3 a 23 meses									
	15 mg/kg [†]	103,8	57,3	43,6	23,7	13,5	8,2	2,5	-
	20 mg/kg [†]	126,8	87,6	58,7	28,4	-	12,0	3,4	0,4
	40 mg/kg [†]	199,1	144,1	95,7	58,0	-	20,2	7,7	0,6
2 a 12 años									
	15 mg/kg [†]	113,2	63,9	42,1	21,9	12,8	7,6	3,0	-
	20 mg/kg [†]	147,6	97,6	63,2	34,5	-	12,3	4,9	0,5
	40 mg/kg [†]	241,7	152,7	96,3	55,6	-	18,8	7,2	0,6
13 a 17 años									
	20 mg/kg [†]	170,4	98,3	67,8	40,4	-	16,0	7,0	1,1
	1 g [§]	155,9	110,9	74,8	-	24,0	-	6,2	-
	40 mg/kg [†]	255,0	188,7	127,9	76,2	-	31,0	15,3	2,1
* Infundido a un ritmo constante durante 30 minutos									
† hasta una dosis máxima de 1 g/día									
‡ hasta una dosis máxima de 2 g/día									
§ Basado en tres pacientes que recibieron 1 g de ertapenem y que se ofrecieron como voluntarios para la evaluación farmacocinética en uno de los dos ensayos de seguridad y eficacia									

Absorción

El ertapenem, reconstituido con HCl de lidocaína inyectable al 1%, USP (en solución salina sin epinefrina), se absorbe casi por completo luego de la administración intramuscular (IM) a la dosis recomendada de 1 g. La biodisponibilidad media es aproximadamente del 90%. Luego de la administración IM de 1 g diario, las concentraciones plasmáticas máximas medias (C_{max}) se alcanzan aproximadamente en 2,3 horas (T_{max}).

Distribución

El ertapenem tiene una alta unión a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. 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.

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

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_{0-24} en el líquido de las ampollas cutáneas/ AUC_{0-24} 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

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

Eliminación

El ertapenem se elimina principalmente vía renal. La vida media plasmática en adultos jóvenes sanos es de aproximadamente 4 horas y la eliminación del plasma es de aproximadamente 1,8 l/hora. La vida media plasmática en pacientes pediátricos de 13 a 17 años es aproximadamente de 4 horas y en pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años 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, el porcentaje medio de la dosis administrada excretada en orina fue de 17,4% durante el periodo de 0 a 2 horas posteriores a la dosis , de 5,4 % durante las 4-6 horas posteriores a la dosis y de 2,4% durante las 12 a 24 horas posteriores a la dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se investigaron fracciones totales y libres de la farmacocinética de ertapenem en 26 sujetos adultos (de 31 a 80 años) con diversos grados de insuficiencia renal. Después de una dosis IV de 1 g de ertapenem, el AUC libre aumentó 1,5 veces y 2,3 veces en sujetos con insuficiencia renal leve (CL_{CR} 60-90 ml/min/1,73 m²) y moderada (CL_{CR} 31-59 ml/min/1,73 m²), respectivamente, en comparación con sujetos jóvenes sanos (25 a 45 años). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con $CL_{CR} \geq 31$ ml/min/1,73 m². El AUC libre aumentó 4,4 veces y 7,6 veces en los sujetos con insuficiencia renal severa (CL_{CR} 5-30 ml/min/1,73 m²) y enfermedad renal terminal ($CL_{CR} < 10$ ml/min/1,73 m²), respectivamente, en comparación con los sujetos jóvenes sanos. Los efectos de la insuficiencia renal en el AUC de la droga total fueron de menor magnitud. La dosis recomendada de ertapenem en pacientes adultos con $CL_{CR} \leq 30$ mL/min/1,73 m² es de 0,5 gramos cada 24 horas. Después de una dosis única IV de 1 g administrada inmediatamente antes de una sesión de hemodiálisis de 4 horas en 5 pacientes adultos con enfermedad renal terminal, aproximadamente el 30% de la dosis se recuperó en el dializado. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal (ver Posología y forma de administración, Pacientes con insuficiencia renal). No hay datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética del ertapenem en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no parece que el ertapenem pase por el metabolismo hepático en base a estudios *in vitro* y aproximadamente el 10% de la dosis administrada se recupera en las heces (ver Farmacología clínica, Farmacocinética; Posología y forma de administración, Pacientes con insuficiencia hepática).

Género

Se evaluó el efecto del género sobre la farmacocinética de ertapenem en sujetos sanos de sexo masculino (n=8) y de sexo femenino (n=8). Las diferencias observadas podían atribuirse al tamaño corporal cuando se tenía en cuenta el peso corporal. No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función del género.

Pacientes geriátricos

Se evaluó el impacto de la edad sobre la farmacocinética de ertapenem en sujetos sanos del sexo masculino (n=7) y de sexo femenino (n=7) de ≥ 65 años. El AUC total y libre aumentó un 37% y 67%, respectivamente, en los adultos mayores en relación con los adultos jóvenes. Estos cambios se atribuyeron a cambios relacionados con la edad en el clearance de la creatinina. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores con una función renal normal (para su edad).

Pacientes pediátricos

Las concentraciones plasmáticas de ertapenem son similares en pacientes pediátricos de 13 a 17 años 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 fueron generalmente similares a los de los adultos jóvenes sanos.

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 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 Farmacología clínica, Farmacocinética). El clearance plasmático (ml/min/kg) de ertapenem en pacientes de 3 meses a 12 años es aproximadamente 2 veces mayor comparado con el 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 fue similar al valor del AUC en adultos jóvenes sanos que reciben una dosis IV de ertapenem de 1 g.

Microbiología

Mecanismo de acción

El ertapenem tiene actividad *in vitro* contra las bacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram-positivas y Gram-negativas. La actividad bactericida del ertapenem resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular y está mediada por la unión del ertapenem a las proteínas de unión de penicilina (PBPs). En *Escherichia coli*, tiene una fuerte afinidad hacia las PBPs 1a, 1b, 2, 3, 4 y 5 con preferencia por las PBPs 2 y 3.

Resistencia

El ertapenem es estable frente a la hidrólisis de diversas betalactamasas, incluidas las penicilinasas y las cefalosporinasas y las betalactamasas de espectro ampliado. El ertapenem es hidrolizado por las metalo-betalactamasas.

Actividad antimicrobiana

Se ha demostrado que el ertapenem es activo contra la mayoría de los aislamientos de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas, como se describe en la sección INDICACIONES:

Bacterias Gram-positivas:

Staphylococcus aureus (solo los aislamientos susceptibles a la meticilina)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (solo los aislamientos susceptibles a la penicilina)

Streptococcus pyogenes

Bacterias Gram-negativas:

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (solo aislamientos negativos a la betalactamasa)

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis



Bacterias anaeróbicas:

Bacteroides fragilis

Bacteroides distasonis

Bacteroides ovatus

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides uniformis

Clostridium clostridioforme

Eubacterium lentum

Especies de *Peptostreptococcus*

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella bivia

Se dispone de los siguientes datos *in vitro*, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90% de las siguientes bacterias presentan una concentración inhibitoria mínima (CIM) *in vitro* inferior o igual al punto de corte susceptible de ertapenem. Sin embargo, la eficacia de ertapenem en el tratamiento de las infecciones clínicas debido a estas bacterias no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados:

Bacterias Gram-positivas:

Staphylococcus epidermidis (solo los aislamientos susceptibles a la meticilina)

Streptococcus pneumoniae (aislamientos intermedios de penicilina)

Bacterias Gram-negativas:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Haemophilus influenzae (solo aislamientos positivos a la betalactamasa)

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca (excluyendo los aislados productores de BLEE)

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Serratia marcescens

Bacterias anaeróbicas:

Bacteroides vulgatus

Clostridium perfringens

Fusobacterium spp.

Prueba de susceptibilidad

Para obtener información específica sobre los métodos de prueba de susceptibilidad, los criterios de interpretación y los métodos de prueba asociados y las normas de control de calidad reconocidas por la FDA para el ertapenem, consulte: <https://www.fda.gov/STIC>.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones para administración en todos los pacientes

Para vía intravenosa o intramuscular

NO MEZCLAR NI APLICAR INVANZ POR INFUSIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS. NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α-D-GLUCOSA).

INVANZ puede ser administrado por infusión intravenosa por hasta 14 días o por inyección intramuscular por hasta 7 días. 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.

Régimen de tratamiento

13 años y mayores

La dosis de INVANZ en pacientes a partir de 13 años y mayores es de 1 gramo (g) administrado una vez por día (ver Farmacología clínica, Farmacocinética).

3 meses a 12 años

La dosis de INVANZ en pacientes de 3 meses a 12 años es de 15 mg/kg dos veces al día (no excediendo 1 g/día).

La Tabla 4 presenta las guías de tratamiento para INVANZ.

Tabla 4			
Guías de tratamiento para pacientes adultos y pediátricos con función renal* y peso corporal normales			
Infección [†]	Dosis diaria (IV o IM) Pacientes adultos y pediátricos de 13 años y mayores	Dosis diaria (IV o IM) Pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano total
Infecciones intraabdominales complicadas	1 g	15 mg/kg dos veces al día [‡]	5 a 14 días
Infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea,	1 g	15 mg/kg dos veces al día [‡]	7 a 14 días [¶]



incluyendo infecciones de pie diabético §			
Neumonía adquirida en la comunidad	1 g	15 mg/kg dos veces al día†	10 a 14 días#
Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis	1 g	15 mg/kg dos veces al día†	10 a 14 días#
Infecciones pélvicas agudas, incluyendo endometritis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas posquirúrgicas	1 g	15 mg/kg dos veces al día†	3 a 10 días
<p>* definida como un clearance de creatinina $>90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$</p> <p>† a causa de los patógenos designados (ver Indicaciones)</p> <p>‡ sin exceder 1 g/día</p> <p>§ INVANZ no se ha estudiado en infecciones de pie diabético con osteomielitis concomitante (ver Estudios clínicos, Adultos)</p> <p>¶ los pacientes adultos con infecciones de pie diabético recibieron hasta 28 días de tratamiento (tratamiento por vía parenteral o parenteral más cambio a oral)</p> <p># la duración incluye un posible cambio a un tratamiento oral adecuado, después de al menos 3 días de tratamiento parenteral, una vez que se haya demostrado la mejoría clínica.</p>			

Régimen profiláctico en adultos

La Tabla 5 presenta las guías de profilaxis para INVANZ

Indicación	Dosis diaria (IV) Adultos	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano total
Profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico luego de una cirugía colorrectal electiva	1 g	Dosis única con administración intravenosa 1 h antes de la incisión quirúrgica

Pacientes con insuficiencia renal:

INVANZ puede ser utilizado para el tratamiento de infecciones en pacientes adultos con insuficiencia renal. En pacientes cuyo clearance de creatinina sea $>30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, no es necesario efectuar ajustes de la dosis. Aquellos pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $\leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) y enfermedad renal crónica en estado terminal (clearance de creatinina $\leq 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) deben recibir 500 mg diariamente. Se recomienda administrar una dosis suplementaria de 150 mg si ertapenem se administra en el plazo de las 6 horas previas a la hemodiálisis. No hay datos sobre pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Pacientes en hemodiálisis

Cuando se administra la dosis diaria recomendada de 500 mg de INVANZ a pacientes adultos 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. No se cuenta con datos en pacientes pediátricos con hemodiálisis.

Cuando sólo se cuenta con una medición de la creatinina sérica, se puede utilizar la fórmula¹ siguiente para estimar el clearance de creatinina. La creatinina sérica debe representar un estado estacionario de la función renal.

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda realizar ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver Poblaciones especiales, Pacientes con insuficiencia hepática; Farmacología clínica, Farmacocinética)

Preparación y reconstitución para administración

Viales

Pacientes adultos y pediátricos de 13 años y mayores

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 1 g con 10 ml de uno de los siguientes diluyentes: agua para inyectables, cloruro de sodio 0,9% para inyectables, o agua bacteriostática para inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 o de menor diámetro. NOTA: No se recomienda la administración con un sistema IV sin aguja.
2. Agite bien para disolver, y transfiera de inmediato el contenido del vial reconstituido a 50 ml de cloruro de sodio 0,9% para inyectables.
3. Complete la infusión dentro de las 6 horas de su reconstitución.

¹ Ecuación Cockcroft-Gault: Cockcroft DW, Gault MH. Predicción de depuración de creatinina de la creatinina sérica. Nephron. 1976

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 HCl de lidocaína 1,0% para inyectables² (sin epinefrina). Agite 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 del muslo).
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 pediátricos de 3 meses a 12 años

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 1 g con 10 ml de uno de los siguientes diluyentes: agua para inyectables, cloruro de sodio 0,9% para inyectables, o agua bacteriostática para inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 o de menor diámetro. NOTA: No se recomienda la administración con un sistema IV sin aguja.
2. Agite bien para disolver, y transfiera de inmediato el volumen equivalente a 15 mg/kg de peso corporal (no excediendo 1 g diario) y diluya en cloruro de sodio 0,9% para inyectables hasta una concentración final de 20 mg/ml o menor. Descarte el vial con la porción no utilizada de la solución reconstituida de INVANZ.
3. Complete 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 HCl de lidocaína 1,0% para inyectables (sin epinefrina). Agite 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 del muslo). Descarte el vial con la porción no utilizada de la solución reconstituida de INVANZ.
3. La solución IM 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.**

Conservación

² Consulte la información de prescripción para el HCl de lidocaína.

Cuando se lo prepara con el diluyente, INVANZ mantiene una potencia satisfactoria **durante 6 horas a temperatura ambiente (25°C) o durante 24 horas bajo refrigeración (5°C) y utilizado en el plazo de 4 horas luego de ser extraído de refrigeración. Las soluciones de INVANZ no deben ser congeladas.**

Los productos 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 en pacientes que han demostrado reacciones anafilácticas a los betalactámicos.
- Debido al uso de HCl de lidocaína como diluyente, INVANZ administrado por vía intramuscular está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales del tipo amida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

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.

Riesgo potencial de convulsiones

Se han reportado convulsiones y otras experiencias adversas del sistema nervioso central (SNC) durante el tratamiento con INVANZ (ver Reacciones adversas, Experiencia en estudios clínicos). Durante los estudios clínicos en pacientes adultos tratados con INVANZ (1 g, una vez al día) ocurrieron convulsiones, independientemente de la relación con la droga, en 0,5% de los pacientes durante la terapia y los 14 días posteriores de seguimiento (ver Reacciones adversas, Experiencia en estudios clínicos). Estas experiencias ocurrieron más comúnmente en pacientes con trastornos del SNC (por ejemplo: lesiones cerebrales o historial de convulsiones) y/o en pacientes con función renal comprometida. Se insta a la adhesión al régimen posológico recomendado, especialmente en pacientes con factores conocidos que predispongan a la actividad convulsiva. La terapia anticonvulsivante debe mantenerse en pacientes con trastornos convulsivos conocidos. Si se producen temblores focales, mioclonías o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente, se les debe aplicar la terapia anticonvulsiva si no se ha establecido ya, y se debe re-evaluar la dosis de INVANZ para determinar si debe disminuirse o discontinuarse.

Interacciones con ácido valproico

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 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 valproico/divalproex sódico. Antibacterianos que no sean carbapenems se deben 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, Acido valproico).

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD)

Se ha informado DACD ante el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido ertapenem, y su severidad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que produce la proliferación de *Clostridioides difficile*.

Clostridioides difficile produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. Las cepas de *Clostridioides difficile* productoras de hipertoxina provocan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes a la terapia antimicrobiana y pueden requerir una colectomía. La DACD se debe considerar en todos los pacientes que presenten diarrea después de la administración de antibióticos. Es necesario obtener antecedentes clínicos minuciosos ya que se ha informado que la DACD se produce más de dos meses después de la administración de antibióticos.

Si se sospecha o confirma la presencia de DACD, puede ser necesario suspender la administración en curso de antibióticos no dirigidos contra *Clostridioides difficile*. Se debe establecer un manejo apropiado de fluidos y electrolitos, el suplemento proteico, el tratamiento antibiótico de *Clostridioides difficile*, y la evaluación quirúrgica según esté clínicamente indicado.

Precaución durante la administración intramuscular

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, Preparación y reconstitución para administración).

Desarrollo de bacterias resistentes a los 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 sobreinfección durante el tratamiento, deben adoptarse las medidas apropiadas.

Es poco probable que la prescripción de INVANZ en ausencia de una infección bacteriana probada o con una fuerte sospecha de esta o de una indicación preventiva proporcione un beneficio al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Pruebas de laboratorio

Si bien INVANZ posee una toxicidad similar a la del grupo de los antibióticos betalactámicos, se aconseja la evaluación periódica de la función de los sistemas de órganos, incluidos los órganos renales, hepáticos y hematopoyéticos, durante el tratamiento prolongado.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Probenecid

El probenecid interfiere en la secreción tubular activa de ertapenem, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de ertapenem (ver Farmacología clínica, Farmacocinética). No se recomienda la coadministración de probenecid con ertapenem.

Acido valproico

Los informes de casos en la bibliografía han demostrado que la administración concomitante de carbapenems, incluyendo ertapenem, en pacientes que recibieron ácido valproico o divalproex sódico resultaron en una reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden caer por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, por lo tanto, aumentando el riesgo de brote de 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 carbapenems pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucuronido del ácido valproico (VPA-g) de vuelta al ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico (ver Advertencias y precauciones, Interacción con ácido valproico).

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Resumen de riesgo

Los datos disponibles de un pequeño número de casos poscomercialización con la administración de INVANZ en el embarazo son insuficientes para informar sobre cualquier riesgo asociado a la droga para defectos importantes de nacimiento, abortos espontáneos o resultados adversos maternos o fetales. En estudios de reproducción animal después de la administración intravenosa de ertapenem durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de malformaciones del desarrollo en ratas a exposiciones sistémicas (AUC) hasta aproximadamente 1,2 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD), y en ratones a dosis hasta aproximadamente 3 veces la MRHD, según la superficie corporal. En ratas preñadas a las que se administró ertapenem durante la organogénesis mediante la lactancia, la toxicidad fetal, los retrasos en el desarrollo y las alteraciones en la reproducción no se produjeron en las crías de la primera generación a exposiciones sistémicas (AUC) aproximadamente 1,2 veces la exposición humana a la MRHD (ver Datos).

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos de Norteamérica, el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento

importantes y abortos espontáneos en los embarazos reconocidos a nivel clínico es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos de los animales

En ratas embarazadas, la administración intravenosa de dosis de ertapenem de hasta 700 mg/kg/día (aproximadamente 1,2 veces la MRHD basado en el AUC) durante el período de organogénesis (días de gestación [DG] 6-20) no reveló efectos maternos o embriofetales.

Los ratones en gestación a los que se les administró por vía intravenosa dosis de ertapenem de hasta 700 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la MRHD basada en la comparación de la superficie corporal) durante el período de organogénesis (DG 6-15) mostraron ligeras disminuciones del peso fetal medio y una disminución asociada del número promedio de vértebras sacrocaudales osificadas. No hubo efectos maternos en ninguna dosis.

En un estudio pre y posnatal realizado en ratas, la administración de ertapenem a ratas embarazadas en dosis de hasta 700 mg/kg/día (aproximadamente 1,2 veces la MRHD basada en el AUC) durante la organogénesis a través de la lactancia (DG 6 hasta el día de la lactancia (DL) 20) no provocó toxicidad fetal, retrasos en el desarrollo ni alteraciones de la reproducción en la descendencia de primera generación, y las muertes y malformaciones fetales no aumentaron en la descendencia de segunda generación.

Lactancia

Resumen de riesgo

Ertapenem es excretado en la leche materna (ver Datos). No hay datos sobre los efectos en lactantes o los efectos en la producción de leche. Deben considerarse los beneficios para el desarrollo y para la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de recibir INVANZ y cualquier reacción adversa posible en el lactante alimentado con leche materna a partir de la administración de INVANZ o de la condición materna subyacente.

Datos

La concentración de ertapenem en la leche materna de 5 mujeres lactantes con infecciones pélvicas (5 a 14 días después del parto) medida en puntos temporales aleatorizados diariamente durante 5 días consecutivos después de la última dosis de 1 g de tratamiento intravenoso (3 a 10 días de tratamiento) mostró niveles bajos. La concentración de ertapenem en la leche materna dentro de las 24 horas posteriores a la última dosis de tratamiento en las 5 mujeres varió entre (<0,13 mcg/ml (límite inferior de cuantificación) y 0,38 mcg/ml), aunque no se evaluaron las concentraciones máximas. Al día 5, después de la interrupción del tratamiento, el nivel de ertapenem era indetectable en la leche materna de 4 mujeres y por debajo del límite inferior de cuantificación (<0,13 mcg/ml) en 1 mujer. La concentración de ertapenem en la leche de transición observada en este estudio puede no reflejar la concentración de ertapenem en la leche madura.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de INVANZ en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años están respaldadas 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 (ver Indicaciones; Estudios clínicos, Pacientes pediátricos).

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

INVANZ no está recomendado para el tratamiento de meningitis en la población pediátrica debido a la falta de penetración suficiente al LCE.

Uso geriátrico

De los 1835 pacientes en los ensayos de Fase 2b/3 tratados con INVANZ, aproximadamente el 26% tenía 65 años o más, mientras que aproximadamente el 12% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. En otras experiencias clínicas informadas no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Se sabe que esta droga es excretada sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en los pacientes con una función renal deteriorada. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una disminución de la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil controlar la función renal (ver Posología y forma de administración, Régimen de tratamiento).

Pacientes con insuficiencia renal

El ajuste de la dosis es necesario en pacientes con un clearance de creatinina de 30 ml/min o menos (ver Posología y administración, Pacientes con insuficiencia renal; Farmacología clínica, Farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética de ertapenem en pacientes con insuficiencia hepática. Del total de pacientes en los ensayos clínicos, se consideró que 37 pacientes que recibían 1 g diario de ertapenem y 36 pacientes que recibían drogas de comparación tenían una insuficiencia hepática con una clasificación de Child-Pugh de Clase A, B o C. La incidencia de eventos adversos en pacientes con insuficiencia hepática fue similar entre el grupo de ertapenem y los grupos de comparación.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**Carcinogénesis y mutagénesis

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

El ertapenem no fue genotóxico en los siguientes ensayos *in vitro* o *in vivo*, incluyendo: ensayo de elución alcalina/hepatocitos de rata, ensayo de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino, un ensayo de mutagénesis en células linfoblastoides humanas TK6; y un ensayo de micronúcleos de ratón.

Deterioro de la fertilidad

En ratas, dosis intravenosas de hasta 700 mg/kg/día (aproximadamente 1,2 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 1 g basada en el AUC plasmático) no afectaron la fertilidad.

Toxicología y/o farmacología animal

En estudios de dosis repetidas en ratas, la neutropenia relacionada con el tratamiento se produjo en todos los niveles de dosis evaluados, incluida la dosis más baja de 2 mg/kg (aproximadamente el 2% de la dosis humana en base a la superficie corporal). Los estudios realizados en conejos y monos Rhesus no fueron concluyentes en lo que respecta al efecto sobre el recuento de neutrófilos.

REACCIONES ADVERSAS

En la sección Advertencias y precauciones se describen con mayor detalle los siguientes aspectos.

- Reacciones de hipersensibilidad (ver Advertencias y precauciones, Reacciones de hipersensibilidad)
- Riesgo potencial de convulsiones (ver Advertencias y precauciones, Riesgo potencial de convulsiones)
- Interacción con el ácido valproico (ver Advertencias y precauciones, Interacción con ácido valproico)
- Diarrea por *Clostridioides difficile* (DACD) (ver Advertencias y precauciones, Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*)
- Precaución con la administración intramuscular (ver Advertencias y precauciones, Precaución durante la administración intramuscular).
- Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos (ver Advertencias y precauciones, Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos)
- Pruebas de laboratorio (ver Advertencias y precauciones, Pruebas de laboratorio)

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra droga y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Adultos que reciben INVANZ como régimen de tratamiento

En los ensayos clínicos se enrolaron 1954 pacientes tratados con INVANZ; en algunos de los ensayos clínicos, después de la terapia parenteral se realizó un cambio a un antimicrobiano oral apropiado (ver Estudios clínicos). La mayoría de las reacciones adversas informadas en dichos ensayos clínicos fueron descritas como leves a moderadas, en cuanto a su severidad. INVANZ fue discontinuado debido a reacciones adversas consideradas como relacionadas con la droga en 4,7% de los pacientes. La Tabla 6 muestra la incidencia de reacciones adversas que se informaron en el $\geq 2,0$ % de los

pacientes en estos ensayos. Las reacciones adversas relacionadas con la droga más comunes informadas durante el tratamiento parenteral en pacientes tratados con INVANZ, incluyendo aquellos que se cambiaron a un tratamiento con un antimicrobiano oral, fueron diarrea (5,5%), complicación en la vena de la infusión (3,7%), náuseas (3,1%), cefalea (2,2%) y vaginitis en las mujeres (2,1%).

Tabla 6				
Incidencia (%) de reacciones adversas informadas durante el tratamiento de estudio más 14 días de seguimiento en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes adultos tratados con INVANZ en los ensayos clínicos				
Reacciones adversas	INVANZ* 1 g diario (N=802)	Piperacilina/ Tazobactam* 3,375 g cada 6 h (N=774)	INVANZ† 1 g diario (N=1152)	Ceftriaxona‡ 1 o 2 g diarios (N=942)
Local:				
Complicación de la vena infundida	7,1	7,9	5,4	6,7
Sistémico:				
Fallecimiento	2,5	1,6	1,3	1,6
Edema/inflamación	3,4	2,5	2,9	3,3
Fiebre	5,0	6,6	2,3	3,4
Dolor abdominal	3,6	4,8	4,3	3,9
Hipotensión	2,0	1,4	1,0	1,2
Estreñimiento	4,0	5,4	3,3	3,1
Diarrea	10,3	12,1	9,2	9,8
Nauseas	8,5	8,7	6,4	7,4
Vómitos	3,7	5,3	4,0	4,0
Alteración del estado metal‡	5,1	3,4	3,3	2,5
Mareos	2,1	3,0	1,5	2,1
Dolor de cabeza	5,6	5,4	6,8	6,9
Insomnio	3,2	5,2	3,0	4,1
Disnea	2,6	1,8	1,0	2,4
Prurito	2,0	2,6	1,0	1,9
Erupción cutánea	2,5	3,1	2,3	1,5
Vaginitis	1,4	1,0	3,3	3,7
* Incluye ensayos de Fase IIb/III de infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea y de infecciones pélvicas agudas				
† Incluye ensayos de Fase IIb/III de neumonía adquirida en la comunidad e infecciones del tracto urinario complicadas, y ensayos de Fase IIa				
‡ Incluye agitación, confusión, desorientación, disminución de la agudeza mental, cambio del estado mental, somnolencia, estupor				

En los pacientes tratados por infecciones intraabdominales complicadas, falleció un 4,7% (15/316) de los pacientes que recibieron INVANZ y un 2,6% (8/307) de los pacientes que recibieron la droga de comparación. Estas muertes ocurrieron

en pacientes con una comorbilidad significativa y/o infecciones iniciales graves. Los investigadores consideraron que las muertes no estaban relacionadas con los medicamentos del estudio.

En los ensayos clínicos, se informaron convulsiones durante el tratamiento de estudio más un período de seguimiento de 14 días en el 0,5% de los pacientes tratados con INVANZ, el 0,3% de los pacientes tratados con piperacilina/tazobactam y el 0 % de los pacientes tratados con ceftriaxona (ver Advertencias y precauciones, Riesgo potencial de convulsiones).

A continuación, se enumeran otras reacciones adversas que se informaron con la administración de INVANZ con una incidencia del >0,1% dentro de cada sistema corporal

Cuerpo en su totalidad: distensión abdominal, dolor, escalofríos, septicemia, choque séptico, deshidratación, gota, malestar, astenia/fatiga, necrosis, candidiasis, pérdida de peso, edema facial, induración en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, extravasación, flebitis/tromboflebitis, dolor de riñones, síncope

Sistema cardiovascular: insuficiencia cardíaca, hematoma, dolor de pecho, hipertensión, taquicardia, paro cardíaco, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, soplo cardíaco, taquicardia ventricular, asistolia, hemorragia subdural

Sistema digestivo: regurgitación ácida, candidiasis oral, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, anorexia, flatulencia, diarrea asociada a *C. difficile*, estomatitis, disfagia, hemorroides, íleo, colelitiasis, duodenitis, esofagitis, gastritis, ictericia, úlcera bucal, pancreatitis, estenosis pilórica

Sistema musculoesquelético: dolor de pierna

Sistema nervioso y psiquiátrico: ansiedad, nerviosismo, convulsiones (ver Advertencias y precauciones, Riesgo potencial de convulsiones), temblores, depresión, hipoestesia, espasmos, parestesia, comportamiento agresivo, vértigo

Sistema respiratorio: tos, faringitis, estertores/roncus, dificultad respiratoria, derrame pleural, hipoxemia, broncoconstricción, molestias faríngeas, epistaxis, dolor pleurítico, asma, hemoptisis, hipo, alteraciones de la voz

Piel y apéndices cutáneos: eritema, sudoración, dermatitis, descamación, rubefacción, urticaria

Sentidos especiales: alteración del gusto

Sistema urogenital: insuficiencia renal, oliguria/anuria, prurito vaginal, hematuria, retención urinaria, disfunción de la vejiga, candidiasis vaginal, vulvovaginitis

En un ensayo clínico para el tratamiento de infecciones en pie diabético en el que 289 adultos diabéticos fueron tratados con INVANZ, el perfil de las reacciones adversas fue generalmente similar al observado en ensayos previos.

Profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico luego de una cirugía colorrectal electiva

En un estudio clínico para la profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico luego de una cirugía colorrectal electiva en donde 476 pacientes adultos recibieron una dosis de 1 g de INVANZ 1 hora antes de la cirugía, y después se les hizo un seguimiento de seguridad 14 días después de la cirugía, el perfil general de las reacciones adversas por lo general fue comparable al observado para INVANZ en ensayos clínicos anteriores. La Tabla 7 muestra la incidencia de reacciones adversas distintas a las que se describieron anteriormente para INVANZ que se informaron sin importar la causa en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes de este ensayo.

Tabla 7



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

Incidencia (%) de reacciones adversas informadas durante el tratamiento de estudio más 14 días de seguimiento en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes adultos tratados con INVANZ para la profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico luego de una cirugía colorrectal electiva		
Reacciones adversas	INVANZ 1 g (N=476)	Cefotetan 2 g (N=476)
Anemia	5,7	6,9
Obstrucción del intestino delgado	2,1	1,9
Neumonía	2,1	4,0
Infección posoperatoria	2,3	4,0
Infección urinaria	3,8	5,5
Infección de una herida	6,5	12,4
Complicación de una herida	2,9	2,3
Atelectasia	3,4	1,9

A continuación, se enumeran otras reacciones adversas que se informaron en este ensayo de profilaxis con INVANZ, con una incidencia del $>0,5\%$ dentro de cada sistema corporal:

Trastornos gastrointestinales: Infección o colitis por *C. difficile*, boca seca, hematoquecia

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración: crepitaciones

Infecciones e infestaciones: celulitis, absceso abdominal, erupción por hongos, absceso pélvico

Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento: complicación en el lugar de la incisión, hemorragia en el lugar de la incisión, complicación del estoma intestinal, fuga anastomótica, seroma, dehiscencia de la herida, secreción de la herida

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: espasmos musculares

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular

Trastornos renales y urinarios: disuria, polaquiuria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: crepitaciones pulmonares, infiltraciones pulmonares, congestión pulmonar, embolia pulmonar, sibilancias

Pacientes pediátricos que reciben INVANZ como régimen de tratamiento

En los ensayos clínicos se enrolaron 384 pacientes tratados con INVANZ; en algunos de los ensayos clínicos, después de la terapia parenteral se realizó un cambio a un antimicrobiano oral apropiado (ver Estudios clínicos). El perfil general de las reacciones adversas en pacientes pediátricos es comparable con el de pacientes adultos. La Tabla 8 muestra la incidencia de reacciones adversas informadas en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes pediátricos en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas más comunes relacionadas a la droga en pacientes pediátricos tratados con INVANZ, incluidos aquellos que se cambiaron a un tratamiento con un antimicrobiano oral, fueron diarrea (6,5%), dolor en el sitio de infusión (5,5%) y eritema en el sitio de infusión (2,6%), vómitos (2,1%).

Tabla 8			
Incidencia (%) de reacciones adversas informadas durante el tratamiento de estudio más 14 días de seguimiento en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes pediátricos tratados con INVANZ en los ensayos clínicos			
Reacciones adversas	INVANZ ^{*,†} (N=384)	Ceftriaxona [*] (N=100)	Ticarcilina/Clavulanato [†] (N=24)
Local:			
Eritema en el lugar de la infusión	3,9	3,0	8,3
Dolor en el lugar de la infusión	7,0	4,0	20,8
Sistémico:			
Dolor abdominal	4,7	3,0	4,2
Estreñimiento	2,3	0,0	0,0
Diarrea	11,7	17,0	4,2
Heces blandas	2,1	0,0	0,0
Vómitos	10,2	11,0	8,3
Pirexia	4,9	6,0	8,3
Infección de las vías respiratorias superiores	2,3	3,0	0,0
Dolor de cabeza	4,4	4,0	0,0
Tos	4,4	3,0	0,0
Dermatitis del pañal	4,7	4,0	0,0
Erupción cutánea	2,9	2,0	8,3

* Incluye ensayos de Fase IIb sobre infecciones complicadas de la piel y la estructura cutánea, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones del tracto urinario complicadas en donde los pacientes de 3 meses a 12 años recibieron 15 mg/kg de INVANZ por vía intravenosa dos veces al día hasta un máximo de 1 g o 50 mg/kg/día de ceftriaxona por vía intravenosa en dos dosis divididas hasta un máximo de 2 g, y los pacientes de 13 a 17 años recibieron 1 g diario de INVANZ por vía intravenosa o 50 mg/kg/día de ceftriaxona por vía intravenosa en una sola dosis diaria.

† Incluye ensayos de Fase IIb sobre infecciones pélvicas agudas e infecciones intraabdominales complicadas en donde los pacientes de 3 meses a 12 años recibieron 15 mg/kg de INVANZ por vía intravenosa dos veces al día hasta un máximo de 1 g y los pacientes de 13 a 17 años recibieron 1 g diario de INVANZ por vía intravenosa o 50 mg/kg de ticarcilina/clavulanato para los pacientes de <60 kg o 3,0 g de ticarcilina/clavulanato para los pacientes de >60 kg, 4 o 6 veces al día.

A continuación, se enumeran otras reacciones adversas reportadas con INVANZ con una incidencia >0,5% dentro de cada sistema corporal:

Trastornos gastrointestinales: náuseas

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección: hipotermia, dolor de pecho, dolor abdominal superior; prurito en el sitio de la infusión, induración, flebitis, hinchazón y calor

Infecciones e infestaciones: candidiasis, candidiasis oral, faringitis viral, herpes simple, infección de oído, absceso abdominal

Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia

Trastornos del sistema nervioso: mareos, somnolencia

Trastornos psiquiátricos: insomnio



Trastornos mamarios y del sistema reproductor: erupción genital

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sibilancias, nasofaringitis, derrame pleural, rinitis, rinorrea

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis, prurito, erupción eritematosa, lesión de la piel

Trastornos vasculares: flebitis.

Experiencia Poscomercialización

Las siguientes experiencias poscomercialización fueron identificadas durante el uso de INVANZ después de su aprobación. Dado que una población de tamaño desconocido informa voluntariamente estas reacciones, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos gastrointestinales: tinción de dientes

Sistema inmune: anafilaxis incluyendo reacciones anafilactoides

Trastornos del musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular

Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, disminución del nivel de conciencia, disquinesia, trastornos de la marcha, mioclonías, temblor

Trastornos psiquiátricos: estado mental alterado (incluyendo agresividad, delirio), alucinaciones

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), vasculitis por hipersensibilidad

Cambios adversos de laboratorio en ensayos clínicos

Adultos que reciben INVANZ como régimen de tratamiento

En la Tabla 9 se presentan las reacciones adversas de laboratorio que se informaron durante el tratamiento en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes adultos tratados con INVANZ en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas de laboratorio relacionadas con las drogas que se informaron durante el tratamiento en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes adultos tratados con INVANZ, incluidos aquellos que se cambiaron a una terapia con un antimicrobiano oral, en los ensayos clínicos fueron aumento de ALT (6,0%), aumento de AST (5,2%), aumento de fosfatasa alcalina sérica (3,4%) y aumento del recuento de plaquetas (2,8%). Se suspendió la administración de INVANZ debido a reacciones adversas de laboratorio en el 0,3% de los pacientes.

Table 9				
Incidencia* (%) de las reacciones adversas de laboratorio informados durante el tratamiento de estudio más 14 días de seguimiento en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes adultos tratados con INVANZ en los ensayos clínicos				
Reacciones adversas de laboratorio	INVANZ 1 g diario (n [†] =766)	Piperacilina/ Tazobactam [†] 3,375 g cada 6 h (n [†] =755)	INVANZ [§] 1 g diario (n [†] =1122)	Ceftriaxona [§] 1 o 2 g diario (n [†] =920)
Aumento de ALT	8,8	7,3	8,3	6,9
Aumento de AST	8,4	8,3	7,1	6,5
Aumento de la fosfatasa alcalina sérica	6,6	7,2	4,3	2,8



Aumento de eosinófilos	1,1	1,1	2,1	1,8
Disminución de hematocritos	3,0	2,9	3,4	2,4
Disminución de hemoglobina	4,9	4,7	4,5	3,5
Aumento del recuento de plaquetas	6,5	6,3	4,3	3,5
Aumento de glóbulos rojos en orina	2,5	2,9	1,1	1,0
Aumento de glóbulos blancos en orina	2,5	3,2	1,6	1,1
<p>* Cantidad de pacientes con reacciones adversas de laboratorio/Cantidad de pacientes con prueba de laboratorio</p> <p>† Cantidad de pacientes con una o más pruebas de laboratorio</p> <p>‡ Incluye ensayos de Fase IIb/III de infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea y de infecciones pélvicas agudas</p> <p>§ Incluye ensayos de Fase IIb/III de neumonía adquirida en la comunidad e infecciones del tracto urinario complicadas, y ensayos de Fase IIa</p>				

Otras reacciones de laboratorio que se informaron durante el tratamiento en el >0,1% de los pacientes tratados con INVANZ en los ensayos clínicos incluyen: aumentos de la creatinina sérica, la glucosa sérica, el nitrógeno ureico en la sangre (BUN), la bilirrubina sérica total directa e indirecta, el sodio y el potasio séricos, el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina (PTT); disminuciones del potasio sérico, la albúmina sérica, los glóbulos blancos, el recuento de plaquetas y los neutrófilos segmentados.

En un estudio clínico para el tratamiento de infecciones en pie diabético en donde 289 pacientes adultos diabéticos fueron tratados con INVANZ, el perfil de reacciones adversas de laboratorio fue generalmente similar al observado en ensayos clínicos anteriores.

Profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico luego de una cirugía colorrectal electiva

En un ensayo clínico para la profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico luego de cirugía colorrectal electiva, en donde 476 pacientes adultos recibieron una dosis de 1 g de INVANZ 1 hora antes de la cirugía y después se les hizo un seguimiento de seguridad 14 días después de la cirugía, el perfil general de las reacciones adversas de laboratorio por lo general fue comparable al observado para INVANZ en ensayos clínicos anteriores.

Pacientes pediátricos que reciben INVANZ como régimen de tratamiento

En la Tabla 10, se presentan las reacciones adversas de laboratorio que se informaron durante el tratamiento en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes pediátricos tratados con INVANZ en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas de laboratorio relacionados con la droga que se informaron durante el tratamiento en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes pediátricos tratados con INVANZ, incluidos aquellos que se cambiaron a una terapia con un antimicrobiano oral, en los ensayos clínicos fueron disminución del recuento de neutrófilos (3,0 %), aumento de ALT (2,2 %) y aumento de AST (2,1 %).

Tabla 10

Incidencia* (%) de reacciones adversas de laboratorio específicas informadas durante el tratamiento de estudio más 14 días de seguimiento en el $\geq 2,0\%$ de los pacientes pediátricos tratados con INVANZ en los ensayos clínicos



Reacciones adversas de laboratorio	INVANZ (n [†] =379)	Ceftriaxona (n [†] =97)	Ticarcilina/Clavulonato (n [†] =24)
Aumento de ALT	3,8	1,1	4,3
Aumento de AST	3,8	1,1	4,3
Disminución del recuento de neutrófilos	5,8	3,1	0,0
* Cantidad de pacientes con eventos adversos de laboratorio/Cantidad de pacientes con prueba de laboratorio; donde al menos 300 pacientes se realizaron la prueba			
† Cantidad de pacientes con una o más pruebas de laboratorio			

Otras reacciones adversas de laboratorio que se informaron durante el tratamiento en el >0,5% de los pacientes tratados con INVANZ en los ensayos clínicos incluyen: aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del recuento de eosinófilos, aumento del recuento de plaquetas, disminución del recuento de glóbulos blancos y presencia de proteína en orina.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Adultos

Infecciones intraabdominales complicadas

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, de no inferioridad se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en adultos. Este ensayo comparó ertapenem (1 g intravenoso una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3,375 g intravenoso cada 6 horas) durante 5 a 14 días y enroló a 665 pacientes con apendicitis localizada complicada y cualquier otra infección intraabdominal complicada, incluyendo infecciones colónicas, del intestino delgado y biliares y peritonitis generalizada. Las tasas de éxito clínico y microbiológico en la población microbiológicamente evaluable a las 4 a 6 semanas postratamiento (prueba de curación) fueron del 83,6% (163/195) para ertapenem y del 80,4% (152/189) para piperacilina/tazobactam.

Infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea

En un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado, de no inferioridad se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura cutánea en adultos. Este ensayo comparó ertapenem (1 g intravenoso una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3,375 g intravenoso cada 6 horas) durante 7 a 14 días y enroló 540 pacientes incluyendo pacientes con 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 83,9% (141/168) para ertapenem y del 85,3% (145/170) para piperacilina/tazobactam.

Infecciones de pie diabético

En un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de no inferioridad se evaluó ertapenem en adultos para el tratamiento de infecciones de pie diabético sin osteomielitis concomitante. El ensayo comparó ertapenem (1 g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3,375 g IV cada 6 horas). La prueba de curación se definió como la respuesta clínica entre los grupos de tratamiento en la población clínicamente evaluable en la visita de seguimiento de 10 días después del tratamiento. El ensayo incluyó a 295 pacientes aleatorizados para recibir ertapenem, y 291 pacientes para recibir

piperacilina/tazobactam. Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de 5 a 28 días de tratamiento (parenteral y oral). Todos los pacientes reunían las condiciones para recibir métodos de tratamiento complementario adecuados, como el desbridamiento, como suele exigirse en el tratamiento de las infecciones del pie diabético, y la mayoría de los pacientes recibieron estos tratamientos. Los pacientes con sospecha de osteomielitis podrían ser enrolados si todo el hueso infectado fuera retirado dentro de los 2 días del inicio del tratamiento de estudio, y preferiblemente dentro del período previo al estudio. Los investigadores tenían la opción de añadir vancomicina de manera abierta si los enterococos o el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se encontraban entre los patógenos aislados o si los pacientes tenían antecedentes de infección por SARM y se indicaba una terapia adicional según la opinión del investigador. Doscientos cuatro (204) pacientes aleatorizados a ertapenem y 202 pacientes aleatorizados a piperacilina/tazobactam eran evaluables a nivel clínico. Las tasas de éxito clínico 10 días postratamiento fueron del 75,0% (153/204) para ertapenem y del 70,8% (143/202) para piperacilina/tazobactam.

Neumonía adquirida en la comunidad

En dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, de no inferioridad se evaluó ertapenem para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. Ambos ensayos compararon ertapenem (1 g por vía parenteral una vez al día) con ceftriaxona (1 g por vía parenteral una vez al día) y enrolaron 866 pacientes en total. Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de 10 a 14 días de tratamiento (parenteral y oral). En el primer ensayo, el parámetro principal de eficacia fue la tasa de éxito clínico en la población evaluable a nivel clínico y las tasas de éxito fueron 92,3% (168/182) en el caso de ertapenem y 91,0% (183/201) en el caso de ceftriaxona 7 a 14 días después del tratamiento (prueba de curación). En el segundo ensayo, el parámetro principal de eficacia fue la tasa de éxito clínico en la población evaluable a nivel microbiológico y las tasas de éxito fueron 91% (91/100) en el caso de ertapenem y 91,8% (45/49) en el caso de ceftriaxona 7 a 14 días después del tratamiento (prueba de curación).

Infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis

En dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, de no inferioridad 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) y enrolaron 850 pacientes en total. 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). 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

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

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad se evaluó ertapenem para el tratamiento de infecciones pélvicas agudas en adultos. Este ensayo comparó ertapenem (1 g intravenoso una vez al día) con piperacilina/tazobactam

(3,375 g intravenoso 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/ tazobactam.

Profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico luego de una cirugía colorrectal electiva

Se evaluó ertapenem en adultos para la profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico después de una cirugía colorrectal electiva en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad. Este ensayo comparó una dosis única de ertapenem (1 g) con cefotetán (2 g) administrados durante 30 minutos, 1 hora antes de una cirugía colorrectal electiva. La prueba de profilaxis se definió como la ausencia de evidencia de infección del sitio quirúrgico, fuga anastomótica posoperatoria o administración inexplicable de antibióticos en la población clínicamente evaluable hasta la visita de seguimiento posterior al tratamiento a las 4 semanas inclusive. El ensayo incluyó 500 pacientes aleatorizados para recibir ertapenem y 502 pacientes para recibir cefotetan. La población con intención de tratar modificada (MITT) consistía en 451 pacientes con ertapenem y 450 pacientes con cefotetan e incluía a todos los pacientes que fueron aleatorizados, tratados y sometidos a una cirugía colorrectal electiva con una preparación intestinal adecuada. La población clínicamente evaluable era un subconjunto de la población con MITT y consistía en pacientes que recibieron una dosis completa del tratamiento de estudio no más de dos horas antes de la incisión quirúrgica y no más de seis horas antes del cierre quirúrgico. Los pacientes clínicamente evaluables tenían suficiente información para determinar el resultado en la evaluación de seguimiento a las 4 semanas y no presentaban factores de confusión que interfirieran en la evaluación de ese resultado. Entre los ejemplos de factores de confusión se incluyen las violaciones previas o concomitantes de antibióticos, la necesidad de un segundo procedimiento quirúrgico durante el período de estudio y la identificación de una infección en un lugar distante con la administración concomitante de antibióticos y la ausencia de pruebas de una infección posterior de la herida. Trescientos cuarenta y seis (346) pacientes aleatorizados para recibir ertapenem y 339 pacientes aleatorizados para recibir cefotetan eran evaluables a nivel clínico. La tasa de éxito profiláctico a las 4 semanas postratamiento en la población clínica evaluable fue del 70,5% (244/346) con ertapenem y del 57,2% con cefotetán (194/339) (diferencia del 13,3% [IC 95%, 6,1%; 20,4%, p<0,001). El fracaso de la profilaxis debido a infecciones en el sitio quirúrgico se produjo en el 18,2 % (63/346) de los pacientes que recibieron ertapenem y en el 31,0 % (105/339) de los pacientes que recibieron cefotetan. La fuga anastomótica posoperatoria se produjo en el 2,9 % (10/346) de los pacientes que recibieron ertapenem y en el 4,1 % (14/339) de los pacientes que recibieron cefotetan. La administración inexplicable de antibióticos se produjo en el 8,4 % (29/346) de los pacientes que recibieron ertapenem y en el 7,7 % (26/339) de los pacientes que recibieron cefotetan. Aunque el número de pacientes fue pequeño en algunos subgrupos, en general, las tasas de respuesta clínica por edad, género y raza fueron coherentes con los resultados que se encontraron en la población clínicamente evaluable. En el análisis de la población con MITT, las tasas de éxito preventivo a las 4 semanas después del tratamiento fueron 58,3 % (263/451) para ertapenem y 48,9 % (220/450) para cefotetan (diferencia del 9,4 %, [IC del 95 %: 2,9; 15,9], p=0,002). En este ensayo se ha observado una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico que favorece a ertapenem frente al cefotetan con respecto al criterio principal de valoración, con un nivel de importancia del 5 %. No se ha realizado un segundo ensayo adecuado y bien controlado para confirmar estos hallazgos; por lo tanto, no se ha demostrado la superioridad clínica de ertapenem sobre el cefotetan.

Pacientes pediátricos

En dos ensayos clínicos aleatorizados, 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 pélvicas 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 (endomiometritis 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.

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 2 g durante 30 minutos o 3 g durante 1 a 2 horas a voluntarios adultos sanos resultó en un aumento de la incidencia de las náuseas. En estudios clínicos, la administración inadvertida de tres dosis de 1 g de INVANZ en un período de 24 horas provocó diarrea y mareos transitorios en un paciente. En estudios clínicos en pacientes pediátricos, una dosis única intravenosa 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; el clearance plasmático de la fracción total de ertapenem aumentó un 30% en los sujetos con enfermedad renal en fase terminal cuando se realizó la hemodiálisis (sesión de 4 horas) inmediatamente después de la administración. 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: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

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

PRESENTACIONES

INVANZ se presenta en 1, 10 y 25 viales conteniendo ertapenem 1 gramo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservación del polvo liofilizado

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 25°C.

Conservación de la solución reconstituida

La solución reconstituida, inmediatamente diluida 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 congeladas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.648.

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Chibret**, Route de Marsat, Riom 63963, Clermont-Ferrand Cedex 9 - Francia.

INDUSTRIA FRANCESA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N° 39.201.

Venta bajo receta profesional.



PROYECTO DE PROSPECTO



En caso de sobredosificación consulte a su médico o llame al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT),
Tel: 1722.

Importado y comercializado en Paraguay por: **Laboratorios Siegfried S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción.
Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. Sanit. N°
13890-03-EF.

Venta bajo receta simple archivada.

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/
Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

En caso de reacción adversa a este medicamento, contactar al teléfono: (021) 614313 o al mail:
farmacovigilancia@siegfried.com.py

Última revisión ANMAT:

MK0826-000013189-UY-PC-PPI-IV-IM
uspi-mk0826-i-2012r025 – Ene2021





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-05832602 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.11 09:00:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.11 09:00:07 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE**INVANZ®****Ertapenem 1 g**

Polvo liofilizado para Inyectable - Vía intramuscular/infusión intravenosa

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 polvo liofilizado para 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; Hidróxido de sodio.

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 intraabdominal
- Infección cutánea, incluyendo infecciones de miembros inferiores diabéticos y pie diabético
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infección del tracto urinario, incluyendo infección renal
- Infección pélvica aguda
- Prevención de infecciones del área quirúrgica luego de una cirugía del colon o del recto

¿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 HCl.

¿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
- trastornos del sistema nervioso central, como temblores localizados o convulsiones
- 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 y mayores. Como no se dispone de información, no se recomienda INVANZ en niños menores a 3 meses de edad.

Uso en pacientes con enfermedad renal

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

Uso en ancianos

INVANZ funciona bien y es bien tolerado por la mayoría de los pacientes mayores 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) o probenecid. Su médico decidirá si usted debe usar INVANZ en combinación con este medicamento.

¿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 en caso de sobredosis?

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 recibido demasiado INVANZ, póngase en contacto con su médico u otro profesional sanitario de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

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

¿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 reacciones adversas puede tener INVANZ?

Cualquier medicamento puede tener efectos indeseables, llamadas reacciones adversas.

Reacciones adversas en adultos

Las reacciones adversas más comunes en adultos:

- Diarrea
- Problemas con la infusión (IV)
- Sensación de malestar estomacal
- Dolor de cabeza
- Infección de la vagina

Reacciones adversas menos comunes en adultos relacionadas con:

Pulmones

- Dificultad para respirar
- Dolor en el pecho
- Dolor agudo en el pecho al respirar
- Asma
- Tos, incluida una tos que puede provocar la aparición de sangre
- Sonido de traqueteo al respirar
- No poder respirar suficiente oxígeno a los pulmones
- Acumulación de líquido entre los tejidos que recubren los pulmones y el tórax
- Estrechamiento de las vías respiratorias
- Cambios de voz

Sistema digestivo

- Dolor de vientre
- Problemas para pasar las heces
- Vómitos
- Vientre hinchado o inflamado
- Dolor en los costados del abdomen
- Reflujo ácido o indigestión
- Sangrado en el tracto digestivo
- Gas
- *C. diff* (infección bacteriana del colon que causa diarrea)
- Hemorroides
- Falta de movimiento en los intestinos
- Hinchazón del esófago, revestimiento del estómago o intestino delgado
- Estrechamiento del paso del estómago al intestino

Cara, boca y garganta

- Dolor de garganta
- Llagas dolorosas en la boca
- Hinchazón y llagas dentro de la boca
- Dificultad al tragar
- Hinchazón de la cara
- Hemorragia nasal
- Infección de la boca por levaduras

Corazón

- Presión arterial baja o alta
- Insuficiencia cardíaca
- Frecuencia cardíaca lenta
- El corazón deja de latir repentinamente
- Latidos cardíacos irregulares, incluida una frecuencia cardíaca inusualmente rápida
- Soplo cardíaco (sonido durante los latidos del corazón)
- Ausencia de latido cardíaco

Piel

- Picor
- Erupción
- Enrojecimiento o enrojecimiento de la piel
- Sudoración
- Piel seca, hinchada o roja
- Descamación de la piel
- Ronchas
- Sensación de ardor o agujas en la piel

Riñones

- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos
- Sangre en la orina
- Problemas para orinar, incluso para vaciar completamente la vejiga
- Poca o ninguna orina
- Otros problemas renales

Problemas cerebrales y de salud mental



- Cambio en el estado mental, incluyendo confusión, desorientación, cambios en el pensamiento
- Mareos o sensación de que las cosas están girando o moviéndose cuando no están
- Somnolencia
- Convulsiones
- Sangrado entre el cerebro y su cubierta
- Depresión, ansiedad o nerviosismo
- Comportamiento agresivo
- Anorexia (trastorno alimentario con pérdida de apetito)

Sangre o vena

- Infección en el torrente sanguíneo
- Hinchazón de una vena
- Reacción en el sitio de inyección, como dolor o un área dura y elevada
- Acumulación de sangre fuera de una vena
- Bajo nivel de oxígeno en la sangre
- Cambios en algunos análisis de sangre de laboratorio

Músculo o articulación

- Dolor, incluido dolor en las piernas
- Gota (un tipo de artritis)
- Sacudidas involuntarias o movimientos musculares

Otras áreas

- Muerte
- Hinchazón
- Fiebre o escalofríos
- No hay suficiente agua en el cuerpo
- Malestar general o debilidad
- Muerte del tejido corporal
- Infección de levadura o picazón de la vagina
- Pérdida de peso
- Desmayo
- Cálculos biliares
- Hinchazón repentina del páncreas
- Hipo
- Sentidos anormalmente agudos

- Falta de energía
- Infección severa que puede conducir a una presión arterial baja potencialmente mortal

Reacciones adversas en un ensayo clínico en adultos después de una cirugía colorrectal

Las reacciones adversas más comunes en un ensayo clínico en adultos para la prevención de infección en el sitio de la cirugía después de la cirugía colorrectal fueron:

- Un bajo número de glóbulos rojos
- Intestino delgado bloqueado
- Neumonía (infección pulmonar)
- Infección después de la cirugía
- Infección del tracto urinario
- Infección o problema donde se cortó la piel durante la cirugía
- Colapso total o parcial de un pulmón

Otras reacciones adversas en adultos después de la cirugía colorrectal incluyen:

- Infección por *C. diff* o colitis
- Boca seca
- Sangre en las heces
- Crujidos al respirar
- Infección en la piel
- Una bolsa de líquido infectado en el abdomen o la pelvis
- Erupción micótica
- Problemas en el sitio donde se cortó la piel durante la cirugía, incluido sangrado
- Problema con una estoma intestinal (una abertura creada en la pared del abdomen que permite que los desechos salgan del cuerpo)
- Fuga en el sitio donde la cirugía unió los intestinos
- Acumulación de líquido debajo de la piel
- Separación de heridas de la cirugía o fuga de líquido
- Espasmos musculares
- Accidente cerebrovascular
- Micción dolorosa o más frecuente
- Sustancias o líquido en el pulmón
- Bloqueo del flujo sanguíneo al pulmón.
- Sibilancias
- Cambios en algunos análisis de sangre de laboratorio

Reacciones adversas en niños

Las reacciones adversas en los niños son generalmente similares a las de los adultos.

Las reacciones adversas más comunes en niños son:

- Diarrea
- Dolor y enrojecimiento en el sitio de infusión (IV)
- Vómitos

Otras reacciones adversas en niños incluyen:

Piel

- Dolor, enrojecimiento, picazón o un área elevada o cálida en el sitio de infusión.
- Sarpullido en el pañal o genital
- Erupción
- Piel seca, hinchada o roja
- Picazón o enrojecimiento de la piel
- Un crecimiento en la piel

Cara, boca y garganta

- Infección en la nariz, la garganta y las vías respiratorias
- Infección de levadura de la boca
- Dolor de garganta
- Infección en el oído
- Resfriado común
- Moqueo o congestión nasal.

Pulmones

- Tos
- Sibilancias
- Acumulación de líquido entre los tejidos que recubren los pulmones y el tórax

Sistema digestivo

- Dolor de vientre
- Sensación de malestar estomacal
- Problemas para pasar las heces
- Heces sueltas

Sangre o vena



- Hinchazón de una vena.
- Cambios en algunos análisis de sangre de laboratorio.

Otras áreas

- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Temperatura peligrosamente baja
- Dolor en el pecho o la parte superior del abdomen
- Herpes simple
- Una bolsa de líquido infectado en el abdomen
- Pérdida de apetito
- Dolor en las articulaciones
- Mareos
- Somnolencia o problemas para dormir

Experiencia posterior a la comercialización:

- Manchado de dientes
- Reacción alérgica mortal
- Debilidad muscular
- Coordinación anormal
- Nivel inferior de conciencia
- Movimientos musculares incontrolados
- Caminar anormal
- Tirones musculares
- Sacudidas involuntarias
- Cambio en el estado mental, incluyendo agresión, delirio
- Alucinaciones
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)
- Manchas en la piel, ronchas, endurecimiento de los vasos sanguíneos
- Hinchazón de los vasos sanguíneos de la piel

Si experimenta manchas de piel elevadas o llenas de líquido en una gran área de su cuerpo, informe a su médico o enfermero de inmediato.

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.

¿Cómo debe almacenarse INVANZ?

Conservación del polvo liofilizado

Conservar a temperatura ambiente por debajo de los 25°C.

Conservación de la solución reconstituida

La solución reconstituida, inmediatamente diluida 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 congeladas.

PRESENTACIONES

INVANZ se presenta en 1, 10 y 25 viales conteniendo ertapenem 1 gramo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.648

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Chibret**, Route de Marsat, Riom 63963, Clermont-Ferrand Cedex 9 - Francia.

INDUSTRIA FRANCESA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar



PROYECTO DE PROSPECTO



Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: Cía. Cibeles S.A. 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP N° 39.201.

Venta bajo receta profesional.

En caso de sobredosificación consulte a su médico o llame al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Tel: 1722.

Importado y comercializado en Paraguay por: **Laboratorios Siegfried S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. Sanit. N° 13890-03-EF.

Venta bajo receta simple archivada.

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

En caso de reacción adversa a este medicamento, contactar al teléfono: (021) 614313 o al mail: farmacovigilancia@siegfried.com.py

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez en

MK0826-000013189-UY-PC-PPI-IV-IMuspi-mk0826-i-2012r025 – Ene2021





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-05832602 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.11 08:59:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.11 08:59:54 -03:00