

# Información para Prescribir Amplia

---

## I. Denominación distintiva

INVANZ®

## II. Denominación genérica

Ertapenem

## III. Forma Farmacéutica y Formulación

### Forma Farmacéutica:

Solución

### Formulación:

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Ertapenem sódico equivalente a ..... 1 g

de ertapenem

Excipiente ..... cbp

### Ingredientes Inactivos

Cada frasco ampula de INVANZ contiene los siguientes ingredientes inactivos: 175 mg de bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7.5.

## IV. Indicaciones Terapéuticas

### Tratamiento

INVANZ está indicado en el tratamiento de pacientes con infecciones moderadas a graves causadas por cepas de microorganismos sensibles a su acción, así como para el tratamiento empírico inicial previa a la identificación de organismos causantes de las infecciones listadas a continuación:

- *Infecciones intraabdominales complicadas*
- *Infecciones complicadas de la piel y sus anexos, incluyendo infecciones de las extremidades inferiores en diabéticos y pie diabético*
- *Neumonía Adquirida en la Comunidad*
- *Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis*
- *Infecciones pélvicas agudas, incluyendo endometriitis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas posquirúrgicas*
- *Septicemia bacteriana*

### Prevención

INVANZ está indicado en adultos para la profilaxis de infecciones de herida quirúrgica después de cirugía colorrectal electiva.

### V. Farmacocinética y Farmacodinamia

#### **Clase terapéutica**

INVANZ (Ertapenem) es un 1-β metil-carbapenem estéril, sintético, de acción prolongada y parenteral que está relacionado estructuralmente a los antibióticos betalactámicos, como las penicilinas y cefalosporinas, con actividad contra un amplio rango de bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas.

#### **Farmacocinética**

##### **Absorción**

Ertapenem, reconstituido con clorhidrato (HCl) de lidocaína inyectable al 1%, USP (en solución salina sin adrenalina), se absorbe bien después de la administración intramuscular (IM) a la dosis recomendada de 1 g. La biodisponibilidad promedio es de aproximadamente 92%. Después de la administración IM diaria de 1 g, las concentraciones máximas plasmáticas promedio ( $C_{máx}$ ) se alcanzan en aproximadamente 2 horas ( $T_{máx}$ ).

##### **Distribución**

Ertapenem se une en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas. En adultos jóvenes sanos, la unión de ertapenem a proteínas disminuye conforme las concentraciones plasmáticas incrementan, de aproximadamente el 95% unido a una concentración plasmática aproximada de <100 µg/mL a aproximadamente el 85% unido a una concentración plasmática aproximada de 300 µg/mL.

Las concentraciones plasmáticas promedio (µg/mL) de ertapenem después de una infusión intravenosa (IV) única durante 30 min de una dosis de 1 o 2 g y la administración IM de una dosis única de 1 g en adultos jóvenes sanos se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1**  
**Concentraciones Plasmáticas de Ertapenem en Adultos después de Administración de Dosis Única**

Dosis / Vía	Concentraciones Plasmáticas Promedio (µg/mL)								
	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
2 g IV*	283	202	145	86	58	36	16	5	2
* Las dosis IV fueron infundidas a una velocidad constante durante 30 minutos.									

El área bajo la curva (AUC, por las siglas en inglés para Area Under the Curve) de la concentración plasmática de ertapenem en adultos incrementa casi proporcionalmente a la dosis en el rango de dosis de 0.5 a 2 g.

No hay acumulación de ertapenem en adultos después de múltiples dosis IV que van desde 0.5 a 2 g diarios o dosis IM de 1 g al día.

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

**Tabla 2**  
**Concentraciones Plasmáticas de Ertapenem en Pacientes Pediátricos Después de Administrar una Sola Dosis IV\***

Grupo de Edad (Dosis)	Concentraciones Plasmáticas Promedio (µg/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) <sup>†</sup>	103.8	57.3	43.6	23.7	13.5	8.2	2.5	-
(20 mg/kg) <sup>†</sup>	126.8	87.6	58.7	28.4	-	12.0	3.4	0.4
(40 mg/kg) <sup>‡</sup>	199.1	144.1	95.7	58.0	-	20.2	7.7	0.6
2 a 12 años (15 mg/kg) <sup>†</sup>	113.2	63.9	42.1	21.9	12.8	7.6	3.0	-
(20 mg/kg) <sup>†</sup>	147.6	97.6	63.2	34.5	-	12.3	4.9	0.5
(40 mg/kg) <sup>‡</sup>	241.7	152.7	96.3	55.6	-	18.8	7.2	0.6
13 a 17 años (20 mg/kg) <sup>†</sup>	170.4	98.3	67.8	40.4	-	16.0	7.0	1.1
(1 g) <sup>§</sup>	155.9	110.9	74.8	-	24.0	-	6.2	-
(40 mg/kg) <sup>‡</sup>	255.0	188.7	127.9	76.2	-	31.0	15.3	2.1

\* Las dosis IV fueron infundidas a una tasa 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 fueron voluntarios para evaluación farmacocinética en uno de los dos estudios de seguridad y eficacia.

El volumen de distribución ( $V_{dss}$ ) de ertapenem en adultos es de aproximadamente 8 litros (0.11 litros/kg) y aproximadamente 0.2 litros/kg en pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad y aproximadamente 0.16 litros/kg en pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad.

Ertapenem penetra en ampollas cutáneas inducidas por succión. Las concentraciones de ertapenem alcanzadas en el líquido de las ampollas cutáneas en cada momento de muestreo al tercer día de dosificación de 1 g IV una vez al día se presentan en la Tabla 3. La razón del AUC en el líquido de las ampollas cutáneas el AUC en plasma es de 0.61.

**Tabla 3**  
**Concentraciones (µg/mL) de Ertapenem en el Líquido de las Ampollas Cutáneas en Adultos en Cada Muestra Obtenida Durante el Tercer Día de Administración de 1 g una Vez al Día por Vía IV**

Concentraciones Plasmáticas Promedio (µg/mL)						
0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
7	12	17	24	24	21	8

Se midió el nivel de ertapenem en la leche materna de 5 mujeres lactantes en momentos aleatorios durante 5 días consecutivos después de la última dosis de 1 g de tratamiento IV. La concentración medida de ertapenem en la leche materna el último día de tratamiento (5 a 14 días posparto) en las 5 mujeres fue <0.38 µg/mL; no se evaluaron las concentraciones máximas. Para el día 5 después de la suspensión del tratamiento, el nivel de ertapenem fue indetectable en la leche materna en 4 mujeres y se detectaron trazas (<0.13 µg/mL) en una mujer.

## Información para Prescribir Amplia

---

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

### **Metabolismo**

En adultos jóvenes sanos, después de la infusión IV de 1 g de ertapenem radiomarcado, la radioactividad plasmática consiste predominantemente (94%) de ertapenem. El metabolito principal de ertapenem es el derivado de anillo abierto formado por la hidrólisis del anillo betalactámico.

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por cualquiera de las seis isoformas principales del citocromo p450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

### **Eliminación**

Ertapenem es eliminado principalmente por vía renal. La vida media plasmática promedio en adultos jóvenes sanos y pacientes de 13 a 17 años de edad es de aproximadamente 4 horas y aproximadamente 2.5 horas en pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad.

Después de la administración de una dosis IV radiomarcada de 1 g de ertapenem a adultos jóvenes sanos, aproximadamente el 80% se recupera en la orina y el 10% en las heces. Del 80% recuperado en la orina, aproximadamente el 38% es excretado como fármaco inalterado y aproximadamente 37% como el metabolito de anillo abierto.

En adultos jóvenes sanos a los que se administró una dosis IV de 1 g, las concentraciones promedio de ertapenem en la orina exceden de 984 µg/mL durante el periodo de 0 a 2 horas después de la dosis y exceden de 52 µg/mL durante el periodo de 12 a 24 horas después de la dosis.

### **Características en los Pacientes**

#### **Género**

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

#### **Pacientes de edad avanzada**

Las concentraciones plasmáticas después de una dosis IV de 1 g y 2 g de ertapenem son ligeramente mayores (aproximadamente 39% y 22%, respectivamente) en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) en relación con adultos de menor edad ( $< 65$  años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

#### **Pacientes Pediátricos**

Las concentraciones plasmáticas de ertapenem son comparables en pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad y en adultos, después de una dosis IV diaria de 1 g.

Después de la dosis de 20 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g), los valores de los parámetros farmacocinéticos en pacientes de 13 a 17 años de edad fueron generalmente comparables a los de adultos jóvenes sanos. Tres de seis pacientes de 13 a 17 años de edad recibieron una dosis menor de 1 g. Para proporcionar una estimación de los datos farmacocinéticos si todos los pacientes en este grupo etario recibieran una dosis de 1 g, los datos farmacocinéticos se calcularon ajustando a una dosis de 1 g, asumiendo

## Información para Prescribir Amplia

---

la linealidad. Una comparación de los resultados muestra que una dosis diaria de 1 g de ertapenem alcanza un perfil farmacocinético en pacientes de 13 a 17 años de edad comparable al de los adultos. Las razones (13 a 17 años de edad/adultos) del AUC, la concentración al final de la infusión y la concentración en el punto medio del intervalo de dosis fueron 0.99, 1.20 y 0.84, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas en el punto medio del intervalo de dosificación después de una dosis IV única de 15 mg/kg de ertapenem en pacientes de 3 meses a 12 años de edad son comparables a las concentraciones plasmáticas en el punto medio del intervalo de dosificación después de una dosis IV diaria de 1 g en adultos (ver Distribución). La depuración plasmática (mL/min/kg) de ertapenem en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es aproximadamente 2 veces mayor en comparación con la de adultos. Con la dosis de 15 mg/kg, el valor del AUC (duplicado para obtener un régimen de dosificación de dos veces al día, es decir, una exposición de 30 mg/kg/día) en pacientes de 3 meses a 12 años de edad fue comparable con el valor del AUC en adultos jóvenes sanos que recibieron una dosis IV de 1 g de ertapenem.

### **Insuficiencia Hepática**

No se ha establecido la farmacocinética de ertapenem en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al grado limitado del metabolismo hepático de ertapenem, no se espera que su farmacocinética se vea afectada por la insuficiencia hepática. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Insuficiencia Renal**

Después de una dosis única IV de 1 g de ertapenem en adultos, el AUC es similar en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [ $Cl_{cr}$ , por las siglas en inglés para creatinine clearance] 60-90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) en comparación con sujetos sanos (edades de 25 a 82 años). El AUC se incrementa en pacientes con insuficiencia renal moderada ( $Cl_{cr}$  31-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) aproximadamente 1.5 veces en comparación con sujetos sanos. El AUC se incrementa en pacientes con insuficiencia renal avanzada ( $Cl_{cr}$  5-30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) aproximadamente 2.6 veces en comparación con sujetos sanos. El AUC se incrementa en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal ( $Cl_{cr}$  <10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) aproximadamente 2.9 veces en comparación con sujetos sanos. Después de una dosis única IV de 1 g administrada inmediatamente antes de una sesión de hemodiálisis, aproximadamente el 30% de la dosis se recupera en el dializado. No hay información en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos con insuficiencia renal avanzada o en etapa terminal (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

## **Farmacodinamia**

### **PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD**

Cuando estén disponibles, se deben proporcionar al médico los resultados de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* como reportes periódicos que describen el perfil de susceptibilidad de patógenos nosocomiales y adquiridos en la comunidad. Estos reportes deben ayudar al médico a seleccionar el antimicrobiano más efectivo.

### **Técnicas de Dilución:**

Se utilizan métodos cuantitativos para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (MICs, por las siglas en inglés para minimum inhibitory concentrations) antimicrobianas. Estas MICs proporcionan estimaciones de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Las MICs se deben

## Información para Prescribir Amplia

determinar utilizando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución<sup>†</sup> (caldo o agar) o equivalente con concentraciones estandarizadas del inóculo y concentraciones estandarizadas de ertapenem en polvo. Los valores de las MICs deben interpretarse conforme a los criterios proporcionados en la Tabla 4.

### Técnicas de Difusión:

Los métodos cuantitativos que requieren medición de los diámetros de zona también proporcionan estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Uno de estos procedimientos estandarizados<sup>††</sup> requiere el uso de concentraciones estandarizadas de inóculo. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 10 µg de ertapenem para probar la susceptibilidad de los microorganismos a ertapenem. Los criterios interpretativos de la difusión en disco se encuentran en la Tabla 4.

### Técnicas Anaerobias:

Para las bacterias anaerobias, la susceptibilidad a ertapenem como MICs se puede determinar con un método de prueba estandarizado<sup>†††, §</sup>. Los valores de MIC obtenidos deben interpretarse conforme a los criterios proporcionados en la Tabla 4.

**Tabla 4 Criterios de Interpretación del NCCLS de Sensibilidad a Ertapenem**

Patógeno	Prueba de Dilución (MICs en µg/mL)			Prueba de Difusión en Disco (diámetros de zona en mm)		
	S	I	R	S	I	R
Aerobios y anaerobios facultativos distintos a <i>Streptococcus</i> spp. y <i>Haemophilus</i> spp.	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	16-18	≤ 15
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (solamente cepas no meningitis susceptibles a penicilina) <sup>b</sup>	≤ 1 <sup>c</sup>	2	≥ 4	—	—	—
<i>Streptococcus</i> spp. (solamente beta-hemolítico) <sup>a, d</sup>	≤ 1 <sup>c</sup>	—	—	—	—	—
<i>Haemophilus</i> spp. <sup>a</sup>	≤ 0.5 <sup>e</sup>	—	—	≥ 19 <sup>f</sup>	—	—

<sup>†</sup> Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute) (antes NCCLS). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*. Seventh Edition. Approved Standard CLSI Document M7-A7. CLSI, Wayne, PA, January 2006.

<sup>††</sup> Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute) (antes NCCLS). *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. Ninth Edition. Approved Standard, CLSI Document M2-A9. CLSI, Wayne, PA, January 2006.

<sup>†††</sup> Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute) (antes NCCLS). *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria* - Sixth Edition. Approved Standard, CLSI Document M11-A6. CLSI, Wayne, PA, January 2004.

<sup>§</sup> Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute) (antes NCCLS). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic bacteria: Informational Supplement*. Approved Standard, CLSI Document M100-S16. CLSI, Wayne, PA, January 2006.

## Información para Prescribir Amplia

Anaerobios	≤ 4 <sup>g</sup>	8	≥ 16	—	—	—
------------	------------------	---	------	---	---	---

- <sup>a</sup> La ausencia actual de información sobre cepas resistentes impide definir cualquier categoría distinta a “susceptible”. Si las cepas dan como resultado MICs distintas a susceptible, se deberán someter a un laboratorio de referencia para pruebas adicionales.
- <sup>b</sup> El *Streptococcus pneumoniae* que es susceptible a penicilina (diámetro de la zona de un disco de 1 µg de oxacilina ≥ 20 mm), se puede considerar susceptible a ertapenem. Los aislamientos con diámetro de zona ≤ 19 mm con 1 µg de oxacilina se debe probar contra ertapenem, utilizando un método de MIC.
- <sup>c</sup> El *Streptococcus pneumoniae* que es susceptible a penicilina (MIC ≤ 0.06 µg/mL) y *Streptococcus* spp., distintos a *S. pneumoniae* que son susceptibles a penicilina (MIC ≤ 0.12 µg/mL), se pueden considerar susceptibles a ertapenem. No se recomienda probar ertapenem contra aislamientos intermedios a penicilina o resistentes a penicilina, ya que no se dispone de criterios interpretativos confiables para ertapenem.
- <sup>d</sup> *Streptococcus* spp. betahemolíticos que son susceptibles a penicilina (zona de diámetro ≥ 24 mm en un disco de 10 unidades de penicilina), se pueden considerar susceptibles a ertapenem. Los aislamientos con un diámetro de zona <24 mm en un disco con 10 unidades de penicilina se deben probar contra ertapenem usando un método de MIC. No se dispone de criterios interpretativos para difusión del disco de penicilina para estreptococos del grupo *viridans* que no se deben probar contra ertapenem.
- <sup>e</sup> Estos estándares interpretativos son aplicables al procedimiento de microdilución en caldo utilizando el Medio de Prueba de *Haemophilus* (HTM, por las siglas en inglés para *Haemophilus* Test Medium) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en aire ambiente a 35 ° C durante 20-24 hrs.
- <sup>f</sup> Estos diámetros de zona son aplicables a las pruebas realizadas por difusión en disco usando agar de Medio de Prueba de *Haemophilus* (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en 5% de CO<sub>2</sub> a 35 ° C durante 16-18 hrs.
- <sup>g</sup> Estos estándares interpretativos son aplicables solamente a la dilución en agar utilizando agar *Brucella* complementado con hemina, vitamina K1 y 5% de sangre de bovino desfibrinada o con hemoglobina disuelta en el plasma e inoculada con una suspensión directa de colonias o un cultivo fresco de 6 a 24 horas en medio enriquecido con tioglicolato e incubado en un frasco o cámara anaeróbicos a 35-37 ° C durante 42-48 hrs.

Un reporte de “Susceptible” indica que es probable que el patógeno sea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones usualmente alcanzables. Un reporte de “Intermedio” indica que el resultado debe considerarse equívoco y, si el microorganismo no es completamente susceptible a medicamentos alternativos y clínicamente factibles, la prueba se deberá repetir. Esta categoría implica una posible aplicación clínica en sitios del cuerpo en donde el medicamento se concentra fisiológicamente o en situaciones en las que se puede utilizar una dosis alta del medicamento. Esta categoría también proporciona una zona de amortiguación (buffer) que previene que factores técnicos pequeños no controlados ocasionen discrepancias mayores en la interpretación. Un reporte de “Resistente” indica que no es probable que el patógeno sea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones usualmente alcanzables; se deberá seleccionar otro tratamiento.

### Control de Calidad:

Los procedimientos de pruebas de susceptibilidad estandarizados requieren el uso de microorganismos de control de calidad (QC, por las siglas en inglés para *Quality Control*), para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de prueba. El polvo estándar de ertapenem debe proporcionar el siguiente rango de valores anotados en la Tabla 5. Los microorganismos de control de calidad son cepas específicas de organismos con propiedades biológicas intrínsecas. Las cepas de QC son muy estables y proporcionarán un patrón de susceptibilidad estándar y repetible. Las cepas específicas utilizadas para el control de calidad microbiológico no son clínicamente significativas.

**Tabla 5. Rangos de Control de Calidad Aceptables para Ertapenem**

Cepa de QC	ATCC® (American Type Culture Collection)	Prueba de Dilución (MICs en µg/mL)	Prueba de Difusión en Disco (diámetro de zona en mm)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29212	4-16	No Aplica
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	0.06-0.25	No Aplica
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	No Aplica	24-31
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>h</sup>	49619	0.03-0.25 <sup>i</sup>	28-35
<i>Escherichia coli</i>	25922	0.004-0.016	29-36
<i>Haemophilus influenzae</i>	49766	0.016-0.06 <sup>j</sup>	27-33 <sup>k</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	2-8	13-21
<i>Bacteroides fragilis</i>	25285	0.06-0.25 <sup>l</sup> (0.06-0.5) <sup>m</sup>	No Aplica
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	29741	0.25-1.0 <sup>l</sup> (0.5-2.0) <sup>m</sup>	No Aplica
<i>Eubacterium lentum</i>	43055	0.5-2.0 <sup>l</sup> (0.5-4.0) <sup>m</sup>	No Aplica

<sup>h</sup> Se utiliza este organismo para el control de calidad de la prueba de susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* spp.

<sup>i</sup> Estos rangos de control de calidad son aplicables a *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 probado con microdilución en caldo usando el caldo Mueller-Hinton con ajuste de cationes, con 2 a 5% de sangre de caballo lisada inoculada con una suspensión directa de colonias bacterianas e incubado en aire ambiente a 35 °C durante 20-24 hrs.

<sup>j</sup> Estos rangos de control de calidad son aplicables a *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 probado con el procedimiento de microdilución en caldo utilizando el Medio de Prueba de *Haemophilus* (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en aire ambiente a 35 °C durante 20-24 hrs.

<sup>k</sup> Estos rangos de control de calidad son aplicables a *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 probado con difusión en disco usando agar del Medio de Prueba de *Haemophilus* (HTM) inoculado con una suspensión directa de colonias e incubado en 5% de CO<sub>2</sub> a 35 °C durante 16-18 hrs.

<sup>l</sup> Estos rangos de control de calidad son aplicables solamente a la dilución de agar utilizando agar *Brucella* complementado con hemina, vitamina K1 y 5% de sangre de bovino desfibrinada o con hemoglobina disuelta en el plasma, inoculada con una suspensión directa colonias o un cultivo fresco de 6- a 24-horas en medio de tioglicolato enriquecido e incubado en un frasco o cámara anaeróbica a 35-37 °C durante 42-48 hrs.

<sup>m</sup> Rangos de control de calidad aplicables al método de microdilución en caldo.

## MICROBIOLOGÍA

Ertapenem tiene actividad *in vitro* contra un amplio rango de bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas. 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 de unión a penicilina (PBPs, por las siglas en inglés para penicillin binding proteins). En *Escherichia coli*, tiene fuerte afinidad a las PBPs 1a, 1b, 2, 3, 4 y 5 con preferencia por las PBPs 2 y 3. Ertapenem tiene una estabilidad significativa a la hidrólisis por la mayoría de las clases de betalactamasas, incluyendo penicilinasas y cefalosporinasas y las betalactamasas de amplio espectro (ESBLs, por las siglas en inglés para extended spectrum beta-lactamases), 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 TERAPÉUTICAS):

### MICROORGANISMOS GRAMPOSITIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS FACULTATIVOS:

*Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas productoras de penicilinasas)

## Información para Prescribir Amplia

---

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

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

### MICROORGANISMOS GRAMNEGATIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS FACULTATIVOS:

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasa)

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella catarrhalis*

*Proteus mirabilis*

### MICROORGANISMOS ANAEROBIOS:

*Bacteroides fragilis* y otras especies en el grupo de *B. fragilis*

Especies de *Clostridium* (excluyendo a *C. difficile*)

Especies de *Eubacterium*

Especies de *Peptostreptococcus*

*Porphyromonas asaccharolytica*

Especies de *Prevotella*

Está disponible la siguiente información *in vitro*, **pero se desconoce su importancia clínica.**

INVANZ exhibe concentraciones inhibitorias mínimas (MICs) *in vitro* de  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  contra la mayoría ( $\geq 90\%$ ) de las cepas de especies de *Streptococcus*, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*;  $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$  contra la mayoría ( $\geq 90\%$ ) de las cepas de especies de *Haemophilus*,  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  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 los microorganismos anaerobios estrictos en la siguiente lista; sin embargo, no se ha establecido la seguridad y efectividad de INVANZ para tratar infecciones clínicas debidas a estos microorganismos, en estudios clínicos adecuados y bien controlados:

### MICROORGANISMOS GRAMPOSITIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS FACULTATIVOS:

Especies de *Staphylococcus*, coagulasa negativos, susceptibles a meticilina

*Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina

*Streptococci viridans*

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

### MICROORGANISMOS GRAMNEGATIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS FACULTATIVOS:

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli* productora de ESBLs

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae* productora de ESBLs

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

## Información para Prescribir Amplia

### *Serratia marcescens*

Nota: Muchas cepas de los anteriores organismos que son multirresistentes a otros antibióticos, p. ej. penicilinas, cefalosporinas (incluyendo de tercera generación) y aminoglucósidos son susceptibles a INVANZ.

### MICROORGANISMOS ANAEROBIOS:

Especies de *Fusobacterium*

## Estudios Clínicos

### *Pacientes Adultos*

#### *Infecciones Intraabdominales Complicadas*

Se evaluó ertapenem en adultos para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado. Este estudio comparó a ertapenem (1 g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3.375 g IV cada 6 horas) durante 5 a 14 días e incluyó a 665 pacientes. Los pacientes fueron estratificados a nivel basal en 2 grupos: apendicitis complicada localizada (estrato 1) y cualquier otra infección intraabdominal complicada, incluyendo infecciones de colon, intestino delgado y biliares y peritonitis generalizada (estrato 2). Una o dos semanas posteriores al tratamiento, las tasas de éxito clínico y microbiológico fueron 89.6% (190/212) para ertapenem y 82.7% (162/196) para piperacilina/tazobactam; a las 4 a 6 semanas posteriores al tratamiento (prueba de curación) las tasas de éxito fueron 86.7% (176/203) para ertapenem y 81.3% (157/193) para piperacilina/tazobactam. En la prueba de curación para pacientes en el estrato 1 las tasas de éxito fueron 90.4% (85/94) para ertapenem y 90.1% (82/91) para piperacilina/tazobactam, y para pacientes en el estrato 2 las tasas de éxito fueron 83.5% (91/109) para ertapenem y 73.5% (75/102) para piperacilina/tazobactam. Las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en los pacientes microbiológicamente evaluables se presentan en la Tabla 6.

**Tabla 6. Tasas de Éxito Clínico por Patógeno en la Prueba de Curación para Pacientes Adultos Evaluables Microbiológicamente con Infecciones Intraabdominales Complicadas**

Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactam % (n/N)*
<i>Escherichia coli</i>	86.7 (137/158)	80.0 (108/135)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	92.9 (13/14)	70.6 (12/17)
Especies de <i>Clostridia</i>	88.8 (71/80)	78.1 (50/64)
Especies de <i>Eubacterium</i>	92.7 (38/41)	86.2 (25/29)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	80.6 (29/36)	88.5 (23/26)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> †	86.7 (183/211)	85.9 (177/206)
Especies de <i>Prevotella</i>	80.0 (20/25)	76.5 (13/17)

\* Número de aislamientos con evaluación de respuesta favorable/Número total de aislamientos

† Incluye *Bacteroides fragilis* y especies en el grupo *B. fragilis*

En pacientes con bacteriemia por *E. coli*, 100% (3/3) fueron tratados exitosamente con ertapenem.

#### *Infecciones Complicadas de la Piel y sus anexos, Incluyendo Infecciones de Extremidades Inferiores en Diabéticos*

Se evaluó a ertapenem en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y sus anexos en un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado. Este estudio comparó a ertapenem (1 g

## Información para Prescribir Amplia

IV una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3.375 g IV cada 6 horas) durante 7 a 14 días e incluyó a 540 pacientes incluyendo pacientes diabéticos con infección de extremidad inferior, absceso en tejido blando profundo, infección de herida postraumática y celulitis con secreción purulenta. Las tasas de éxito clínico a los 10 a 21 días posteriores al tratamiento (prueba de curación) fueron 82.2% (152/185) para ertapenem y 84.5% (147/174) para piperacilina/tazobactam. Las tasas de éxito clínico para ertapenem y piperacilina/tazobactam, respectivamente en la prueba de curación para las infecciones bajo estudio fueron: infección de extremidad inferior en diabéticos, 65.7% (23/35) y 73.3% (22/30); absceso en tejido blando profundo, 96.7% (29/30) y 94.4% (34/36); infección de herida postraumática, 83.3% (25/30) y 84.6% (22/26); y celulitis con secreción purulenta, 93.1% (27/29) y 87.5% (21/24). Las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en pacientes microbiológicamente evaluables se presentan en la Tabla 7.

**Tabla 7. Tasas de Éxito Clínico por Patógeno en la Prueba de Curación, para Pacientes Adultos Clínicamente Evaluables con Infecciones Complicadas de Piel y sus Anexos**

Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactam % (n/N)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	76.1 (54/71)	78.9 (56/71)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	81.3 (13/16)	93.8 (15/16)
<i>Escherichia coli</i>	94.1 (16/17)	80.0 (12/15)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	87.1 (27/31)	90.9 (20/22)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>†</sup>	100 (11/11)	92.3 (12/13)
Especies de <i>Prevotella</i>	100 (12/12)	100 (17/17)

\* Número de aislamientos con evaluación de respuesta favorable/Número total de aislamientos

† Incluye *Bacteroides fragilis* y especies en el grupo *B. fragilis*

### Infecciones de Pie Diabético

Se evaluó a ertapenem en adultos para el tratamiento de infecciones de pie diabético en un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado. Este estudio comparó ertapenem (1 g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3.375 g IV cada 6 horas) e incluyó a 586 pacientes. Ambos regímenes permitieron la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato por vía oral para un total de 5 a 28 días de tratamiento (parenteral y oral).

Las tasas de éxito clínico a los 10 días posteriores al tratamiento fueron 87.4% (180/206) para ertapenem y 82.7% (162/196) para piperacilina/tazobactam. Las tasas de éxito clínico en la visita posteriores al tratamiento por patógeno en los pacientes clínicamente evaluables se presentan en la Tabla 8.

**Tabla 8. Tasas de Éxito Clínico por Patógeno en la Visita Postratamiento, para Pacientes Adultos Clínicamente Evaluables con Infecciones de Pie Diabético**

Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactam % (n/N)*
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA, por las siglas en inglés para methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> )	84.5 (60/71)	81.3 (52/64)
<i>Streptococcus</i>	100.0 (11/11)	83.3 (5/6)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	71.4 (15/21)	84.6 (22/26)

## Información para Prescribir Amplia

<i>Escherichia coli</i>	90.9 (10/11)	100.0 (5/5)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	91.8 (56/61)	81.1 (43/53)
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	60.0 (6/10)	71.4 (5/7)
Especies de <i>Prevotella</i>	87.0 (20/23)	78.9 (15/19)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>†</sup>	90.0 (18/20)	72.9 (10/13)

\* Número de aislamientos con evaluación de respuestas favorable/Número total de aislamientos

† Incluye *Bacteroides fragilis* y especies en el grupo *B. fragilis*

### Neumonía Adquirida en la Comunidad

Se evaluó a ertapenem en adultos para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad en dos estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados. Ambos estudios compararon a ertapenem (1 g por vía parenteral una vez al día) con ceftriaxona (1 g vía parenteral una vez al día). Ambos regímenes permitieron la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral para un total de 10 a 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Estos estudios incluyeron a un total de 866 pacientes. Las tasas de éxito clínico (estudios combinados) a los 7 a 14 días posteriores al tratamiento (prueba de curación) fueron 92.0% (335/364) para ertapenem y 91.8% (270/294) para ceftriaxona. Las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en los pacientes combinados microbiológicamente evaluables se presentan en la Tabla 9.

**Tabla 9. Tasas de Éxito clínico por Patógeno en la Prueba de Curación para Pacientes Adultos Microbiológicamente Evaluables con Neumonía Adquirida en la Comunidad**

Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Ceftriaxona % (n/N)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	100 (13/13)	88.9 (8/9)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	89.6 (86/96)	93.7 (74/79)
<i>Haemophilus influenzae</i>	87.9 (29/33)	93.5 (29/31)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	90.0 (27/30)	88.9 (24/27)

\* Número de aislamientos con evaluación de respuesta favorable/Número total de aislamientos

En pacientes con bacteriemia por *S. pneumoniae*, 88.9% (16/18) fueron tratados exitosamente con ertapenem; ninguno de estos pacientes tuvo bacteriemia persistente documentada de.

### Infecciones Complicadas de Vías Urinarias, incluyendo Pielonefritis

Se evaluó a ertapenem en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis, en dos estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados. Ambos estudios compararon ertapenem (1 g vía parenteral una vez al día) con ceftriaxona (1 g por vía parenteral una vez al día). Ambos regímenes permitieron la opción de cambiar a ciprofloxacino oral (500 mg dos veces al día) para un total de 10 a 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Estos estudios incluyeron un total de 850 pacientes. Las tasas de éxito microbiológico (estudios combinados) a los 5 a 9 días posteriores al tratamiento (prueba de curación) fueron 89.5% (229/256) para ertapenem y 91.1% (204/224) para ceftriaxona. Los pacientes se estratificaron a nivel basal en dos grupos: pielonefritis y cualquier otra infección complicada de las vías urinarias. En el estrato de pielonefritis, las tasas de éxito microbiológico (estudios combinados) fueron 91.3% (116/127) para ertapenem y 93.4% (99/106) para ceftriaxona. Las tasas de erradicación en la prueba de curación por patógeno en los pacientes combinados microbiológicamente evaluables se presentan en la Tabla 10.

**Tabla 10. Tasas de Erradicación por Patógeno en la Prueba de Curación, para Pacientes Adultos Evaluables Microbiológicamente con Infecciones Complicadas de Tracto urinario**

Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Ceftriaxona % (n/N)*
<i>Escherichia coli</i>	92.1 (176/191)	92.3 (143/155)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	85.7 (24/28)	96.0 (24/25)
<i>Proteus mirabilis</i>	75.0 (9/12)	87.5 (7/8)

\* Número de aislamientos con evaluación de respuesta favorable/Número total de aislamientos

En pacientes con bacteriemia por *E. coli*, 91.7% (22/24) fueron tratados exitosamente con ertapenem; ninguno de estos pacientes tuvo bacteriemia persistente documentada.

### *Infecciones Pélvicas Agudas Incluyendo Endometriitis Posparto, Aborto Séptico e Infecciones Ginecológicas Posquirúrgicas*

Se evaluó a ertapenem en adultos para el tratamiento de infecciones pélvicas agudas en un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado. Este estudio comparó a ertapenem (1 g IV una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3.375 g IV cada 6 horas) durante 3 a 10 días e incluyó a 412 pacientes incluyendo 350 con infecciones obstétricas/posparto y 45 pacientes con aborto séptico. Las tasas de éxito clínico a las 2 a 4 semanas postratamiento (prueba de curación) fueron 93.9% (153/163) para ertapenem y 91.5% (140/153) para piperacilina/tazobactam. Las tasas de éxito clínico en la prueba de curación por patógeno en los pacientes microbiológicamente evaluables se presentan en la Tabla 11.

**Tabla 11. Tasas de Éxito Clínico en la Prueba de Curación por Patógeno para Pacientes Adultos Microbiológicamente Evaluables con Infecciones Pélvicas Agudas**

Patógeno	Ertapenem % (n/N)*	Piperacilina/Tazobactam % (n/N)*
<i>Streptococcus agalactiae</i>	90.9 (10/11)	93.8 (15/16)
<i>Escherichia coli</i>	87.8 (36/41)	92.3 (36/39)
Especies de <i>Clostridia</i>	100 (11/11)	100 (10/10)
Especies de <i>Peptostreptococcus</i>	96.4 (80/83)	92.7 (76/82)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>†</sup>	96.8 (30/31)	92.5 (37/40)
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	92.9 (13/14)	92.3 (12/13)
Especies de <i>Prevotella</i>	96.3 (52/54)	92.0 (46/50)

\* Número de aislamientos con evaluación de respuesta favorable/Número total de aislamientos

† Incluye *Bacteroides fragilis* y especies en el grupo *B. fragilis*

En pacientes con bacteriemia por *E. coli*, el 100% (6/6) fueron tratados exitosamente con ertapenem.

### *Profilaxis de Infecciones del Sitio Quirúrgico Después de Cirugía Colorrectal Electiva*

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de profilaxis quirúrgica que incluyó a 1002 pacientes adultos comparó a INVANZ IV (1 g) con cefotetan IV (2 g) administrados durante 30 minutos, 1 hora antes de cirugía colorrectal electiva. Para el análisis primario se consideró que los pacientes con infecciones documentadas en el sitio quirúrgico, además de aquellos con fuga anastomótica posquirúrgica o uso inexplicado de antibióticos, fallaron a la profilaxis. La tasa general de respuesta clínica favorable en la visita de seguimiento en la semana 4 posterior al tratamiento, ajustada según el procedimiento quirúrgico (punto

## Información para Prescribir Amplia

---

final primario de eficacia), fue 72.0% para pacientes en el grupo ertapenem (N= 338) y 57.2% en el grupo de cefotetan (N=334) (diferencia 14.8%, [IC 95%, 7.5%, 21.9%]), demostrando la superioridad de ertapenem contra el comparador en la profilaxis de pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva. La tasa de infección documentada en el sitio quirúrgico en la visita de la semana 4 posterior al tratamiento ajustada por procedimiento quirúrgico fue 18.1% para pacientes en el grupo ertapenem y 31.1% para el comparador, demostrando también la superioridad de ertapenem ante cefotetan (diferencia -13.0%, [IC 95%, -19.5%, -6.5%]).

### *Pacientes Pediátricos*

Se evaluó a ertapenem en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad en dos estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos. El primer estudio incluyó a 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 infección complicada del tracto urinario (UTI, por las siglas en inglés para urinary tract infection), infección de la piel y tejidos blandos (SSTI, por las siglas en inglés para skin and soft tissue infection), o neumonía adquirida en la comunidad (CAP, por las siglas en inglés para community-acquired pneumonia). Ambos regímenes permitieron la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato por vía oral para un total de hasta 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Las tasas de éxito microbiológico en el análisis evaluable conforme al protocolo (EPP, por las siglas evaluable per protocol) en los pacientes tratados por UTI fueron 87.0% (40/46) para ertapenem y 90.0% (18/20) para ceftriaxona. Las tasas de éxito clínico en el análisis EPP en los pacientes tratados por SSTI fueron 95.5% (64/67) para ertapenem y 100% (26/26) para ceftriaxona, y en pacientes tratados por CAP fueron 96.1% (74/77) para ertapenem y 96.4% (27/28) para ceftriaxona.

El segundo estudio incluyó a 112 pacientes y comparó a ertapenem (15 mg/kg IV cada 12 horas en pacientes de 3 meses a 12 años de edad y 1g IV una vez al día en pacientes de 13 a 17 años de edad) con ticarcilina/clavulanato (50 mg/kg para pacientes < 60 kg o 3.0 g para pacientes > 60 kg, 4 o 6 veces al día) hasta por 14 días para el tratamiento de infecciones intraabdominales (IAI, por las siglas en inglés para intra-abdominal infections) complicadas e infecciones pélvicas agudas (API, por las siglas en inglés para acute pelvic infections). En pacientes tratados por IAI (principalmente pacientes con apendicitis perforada o complicada), las tasas de éxito clínico fueron 83.7% (36/43) para ertapenem y de 63.6% (7/11) para ticarcilina/clavulanato en el análisis EPP. En pacientes tratados por API (endometriometritis obstétrica posquirúrgica o espontánea, o aborto séptico), las tasas de éxito clínico fueron 100% (23/23) para ertapenem y 100% (4/4) para ticarcilina/clavulanato en el análisis EPP.

## VI. Contraindicaciones

INVANZ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto o a otros medicamentos de la misma clase y en pacientes que han demostrado reacciones anafilácticas a los betalactámicos.

Debido al uso de HCl de lidocaína como diluyente, INVANZ administrado vía IM está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales de tipo amida y en pacientes con choque grave o bloqueo cardíaco. (Consulte la información para prescribir de HCl de lidocaína).

### VII. Precauciones Generales

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales en pacientes que reciben tratamiento con betalactámicos. Es más probable que estas reacciones ocurran en individuos con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Ha habido reportes de personas con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones de hipersensibilidad graves cuando fueron tratados con otro betalactámico. Antes de iniciar el tratamiento con INVANZ, se debe preguntar cuidadosamente sobre reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si se presenta una reacción alérgica a INVANZ, suspenda el medicamento de inmediato. **Las reacciones anafilácticas graves requieren de tratamiento inmediato de urgencia.**

Se han reportado convulsiones y otras experiencias adversas del sistema nervioso central (SNC o CNS, por las siglas en inglés para central nervous system) durante el tratamiento con INVANZ (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Durante estudios clínicos en pacientes adultos tratados con INVANZ (1 g una vez al día), ocurrieron convulsiones, independientemente de la relación con el medicamento, en el 0.5% de los pacientes durante tratamiento en estudio más un periodo de seguimiento de 14 días. Estas experiencias han ocurrido más comúnmente en pacientes con trastornos del SNC (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida. Se recomienda una adherencia estrecha al régimen posológico recomendado, especialmente en pacientes con factores conocidos que predispongan a actividad convulsiva. Debe continuarse con el tratamiento anticonvulsivo en pacientes con trastornos convulsivos conocidos. Si se presentan temblores focales, mioclonos o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente y la dosis de INVANZ reexaminada para determinar si se debe disminuir o suspender.

Los reportes de caso en la literatura han mostrado que la administración concomitante de carbapenems, incluyendo ertapenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproato sódico resulta en una disminución en las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden caer por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, incrementando por lo tanto el riesgo de convulsiones intercurrentes (*breakthrough*). Incrementar la dosis de ácido valproico o divalproato sódico puede no ser suficiente para superar esta interacción. Generalmente no se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/divalproato sódico. Deben considerarse antibacterianos diferentes a carbapenems para tratar infecciones en pacientes cuyas convulsiones estén bien controladas con ácido valproico o divalproato sódico. Si es necesaria la administración de INVANZ, se debe considerar tratamiento anticonvulsivo complementario (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado de INVANZ puede resultar en el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Es esencial la evaluación repetida de la condición del paciente. Si se presenta una sobreinfección durante el tratamiento, se deberán tomar las medidas adecuadas.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ertapenem, y puede variar en severidad, desde leve hasta poner en riesgo la vida. 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 *Clostridioides difficile* es una causa primaria de "colitis asociada al uso de antibióticos".

Se debe tener precaución al administrar INVANZ intramuscularmente, para evitar una inyección inadvertida dentro de un vaso sanguíneo (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

## Información para Prescribir Amplia

---

El HCl de lidocaína es el diluyente para la administración intramuscular de INVANZ es. Consulte la información para prescribir de HCl de lidocaína.

**Uso pediátrico** La seguridad y eficacia de INVANZ en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad están respaldadas con evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, información de farmacocinética en pacientes pediátricos e información adicional de estudios controlados con un medicamento comparador en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad, con las siguientes infecciones (ver INDICACIONES TERAPÉUTICAS y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, Estudios Clínicos, Pacientes Pediátricos).

- *Infecciones intraabdominales complicadas*
- *Infecciones complicadas de la piel y sus anexos*
- *Neumonía Adquirida en la Comunidad*
- *Infecciones complicadas de Vías Urinarias*
- *Infecciones Pélvicas Agudas*
- *Septicemia bacteriana*

No se recomienda INVANZ en lactantes menores de 3 meses de edad, ya que no hay información disponible.

### Uso en Pacientes de Edad Avanzada

En estudios clínicos, la eficacia y seguridad de INVANZ en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) fueron comparables con lo observado en pacientes más jóvenes ( $< 65$  años).

## VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

### Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. INVANZ se deberá utilizar durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para la madre y el feto.

### Lactancia

Ertapenem se excreta en la leche humana (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, Distribución). Se debe tener precaución al administrar INVANZ a una mujer lactando.

## IX. Reacciones Secundarias y Adversas

### *Pacientes Adultos*

El número total de pacientes tratados con ertapenem en los estudios clínicos fue de más de 1,900, de los cuales más de 1,850 recibieron una dosis de 1g de INVANZ. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos se describieron como leves a moderadas en severidad. Se reportaron reacciones adversas relacionadas con el medicamento en aproximadamente 20% de los pacientes tratados con ertapenem. Ertapenem se suspendió debido a reacciones adversas que se pensó estaban relacionadas con el medicamento en el 1.3% de los pacientes.

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento más comunes reportadas durante el tratamiento parenteral en pacientes tratados con ertapenem fueron diarrea (4.3%), complicación en la vena utilizada para la infusión (3.9%), náusea (2.9%) y cefalea (2.1%).

## Información para Prescribir Amplia

---

Se reportaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento durante el tratamiento parenteral en pacientes adultos con ertapenem:

Común ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
	Trastornos vasculares	Complicación en la vena utilizada para la infusión, flebitis/tromboflebitis
	Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómito
Poco común ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ )	Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, insomnio, convulsión, confusión
	Trastornos cardíacos y vasculares	Extravasación, hipotensión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea
	Trastornos gastrointestinales	Candidiasis oral, estreñimiento, regurgitación ácida, diarrea asociada a <i>C. difficile</i> , xerostomía, dispepsia, anorexia
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Eritema, prurito
	Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Dolor abdominal, disgeusia, astenia/fatiga, candidiasis, edema/tumefacción, fiebre, dolor, dolor torácico
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Prurito vaginal	

En los estudios clínicos, se reportaron convulsiones durante el tratamiento parenteral en 0.2% de pacientes tratados con ertapenem, 0.3% de pacientes tratados con piperacilina/tazobactam y 0% de pacientes tratados con ceftriaxona.

En la mayoría de los estudios clínicos, el tratamiento parenteral fue seguida por un cambio a un antimicrobiano oral apropiado (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, Estudios Clínicos). Durante todo el periodo de tratamiento y el periodo de seguimiento de 14 días posterior al tratamiento, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento en pacientes tratados con INVANZ incluyeron aquellas listadas en la tabla anterior, así como erupción cutánea y vaginitis con una incidencia de  $\geq 1.0\%$  (común) y reacciones alérgicas, malestar e infecciones fúngicas con una incidencia  $> 0.1\%$  pero  $< 1.0\%$  (poco común).

## Información para Prescribir Amplia

---

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

En un estudio clínico para la profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico después de cirugía colorrectal electiva, 476 pacientes adultos recibieron una dosis de 1 g de ertapenem antes de la cirugía, la única experiencia adversa relacionada con el medicamento durante el tratamiento parenteral que no fue observada en estudios clínicos previos fue bradicardia sinusal, reportada con una incidencia de >0.1% pero <1.0% (poco común).

### *Pacientes Pediátricos*

El número total de pacientes pediátricos tratados con ertapenem en estudios clínicos fue de 384. El perfil de seguridad general es comparable con el de pacientes adultos. En estudios clínicos, los eventos adversos relacionados con el medicamento más comunes reportados durante el tratamiento parenteral fueron diarrea (5.5%), dolor en el sitio de infusión (5.5%) y eritema en el sitio de infusión (2.6%).

Se reportaron los siguientes eventos adversos relacionados con el medicamento durante el tratamiento parenteral en pacientes pediátricos tratados con ertapenem:

Común  
( $\geq 1/100$ , < 1/10)

Trastornos gastrointestinales

Diarrea, vómito

Trastornos generales y condiciones  
en el sitio de administración

Eritema en el sitio de infusión, dolor en  
el sitio de infusión, flebitis en el sitio de  
infusión, edema en el sitio de infusión

Trastornos de la piel y tejido  
subcutáneo

Erupción cutánea

Reacciones adversas adicionales relacionadas con el medicamento que se reportaron durante el tratamiento parenteral en >0.5% pero <1.0% de pacientes tratados con INVANZ en estudios clínicos incluyen: induración en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión, aumento de temperatura en el sitio de infusión y flebitis.

En los estudios clínicos pediátricos, la mayoría de los pacientes tuvieron tratamiento parenteral seguida de un cambio a un antimicrobiano oral apropiado. Durante todo el periodo de tratamiento y un periodo de seguimiento de 14 días posterior al mismo, los eventos adversos relacionados con el medicamento en pacientes tratados con INVANZ no fueron distintas a las mencionadas arriba.

### *Experiencia Posterior a la comercialización:*

Se han reportado las siguientes experiencias adversas posteriores a la comercialización:

*Sistema Inmune:* anafilaxis, incluyendo reacciones anafilactoides

*Trastornos Psiquiátricos:* estado mental alterado (incluyendo agitación, agresión, delirio, desorientación, cambios en el estado mental)

*Trastornos del Sistema Nervioso:* depresión del nivel de conciencia, discinesia, trastorno de la marcha, alucinaciones, mioclonos, temblores, encefalopatía (la recuperación puede ser prolongada en pacientes con insuficiencia renal)

*Trastornos Gastrointestinales:* tinción dental

## Información para Prescribir Amplia

---

*Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo:* Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, por las siglas en inglés para Acute Generalized Exanthematous Pustulosis), reacción medicamentosa eritema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS, por las siglas en inglés para *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), urticaria y vasculitis por hipersensibilidad

*Trastornos musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo:* debilidad muscular

### X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Cuando ertapenem se administra con probenecid, el probenecid compite por la secreción tubular activa y por lo tanto inhibe la excreción renal de ertapenem. Esto lleva a incrementos pequeños, pero estadísticamente significativos en la vida media de eliminación (19%) y en el grado de exposición sistémica (25%) a ertapenem. No es necesario ajustar la dosis cuando ertapenem se administra concomitantemente con probenecid. Debido al pequeño efecto en la vida media, no se recomienda la administración concomitantemente con probenecid, para extender la vida media de ertapenem.

Estudios *in vitro* indican que ertapenem no inhibe el transporte de digoxina o vinblastina mediado por la glucoproteína P y que ertapenem no es un sustrato del transporte mediado por la glucoproteína-P. Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las seis isoformas principales del citocromo p450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Son improbables interacciones medicamentosas causadas por inhibición de la depuración del medicamento mediada por la glucoproteína P o la depuración del medicamento mediada por CYP (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, *Distribución y Metabolismo*).

No se han realizado otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas más que con probenecid.

Reportes de caso en la literatura han mostrado que la administración concomitante de carbapenémicos, incluyendo ertapenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproato sódico resulta en una reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden disminuir por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, incrementando por lo tanto el riesgo de convulsiones intercurrentes (*breakthrough*). Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, la información de estudios *in vitro* y en animales sugiere que los carbapenémicos pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido del ácido valproico (VPA-g, por las siglas en inglés para valproic acid's glucuronide), hacia ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico (ver PRECAUCIONES GENERALES).

### XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

#### *Pacientes Adultos*

Las anomalías de laboratorio relacionadas con el medicamento y observadas con mayor frecuencia durante el tratamiento parenteral en pacientes que recibían INVANZ fueron elevaciones de la ALT (alanina aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina y recuento plaquetario.

En la mayoría de los estudios clínicos, el tratamiento parenteral fue seguido por un cambio a un antimicrobiano oral apropiado (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, Estudios Clínicos). Durante todo el periodo de tratamiento y un periodo de seguimiento de 14 días posterior al tratamiento, las anomalías de laboratorio relacionadas con el medicamento en pacientes tratados con INVANZ no fueron diferentes a las mencionadas anteriormente.

## Información para Prescribir Amplia

---

Otras anormalidades de laboratorio relacionadas con el medicamento incluyeron lo siguiente: incrementos en bilirrubina sérica directa, bilirrubina sérica total, eosinófilos, bilirrubina sérica indirecta, tiempo parcial de tromboplastina (PTT, por las siglas en inglés para Partial Thromboplastin Time), bacterias en orina, nitrógeno ureico en sangre (BUN, por las siglas en inglés para Blood Urea Nitrogen), creatinina sérica, glucosa sérica, monocitos, células epiteliales en orina, eritrocitos en orina, disminuciones en neutrófilos segmentados, leucocitos, hematocrito, hemoglobina y recuento plaquetario.

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

En un estudio clínico para la profilaxis de infecciones en el sitio quirúrgico después de cirugía colorrectal electiva en el cual 476 pacientes adultos recibieron una dosis de 1 g de ertapenem antes de la cirugía, no hubo reacciones adversas de laboratorio adicionales relacionadas con el medicamento, reportadas durante el tratamiento parenteral.

### *Pacientes Pediátricos*

La anormalidad de laboratorio relacionada con el medicamento y observada con mayor frecuencia durante el tratamiento parenteral en pacientes que recibieron INVANZ fue la disminución en el recuento de neutrófilos.

Otras anormalidades de laboratorio relacionadas con el medicamento durante el periodo de tratamiento completo más un periodo de seguimiento de 14 días incluyeron: elevaciones en ALT, elevaciones en AST, disminución en leucocitos e incremento en eosinófilos.

## **XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad**

### **TOXICOLOGÍA ANIMAL**

#### **Toxicidad Aguda**

La dosis letal media ( $LD_{50}$ , por las siglas en inglés para Median lethal dose) aproximada de ertapenem después de una dosis única IV en ratones y ratas fue mayor que las dosis más altas estudiadas (700 mg/kg en ratas y 2,000 mg/kg en ratones). No hubo muertes en ninguna de las especies; se observó una disminución transitoria de la actividad en los ratones que recibieron 2000 mg/kg,.

#### **Toxicidad Crónica**

Se evaluó el potencial tóxico de ertapenem en una serie de estudios repetidos de toxicidad con dosis diarias IV de hasta 6 meses en monos y ratas. No hubo hallazgos que impidieran la administración al nivel de dosificación terapéutica.

#### **Carcinogénesis**

No se han realizado estudios a largo plazo en animales, para evaluar el potencial carcinogénico de ertapenem.

#### **Mutagénesis**

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

### Reproducción

En ratones y ratas, dosis IV de hasta 700 mg/kg/día (para ratones, aproximadamente 3 veces la dosis recomendada en humanos de 1 g, basada en el área de superficie corporal y para ratas, aproximadamente 1.2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 1 g basada en las AUC plasmáticas) no resultaron en efectos sobre la conducta de apareamiento, fecundidad, fertilidad o supervivencia embrionaria.

### Desarrollo

En ratones y ratas a los que se administraron dosis IV de hasta 700 mg/kg/día (para ratones, aproximadamente 3 veces la dosis recomendada en humanos de 1 g, basada en el área de superficie corporal y para ratas, aproximadamente 1.2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 1 g, basada en las AUCs plasmáticas), no hubo evidencia de toxicidad sobre el desarrollo, según la evaluación del examen externo, visceral y esquelético de los fetos.

Sin embargo, en ratones que recibieron 700 mg/kg/día, se observaron ligeras disminuciones en el peso promedio de los fetos y una disminución asociada en el número promedio de vértebras sacro-caudales osificadas.

Ertapenem cruza la barrera placentaria en ratas.

## XIII. Dosis y Vía de 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 (sin exceder de 1 g/día).

INVANZ se puede administrar por infusión intravenosa (IV) o por inyección intramuscular (IM). Cuando se administra intravenosamente, INVANZ se deberá infundir en un periodo de 30 minutos.

La administración intramuscular de INVANZ se puede utilizar como una alternativa a la administración intravenosa en el tratamiento de aquellas infecciones para las cuales es adecuado el tratamiento intramuscular.

La duración usual del tratamiento con INVANZ es de 3 a 14 días, pero varía por el tipo de infección y el (los) patógeno(s) causal(es) (ver INDICACIONES TERAPÉUTICAS). Cuando esté indicado clínicamente, puede implementarse un cambio a un antimicrobiano oral adecuado, si se ha observado mejoría clínica.

La Tabla 12 presenta los lineamientos del tratamiento con INVANZ.

**Tabla 12**  
**Guía de Tratamiento para Pacientes Adultos y Pediátricos con Función Renal Normal \* y Peso Corporal**

<b>Infección<sup>†</sup></b>	<b>Dosis Diaria (IV o IM) Pacientes Adultos y Pediátricos de 13 años de edad y mayores</b>	<b>Dosis Diaria (IV o IM) Pacientes Pediátricos de 3 meses a 12 años de edad</b>	<b>Duración Recomendada del Tratamiento Antimicrobiano Total</b>
Infecciones Intraabdominales Complicadas	1 g	15 mg/kg dos veces al día <sup>§</sup>	5 a 14 días
Infecciones Complicadas de la Piel y sus Anexos, incluyendo extremidad inferior en diabéticos e infecciones de pie diabético <sup>§</sup>	1 g	15 mg/kg dos veces al día <sup>§</sup>	7 a 14 días <sup>  </sup>
Neumonía Adquirida en la Comunidad	1 g	15 mg/kg dos veces al día <sup>§</sup>	10 a 14 días <sup>‡</sup>
Infecciones Complicadas de Tracto Urinario, incluyendo pielonefritis	1 g	15 mg/kg dos veces al día <sup>§</sup>	10 a 14 días <sup>‡</sup>
Infecciones Pélvicas Agudas incluyendo endometriitis postparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas Postquirúrgicas	1 g	15 mg/kg dos veces al día <sup>§</sup>	3 a 10 días

\* Definido como depuración de creatinina >90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

† Debida a los patógenos indicados (ver INDICACIONES TERAPÉUTICAS)

‡ La duración incluye un posible cambio a un tratamiento oral adecuado una vez que se haya demostrado la mejoría clínica.

§ Sin exceder de 1 g/día.

|| pacientes con infecciones de pie diabético recibieron hasta 28 días de tratamiento (parenteral o parenteral más cambio a tratamiento oral)

La Tabla 13 presenta los lineamientos de profilaxis para INVANZ.

**Tabla 13**  
**Guía de Profilaxis para Adultos**

<b>Indicación</b>	<b>Dosis Diaria (IV) Adultos</b>	<b>Duración Recomendada del Tratamiento Antimicrobiano Total</b>
Profilaxis de la infección en el sitio quirúrgico después de cirugía colorrectal electiva	1 g	Dosis única intravenosa administrada 1 hora antes de la incisión quirúrgica

## Información para Prescribir Amplia

---

En estudios clínicos controlados, los pacientes fueron tratados durante 3 a 14 días. La duración total del tratamiento fue determinada por el médico tratante, basándose en el sitio y la gravedad de la infección, así como en la respuesta clínica del paciente. En algunos estudios, el tratamiento fue cambiado a oral a discreción del médico tratante, después de que se demostrara la mejoría clínica.

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

*Pacientes con insuficiencia renal:* INVANZ se puede utilizar para el tratamiento de 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 ajustar la dosis. Pacientes adultos con insuficiencia renal avanzada (depuración de creatinina  $\leq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), incluyendo aquellos en hemodiálisis, deberán recibir 500 mg diarios. No hay información en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

*Pacientes en Hemodiálisis:* En un estudio clínico, después de una dosis única IV de 1g de ertapenem administrada inmediatamente antes de una sesión de hemodiálisis, aproximadamente 30% de la dosis se recuperó en el dializado. Cuando pacientes adultos en hemodiálisis reciben la dosis diaria recomendada de 500 mg de INVANZ dentro de las 6 horas previas a la hemodiálisis, se recomienda una dosis complementaria de 150 mg después de la sesión de hemodiálisis. Si INVANZ se administra al menos 6 horas antes de la hemodiálisis, no es necesaria una dosis complementaria. No hay información en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemofiltración. No hay información en pacientes pediátricos en hemodiálisis.

Cuando sólo está disponible la creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula\*\* para estimar la depuración de creatinina. La creatinina sérica debe representar un estado estable de la función renal.

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

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

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, Características en los pacientes, Insuficiencia hepática).

La dosis recomendada de INVANZ se puede administrar independientemente de la edad (13 años de edad y mayores) o el género.

### INSTRUCCIONES DE USO

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

*Preparación para administración intravenosa:*

NO MEZCLAR O ADMINISTRAR CONCOMITANTEMENTE INVANZ CON OTROS MEDICAMENTOS.  
NO UTILICE DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA ( $\alpha$ -D-GLUCOSA).

---

\*\* Cockcroft and Gault equation: Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976

## Información para Prescribir Amplia

---

### **INVANZ SE DEBE RECONSTITUIR Y DESPUÉS DILUIR ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN.**

1. Reconstituir el contenido de un frasco ampula de 1 g de INVANZ con 10 mL de uno de los siguientes diluyentes: agua estéril de uso inyectable, solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o agua bacteriostática inyectable.
2. Agitar bien para disolver y transferir inmediatamente el contenido del frasco ampula reconstituido a 50 mL de solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% inyectable.
3. Completar la infusión dentro de las 6 horas siguientes a la reconstitución.

#### *Preparación para administración intramuscular:*

### **INVANZ SE DEBE RECONSTITUIR ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN.**

1. Reconstituir el contenido de un frasco ampula de 1 g de INVANZ con 3.2 mL de HCl de lidocaína al 1.0% o 2.0% inyectable \*\*\* (**sin adrenalina**). Agitar el frasco ampula completamente para formar una solución.
2. Retirar de inmediato el contenido del frasco ampula y administrar por vía intramuscular profunda en un músculo grande (como los glúteos o la parte externo del muslo).
3. La solución IM reconstituida se deberá utilizar dentro de 1 hora después de su preparación. **Nota: la solución reconstituida para administración intramuscular no se debe administrar intravenosamente.**

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

#### *Preparación para administración intravenosa:*

NO MEZCLAR O ADMINISTRAR CONCOMITANTEMENTE INVANZ CON OTROS MEDICAMENTOS.

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

### **INVANZ SE DEBE SER RECONSTITUIR Y DESPUÉS DILUIR ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN.**

1. Reconstituir el contenido de un frasco ampula de 1 g de INVANZ con 10 mL de uno de los siguientes diluyentes: Agua estéril de uso inyectable, solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o agua bacteriostática inyectable.
2. Agitar bien para disolver y extraer inmediatamente un volumen equivalente a 15 mg/kg de peso corporal (sin exceder de 1 g/día) y diluir en solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9%, para una concentración final de 20 mg/mL o menos.
3. Completar la administración intravenosa dentro de las 6 horas siguientes a la reconstitución.

#### *Preparación para administración intramuscular:*

### **INVANZ SE DEBE RECONSTITUIR ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN.**

1. Reconstituir el contenido de un frasco ampula de 1 g de INVANZ con 3.2 mL de HCl de lidocaína al 1.0% o 2.0% inyectable \*\*\* (**sin adrenalina**). Agitar el frasco completamente para formar una solución.
2. Retirar de inmediato un volumen equivalente a 15 mg/kg de peso corporal (sin exceder de 1 g/día) y administrar por inyección intramuscular profunda en un músculo grande (como los glúteos o la parte lateral del muslo).
3. La solución IM reconstituida se deberá utilizar dentro de 1 hora después de su preparación. **Nota: la solución reconstituida para administración intramuscular no se debe administrar intravenosamente.**

---

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

## Información para Prescribir Amplia

---

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar de forma visual buscando partículas y decoloración antes de su uso, siempre que la solución y el contenedor lo permitan. Las soluciones de INVANZ varían entre incoloras a amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

### XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con INVANZ. Es improbable la sobredosis intencional con INVANZ. La administración intravenosa de INVANZ a una dosis de 3 g diarios durante 8 días a voluntarios adultos sanos no resultó en toxicidad significativa. En estudios clínicos en adultos, la administración inadvertida de hasta 3 g al 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, se deberá discontinuar INVANZ y se deberá administrar tratamiento general de sostén hasta que tenga lugar la eliminación renal.

INVANZ se puede eliminar mediante hemodiálisis; sin embargo, no hay información disponible sobre el uso de hemodiálisis para tratar la sobredosis.

### XV. Presentación

Caja de cartón con un frasco ampula con 1 g de liofilizado e instructivo anexo.

### XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

#### Antes de la reconstitución

Consérvese a no más de 25°C.

Consérvese la caja bien cerrada.

#### Soluciones reconstituidas y para infusión

La solución reconstituida, diluida inmediatamente en solución de cloruro de sodio inyectable al 0.9% (ver Dosis y Vía de Administración, Instrucciones de uso), se puede conservar a no más de 25°C y administrarse dentro de las 6 horas siguientes a la reconstitución o se puede conservar durante 24 horas en refrigeración (2-8°C) y administrarla antes de que transcurran 4 horas desde que se sacó de refrigeración. Las soluciones de INVANZ no deben congelarse.

La solución reconstituida con 3.2 mL de HCl de lidocaína al 1.0% o 2.0% (sin adrenalina) **para administración intramuscular** debe administrarse antes de que transcurra una hora de su preparación. **Nota: La solución reconstituida no debe administrarse por vía intravenosa.**

### XVII. Leyendas de Protección

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

ANTIBIOTICO. El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo o lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

## **Información para Prescribir Amplia**

---

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [dpoc.mexico@msd.com](mailto:dpoc.mexico@msd.com)

### **XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio**

Representante legal en México:

Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.

Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

### **XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría**

Reg. No. 161M2001 SSA IV

Version: S-WPC-MK0826-IV-IM-072020; S-WPC-MK0826-IV-IM-102021

RCN: 000014549-MX; 000017084-MX; 000021328-MX