

## Información para Prescribir

**Invanz<sup>®</sup>**  
**ERTAPENEM**  
Polvo Liofilizado para Inyectable  
1 g

### I. CLASE TERAPÉUTICA

Invanz<sup>®</sup> (Ertapenem para Inyección) es un 1-β metil-carbapenem estéril, sintético, de acción prolongada, parenteral, que está relacionado estructuralmente con los antibióticos betalactámicos, tales como las penicilinas y cefalosporinas, con actividad contra un amplio rango de bacterias gram positivas y gram negativas aerobias y anaerobias.

### II. MICROBIOLOGÍA

Ertapenem tiene actividad *in vitro* contra una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas aerobias y anaerobias. La actividad bactericida de ertapenem resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular y está mediada a través de la unión de ertapenem a las proteínas ligadoras de penicilina (PLP). En *Escherichia coli*, tiene una fuerte afinidad hacia las PLP 1a, 1b, 2, 3, 4 y 5 con preferencia para las PLP 2 y 3. Ertapenem tiene una estabilidad significativa a la hidrólisis por la mayoría de las clases de betalactamasas, incluyendo penicilinasas y cefalosporinasas y betalactamasas de amplio espectro, pero no a las metalo-betalactamasas.

Invanz ha demostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos *in vitro* y en infecciones clínicas (ver INDICACIONES):

#### MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS FACULTATIVOS:

*Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas productoras de penicilinasas)  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

Nota: Los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a Invanz. Muchas cepas de *Enterococcus faecalis* y la mayoría de cepas de *Enterococcus faecium* son resistentes.

#### MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS FACULTATIVOS:

*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas)  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Proteus mirabilis*

#### MICROORGANISMOS ANAEROBIOS:

*Bacteroides fragilis* y otras especies del grupo de *B. fragilis*  
*Clostridium* sp. (excluyendo *C. difficile*)  
*Eubacterium* sp.  
*Peptostreptococcus* sp.  
*Porphyromonas asaccharolytica*

*Prevotella* sp.

Están disponibles los siguientes datos *in vitro*, **pero se desconoce su significancia clínica**.

Invanz presenta concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) *in vitro* de  $\leq 1$   $\mu\text{g/mL}$  contra la mayoría ( $\geq 90\%$ ) de las cepas de *Streptococcus* sp. incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, de  $\leq 0.5$   $\mu\text{g/mL}$  contra la mayoría ( $\geq 90\%$ ) de las cepas de *Haemophilus* sp., de  $\leq 2$   $\mu\text{g/mL}$  contra la mayoría ( $\geq 90\%$ ) de las cepas de los otros microorganismos aerobios y anaerobios facultativos y de  $\leq 4$   $\mu\text{g/mL}$  contra la mayoría ( $\geq 90\%$ ) de las cepas de microorganismos anaerobios estrictos en la siguiente lista; sin embargo, la seguridad y efectividad de Invanz en el tratamiento de las infecciones clínicas debidas a estos microorganismos no han sido establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados:

## MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS FACULTATIVOS:

*Staphylococcus* sp., coagulasa negativa, susceptibles a meticilina

*Streptococcus pneumoniae*, resistente a penicilina

*Streptococci viridans*

Nota: Los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a Invanz. Muchas cepas de *Enterococcus faecalis* y la mayoría de cepas de *Enterococcus faecium* son resistentes.

## MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS FACULTATIVOS:

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli* productora de BLEE

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

Nota: Muchas cepas de los organismos mencionados que son resistentes múltiples a otros antibióticos, por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas (incluyendo las de tercera generación) y aminoglucósidos son susceptibles a Invanz.

## MICROORGANISMOS ANAEROBIOS:

*Fusobacterium* sp.

**III. INDICACIONES**Tratamiento

Invanz está indicado para el tratamiento de pacientes con infecciones moderadas a severas causadas por cepas susceptibles de microorganismos, así como terapia empírica inicial previa a la identificación de los organismos causales de las infecciones enumeradas a continuación:

- *Infecciones Intraabdominales Complicadas*
- *Infecciones Complicadas De La Piel Y De Estructuras De La Piel, incluyendo las infecciones diabéticas de los miembros inferiores y pie diabético*
- *Neumonías Adquiridas En La Comunidad*
- *Infecciones Complicadas Del Tracto Urinario, incluyendo pielonefritis*
- *Infecciones Pélvicas Agudas, incluyendo endometriitis post-parto, aborto séptico e infecciones ginecológicas post-quirúrgicas*
- *Septicemia Bacteriana*

Prevención

Invanz está indicado en adultos para la profilaxis de la infección del sitio quirúrgico, luego de la cirugía colorrectal electiva.

#### IV. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis usual de Invanz en pacientes de 13 años de edad y mayores es de 1 gramo (g) administrado una vez al día. La dosis usual de Invanz en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es de 15 mg/kg dos veces al día (no exceder 1 g/día).

Invanz puede ser administrado por infusión intravenosa (IV) o inyección intramuscular (IM). Cuando se administra por vía intravenosa, Invanz debe ser infundido en un período de 30 minutos.

La administración intramuscular de Invanz puede ser usada como una alternativa a la administración intravenosa en el tratamiento de aquellas infecciones para las cuales la terapia intramuscular es apropiada.

La duración usual de la terapia con Invanz es de 3 a 14 días, pero varía según el tipo de infección y él o los patógenos causales. (Ver INDICACIONES). Cuando esté clínicamente indicado, el cambio a un antimicrobiano oral apropiado puede ser implementado si se ha observado una mejoría clínica.

En los estudios clínicos controlados, los pacientes fueron tratados de 3 a 14 días. La duración total del tratamiento fue determinada por el médico tratante, basándose en el lugar y severidad de la infección y en la respuesta clínica del paciente. En algunos estudios, el tratamiento fue convertido a una terapia oral a discreción del médico tratante después de haber sido demostrada una mejoría clínica.

*Profilaxis de la infección del sitio quirúrgico después de la cirugía colorrectal electiva:* Para prevenir las infecciones del sitio quirúrgico después de la cirugía colorrectal electiva en adultos, la dosis recomendada es 1 g administrado IV como una dosis única intravenosa dada 1 hora antes de la incisión quirúrgica.

*Pacientes con insuficiencia renal:* Invanz puede utilizarse para el tratamiento de las infecciones en pacientes adultos con insuficiencia renal. En pacientes cuya depuración de creatinina es  $> 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, no es necesario un ajuste de la dosificación. Los pacientes adultos con insuficiencia renal avanzada (depuración de creatinina  $\leq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), incluyendo aquellos en hemodiálisis, deberían recibir 500 mg diarios. No existen datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

*Pacientes en Hemodiálisis:* En un estudio clínico, después de una dosis IV única de 1 g de ertapenem administrada inmediatamente antes de una sesión de hemodiálisis, aproximadamente el 30% de la dosis fue recuperada en el dializado. Cuando a los pacientes adultos en hemodiálisis se les administra la dosis diaria recomendada de 500 mg de Invanz dentro de las 6 horas previas a la hemodiálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 150 mg después de la sesión de hemodiálisis. Si Invanz se administra por lo menos 6 horas antes de la hemodiálisis, no se necesita dosis suplementaria. No existen datos en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemofiltración. No hay datos en pacientes pediátricos sometidos a hemodiálisis.

Cuando solo se tiene disponible la creatinina sérica, puede usarse la siguiente fórmula\*\* para estimar la depuración de creatinina. La creatinina sérica debería representar un estado estable de la función renal.

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

Mujeres: 
$$(0.85) \times (\text{valor calculado para los hombres})$$

\*\* Ecuación de Cockcroft y Gault: Cockcroft DW, Gault MH. Predicción de la depuración de la creatinina de creatinina sérica. Nephron. 1976

No se recomienda ajuste de la dosificación en los pacientes con una función hepática alterada.

La dosis recomendada de Invanz puede ser administrada sin considerar la edad (13 años y mayores) o el género.

## INSTRUCCIONES PARA SU USO

### **Pacientes de 13 años de edad y mayores**

#### *Preparación para la administración intravenosa:*

NO MEZCLE O INFUNDA INVANZ JUNTO CON OTROS MEDICAMENTOS.

NO USE DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA ( $\alpha$ -D-GLUCOSA).

#### **INVANZ DEBE SER RECONSTITUIDO Y LUEGO DILUIDO ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN.**

1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de Invanz con 10 mL de una de las siguientes: Agua para Inyección, Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9% o Agua Bacteriostática para Inyección.
2. Agite bien para disolver y transfiera inmediatamente el contenido del vial reconstituido a 50 mL de Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9%.
3. Complete la infusión dentro de las 6 horas siguientes a la reconstitución.

#### *Preparación para la administración intramuscular:*

#### **INVANZ DEBE SER RECONSTITUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN.**

1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de Invanz con 3.2 mL de inyección clorhidrato de lidocaína al 1.0% o 2.0% \*\*\* (**sin epinefrina**). Agite completamente el vial para formar una solución.
2. Retire inmediatamente el contenido del vial y administre mediante una inyección intramuscular profunda en una masa muscular extensa (tal como los músculos glúteos o la parte lateral del muslo).
3. La solución IM reconstituida debe ser utilizada dentro de una hora después de su preparación. **Nota:** **La solución reconstituida no debe ser administrada por vía intravenosa.**

### **Pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad**

#### *Preparación para la administración intravenosa:*

NO MEZCLE O INFUNDA INVANZ JUNTO CON OTROS MEDICAMENTOS.

NO USE DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA ( $\alpha$ -D-GLUCOSA).

#### **INVANZ DEBE SER RECONSTITUIDO Y LUEGO DILUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN.**

1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de Invanz con 10 mL de una de las siguientes: Agua para Inyección, Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9% o Agua Bacteriostática para Inyección.
2. Agite bien para disolver e inmediatamente retire del vial un volumen igual a 15 mg/kg de peso corporal (no exceder 1g/día) y dilúyalo en Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9% para alcanzar una concentración final de 20 mg/mL o menos.
3. Complete la infusión dentro de las 6 horas de la reconstitución.

#### *Preparación para la administración intramuscular:*

#### **INVANZ DEBE SER RECONSTITUIDO ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN.**

1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de Invanz con 3.2 mL de inyección de clorhidrato de lidocaína al 1.0% o 2.0% \*\*\* (**sin epinefrina**). Agite completamente el vial para formar una solución.
2. Retire inmediatamente un volumen igual a 15mg/kg de peso corporal (no exceder 1g/día) y administre mediante una inyección intramuscular profunda en una masa muscular extensa (tal como los músculos glúteos o la parte lateral del muslo).
3. La solución IM reconstituida debe ser utilizada dentro de una hora después de su preparación. **Nota:** **La solución reconstituida no debe ser administrada por vía intravenosa.**

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de su uso, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Las

\*\*\* Consulte la información para prescribir de la lidocaína HCl.

\*\*\* Consulte la información para prescribir de la lidocaína HCl.

soluciones de Invanz pueden variar desde incoloras hasta amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

## V. CONTRAINDICACIONES

Invanz está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto o a otros medicamentos en la misma clase o en los pacientes que han demostrado reacciones anafilácticas a los betalactámicos.

Debido a que se usa clorhidrato de lidocaína como diluyente, Invanz administrado por vía intramuscular está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales de tipo amida y en pacientes con shock severo o bloqueo cardíaco (Consulte la información para prescribir del clorhidrato de lidocaína).

## VI. PRECAUCIONES

Se han reportado reacciones graves y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilácticas) en pacientes que reciben terapia con betalactámicos. Estas reacciones son más susceptibles de ocurrir en individuos con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Ha habido reportes de individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones severas de hipersensibilidad cuando fueron tratados con otro betalactámico. Antes de iniciar la terapia con Invanz, se debe averiguar cuidadosamente si ha habido reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica a Invanz, se debe suspender el medicamento inmediatamente. **Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de emergencia inmediato.**

Las convulsiones y otras experiencias adversas del sistema nervioso central (SNC) se han reportado durante el tratamiento con INVANZ (ver REACCIONES ADVERSAS). Durante las investigaciones clínicas en pacientes adultos tratados con INVANZ (1 g una vez al día), ocurrieron convulsiones, independientemente de la relación al medicamento, en el 0.5% de los pacientes durante la terapia de estudio más 14 días del período de seguimiento. Estas experiencias han ocurrido con mayor frecuencia en pacientes con trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida. Se urge cerrar la adhesión al régimen de dosificación recomendado, especialmente en pacientes con factores conocidos que predisponen a la actividad convulsiva. La terapia anticonvulsiva debe continuarse en los pacientes con trastornos convulsivos conocidos. Si se producen temblores focales, mioclonías o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente y se debe re-examinar la dosis de INVANZ para determinar si se la debe disminuir o interrumpir.

Los reportes de casos en la literatura han demostrado que la administración conjunta de carbapenems, incluyendo ertapenem, a los pacientes que recibieron ácido valproico o divalproex sódico resultó 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, aumentando por lo tanto el riesgo de convulsiones intercurrentes. El aumento de la dosis de ácido valproico o divalproex sódico puede no ser suficiente para superar esta interacción. El uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/divalproex sódico generalmente no es recomendado. Los antibacteriales distintos a los carbapenems deberían considerarse para el tratamiento de infecciones en pacientes cuyas convulsiones están bien controlados con ácido valproico o divalproex sódico. Si la administración de Invanz es necesaria, la terapia suplementaria anticonvulsiva debe ser considerada. (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado de Invanz puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles. La evaluación repetida de la condición del paciente es esencial. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, se deben tomar las medidas apropiadas.

La colitis pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ertapenem y puede variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración de agentes antibacterianos. Los estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es una causa primaria de "colitis asociada con antibióticos".

Se debe tener cuidado al administrar Invanz por vía intramuscular, para evitar la inyección inadvertida dentro de un vaso sanguíneo (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

El clorhidrato de lidocaína es el diluyente para la administración intramuscular de Invanz. Consulte la información para prescribir del clorhidrato de lidocaína.

## VII. EMBARAZO

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Solo se debe utilizar Invanz durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

## VIII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

Ertapenem es excretado en la leche humana. Se debe tener cuidado cuando se administra Invanz a una madre en periodo de lactancia.

## IX. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y efectividad de Invanz en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad está avalada por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos y datos adicionales de estudios comparativos controlados en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad con las siguientes infecciones (ver INDICACIONES).

- *Infecciones Intra-abdominales Complicadas*
- *Infecciones Complicadas De La Piel Y Estructuras De La Piel*
- *Neumonía Adquirida En La Comunidad*
- *Infecciones Complicadas Del Tracto Urinario*
- *Infecciones Pélvicas Agudas*
- *Septicemia Bacteriana*

Invanz no está recomendado en niños menores de 3 meses de edad puesto que no hay datos disponibles.

## X. USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

En estudios clínicos, la eficacia y seguridad de Invanz en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) fueron similares a las observadas en pacientes jóvenes ( $< 65$  años).

## XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Cuando ertapenem se administra con probenecid, el probenecid compite por la secreción tubular activa y por consiguiente inhibe la excreción renal del ertapenem. Esto conduce a un aumento pequeño, pero

estadísticamente significativo en la vida media de eliminación (19%) y en el grado de exposición sistémica (25%). No es necesario un ajuste de la dosis cuando ertapenem se administra junto con probenecid. Debido a su efecto mínimo sobre la vida media, no se recomienda la coadministración con probenecid para extender la vida media de ertapenem.

Los estudios *in vitro* indican que ertapenem no inhibe el transporte mediado por la glicoproteína P de la digoxina o la vinblastina y que ertapenem no es un sustrato para el transporte mediado por la glicoproteína P. Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por alguna de las seis isoformas principales del citocromo p450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Son improbables las interacciones medicamentosas causadas por la inhibición de la depuración de fármacos mediado por la glicoproteína P o de la depuración de fármacos mediado por CYP.

Excepto probenecid, no se han llevado a cabo estudios clínicos específicos de interacción medicamentosa.

Los reportes de casos en la literatura han demostrado que la administración conjunta de carbapenems, incluyendo ertapenem, a los pacientes que recibieron ácido valproico o divalproex sódico resultaron en la reducción de las concentraciones de ácido valproico. Como resultado de esta interacción, las concentraciones de ácido valproico pueden caer por debajo del rango terapéutico, aumentando por lo tanto el riesgo de convulsiones intercurrentes. Aunque el mecanismo de esta interacción es desconocido, los datos de estudios *in vitro* y en animales sugieren que los carbapenems pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido de ácido valproico (VPA-g, por sus siglas en inglés) de vuelta a ácido valproico, lo que disminuye las concentraciones séricas de ácido valproico. (ver **PRECAUCIONES**).

## XII. EFECTOS COLATERALES

### *Pacientes Adultos*

El número total de pacientes tratados con ertapenem en los estudios clínicos fue mayor de 1900, de los cuales más de 1850 recibieron una dosis de 1 g de Invanz. La mayoría de experiencias adversas reportadas en estos estudios clínicos fueron descritas como leves a moderadas en severidad. Se reportaron experiencias adversas relacionadas con el medicamento en aproximadamente 20% de los pacientes tratados con ertapenem. Ertapenem fue suspendido a causa de experiencias adversas consideradas que están relacionadas con el medicamento en 1.3% de los pacientes.

Las experiencias adversas más comunes relacionadas con el medicamento, reportadas durante la terapia parenteral en los pacientes tratados con ertapenem fueron diarrea (4.3%), complicación en la vena infundida (3.9%), náusea (2.9%) y cefalea (2.1%).

Las siguientes experiencias adversas relacionadas con el medicamento fueron reportadas durante la terapia parenteral en los pacientes adultos tratados con ertapenem:

Comunes (≥1/100, <1/10)	Desórdenes del sistema nervioso	Cefalea
	Desórdenes vasculares	Complicación en la vena infundida, flebitis/tromboflebitis
	Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómito
Infrecuentes (>1/1000, <1/100)	Desórdenes del sistema nervioso	Mareos, somnolencia, insomnio, convulsión, confusión
	Desórdenes cardíacos y vasculares	Extravasación, hipotensión

Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea
Desórdenes gastrointestinales	Candidiasis oral, estreñimiento, regurgitación ácida, diarrea asociada a <i>C. difficile</i> , boca seca, dispepsia, anorexia
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Eritema, prurito
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Dolor abdominal, alteración del gusto, astenia/fatiga, candidiasis, edema/hinchazón, fiebre, dolor, dolor de pecho
Desórdenes del sistema reproductor y glándula mamaria	Prurito vaginal

En los estudios clínicos, la convulsión fue reportada durante la terapia parenteral en 0.2% de los pacientes tratados con ertapenem, 0.3% de los pacientes tratados con piperacilina/tazobactam y 0% de los pacientes tratados con ceftriaxona.

En la mayoría de los estudios clínicos, la terapia parenteral fue seguida por el cambio a un antimicrobiano oral apropiado. Durante todo el período de tratamiento y un período de seguimiento post -tratamiento de 14 días, las experiencias adversas relacionadas con el medicamento en los pacientes tratados con Invanz incluyeron a aquellas enumeradas en la tabla anterior, así como también erupción cutánea y vaginitis con una incidencia  $\geq 1.0\%$  (común) y reacciones alérgicas, malestar e infecciones fúngicas con una incidencia  $> 0.1\%$ , pero  $< 1.0\%$  (infrecuente).

En un estudio clínico para el tratamiento de infecciones de pie diabético en el que 289 pacientes diabéticos adultos fueron tratados con ertapenem, el perfil de experiencias adversas relacionadas con el medicamento fue generalmente similar al observado en estudios clínicos previos.

En un estudio clínico para la profilaxis de infecciones del sitio de cirugía luego de cirugía colorrectal electiva en la cual 476 pacientes adultos recibieron una dosis de 1 g de ertapenem previo a la cirugía, la única experiencia adversa relacionada con el medicamento durante la terapia parenteral que no se observó en ensayos clínicos previos fue bradicardia sinusal reportada con una incidencia de  $> 0,1\%$  pero  $< 1,0\%$  (infrecuente).

*Pacientes Pediátricos*

El número total de pacientes pediátricos tratados con ertapenem en estudios clínicos fue de 384. El perfil de seguridad general es comparable al de pacientes adultos. En estudios clínicos las experiencias clínicas adversas más comunes reportadas durante la terapia parenteral fueron diarrea (5.5%), dolor en el sitio de infusión (5.5%) y eritema en el sitio de infusión (2.6%).

Las siguientes experiencias adversas relacionadas con el medicamento fueron reportadas durante la terapia parenteral en pacientes pediátricos tratados con ertapenem:

Común ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Desórdenes Gastrointestinales	Diarrea, vómito
	Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Eritema del sitio de infusión, dolor en el sitio de infusión, flebitis en el sitio de infusión, hinchazón del sitio de infusión

	Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea
--	---	------------------

Experiencias adversas adicionales relacionadas con el medicamento que fueron reportadas en estudios clínicos durante la terapia parenteral en > 0.5% pero <1.0% de los pacientes tratados con Invanz, incluyen: endurecimiento en el sitio de infusión, purito en el sitio de infusión, calor en el sitio de infusión y flebitis.

En los estudios clínicos pediátricos, la mayoría de los pacientes recibieron terapia parenteral seguida por un cambio a un antimicrobiano oral adecuada. Durante el período de tratamiento completo y el período de seguimiento post-tratamiento de 14 días, las experiencias adversas relacionadas con el medicamento en los pacientes tratados con Invanz, no fueron diferentes de aquellas listadas anteriormente.

*Experiencias Post-Comercialización:*

Se han reportado las siguientes experiencias adversas post-comercialización:

*Sistema Inmunológico:* anafilaxis incluyendo reacciones anafilácticas

*Desórdenes Psiquiátricos:* alteración del estado mental (incluyendo agitación, agresión, delirio, desorientación, cambios del estado mental)

*Desórdenes del Sistema Nervioso:* nivel de consciencia deprimido, discinesia, trastorno de la marcha, alucinaciones, mioclonías, temblor, encefalopatía (la recuperación puede ser prolongada en pacientes con insuficiencia renal)

*Desórdenes Gastrointestinales:* Tinción dental

*Desórdenes de la Piel y del Tejido Subcutáneo:* Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP, por sus siglas en inglés), Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés), urticaria, vasculitis por hipersensibilidad

*Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo:* debilidad muscular

## **XIIa. Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio**

*Pacientes Adultos*

Las anomalías de laboratorio observadas con mayor frecuencia relacionadas con el medicamento durante la terapia parenteral en los pacientes que recibieron Invanz fueron: elevaciones en ALT, AST, fosfatasa alcalina y recuento de plaquetas.

En la mayoría de los estudios clínicos, la terapia parenteral fue seguida por un cambio a un antimicrobiano oral apropiado. Durante todo el período de tratamiento y el período de seguimiento post tratamiento de 14 días, las anomalías de laboratorio relacionadas con el medicamento en los pacientes tratados con Invanz no fueron diferentes a las mencionadas anteriormente.

Otras anomalías de laboratorio relacionadas con el medicamento incluyeron las siguientes: aumentos de la bilirrubina sérica directa, bilirrubina sérica total, eosinófilos, bilirrubina sérica indirecta, TTP, bacterias en orina, BUN (por sus siglas en inglés), creatinina sérica, glucosa sérica, monocitos, células epiteliales en orina, eritrocitos en orina; disminución de los neutrófilos segmentados, glóbulos blancos, hematocrito, hemoglobina y recuento de plaquetas.

En un estudio clínico para el tratamiento de infecciones del pie diabético en el cual 289 pacientes adultos diabéticos fueron tratados con ertapenem, el perfil de laboratorio de experiencias adversas relacionadas con el medicamento fue generalmente similar al observado en estudios clínicos previos.

En un estudio clínico para profilaxis de infecciones del sitio de cirugía luego de cirugía colorrectal electiva en el cual 476 pacientes adultos recibieron una dosis de 1 g de ertapenem previo a la cirugía, no hubo experiencias adversas de laboratorio adicionales relacionadas con el medicamento reportadas durante la terapia parenteral.

*Pacientes Pediátricos*

La anormalidad de laboratorio relacionada con el medicamento, observada con mayor frecuencia, durante la terapia parenteral en los pacientes que recibieron Invanz, fue disminución en el conteo de neutrófilos.

Otras anormalidades de laboratorio relacionadas con el medicamento durante todo el período de tratamiento mas 14 días de seguimiento incluyeron las siguientes: niveles elevados de ALT, elevaciones de AST, disminución de los glóbulos blancos e incremento en los eosinófilos.

**XIII. SOBREDOSIS**

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosificación con Invanz. Es poco probable una sobredosificación intencional con Invanz. La administración intravenosa de Invanz a una dosis diaria de 3 g durante 8 días a pacientes adultos voluntarios sanos no resultó en toxicidad significativa. En los estudios clínicos en adultos, la administración inadvertida de hasta 3 g en un día no resultó en experiencias adversas clínicamente importantes. En estudios clínicos pediátricos, una dosis IV única de 40 mg/kg hasta un máximo de 2 g no resultó en toxicidad.

En el caso de una sobredosis, Invanz debe ser suspendido y se debe administrar tratamiento general de soporte hasta que ocurra la eliminación renal.

Invanz puede ser eliminado mediante hemodiálisis; sin embargo, no existe información disponible acerca del uso de la hemodiálisis para tratar la sobredosificación.

**XIV. DISPONIBILIDAD**

Presentación comercial:

Caja x 1 vial x 1 g + inserto

Caja x bandeja x 10 viales x 1 g + inserto

Muestra Médica:

Caja x 1 vial x 1 g + inserto

No todas las presentaciones pueden estar disponibles.