

**INVANZ<sup>®</sup>**

**(ertapeném sódico), MSD**

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado

1 g



## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

### INVANZ<sup>®</sup> (ertapeném sódico), MSD

#### APRESENTAÇÕES

INVANZ<sup>®</sup> é um pó liofilizado para solução para infusão intravenosa ou injeção intramuscular, apresentado em caixas com 1 frasco-ampola.

#### USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 3 MESES

#### COMPOSIÇÃO

**Ingrediente ativo:** cada frasco-ampola de INVANZ<sup>®</sup> contém 1,046 g de ertapeném sódico, equivalente a 1 g de ertapeném.

**Ingredientes inativos:** bicarbonato de sódio e hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

---

#### 1. INDICAÇÕES

INVANZ<sup>®</sup> é indicado para o tratamento de pacientes com infecções moderadas a graves causadas por cepas sensíveis dos micro-organismos e para o tratamento empírico inicial anterior à identificação do patógeno causador das infecções relacionadas a seguir:

- infecções intra-abdominais complicadas;
- infecções complicadas de pele e anexos, incluindo pé diabético;
- pneumonia adquirida na comunidade;
- infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite;
- infecções pélvicas agudas, incluindo endometriíte pós-parto, aborto séptico e infecções ginecológicas pós-cirúrgicas;
- septicemia bacteriana.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Pacientes Adultos

**Infecções Intra-abdominais Complicadas:** o ertapeném foi avaliado em 665 adultos com infecções intra-abdominais complicadas em um estudo clínico controlado, randômico, multicêntrico, duplo-cego, que comparou o ertapeném (1 g IV uma vez ao dia) com a associação piperacilina/tazobactam (3,375 g IV a cada 6 horas) durante 5 a 14 dias. No período basal, os pacientes foram estratificados em dois grupos: apendicite localizada complicada (estrato 1) e qualquer outra infecção intra-abdominal complicada, incluindo infecções do cólon, do intestino delgado, das vias biliares e peritonite generalizada (estrato 2). Uma a duas semanas após o tratamento, as taxas de sucesso clínico e microbiológico foram de 89,6% (190/212) para ertapeném e de 82,7% (162/196) para piperacilina/tazobactam; 4 a 6 semanas após o tratamento (teste de cura), as taxas de sucesso foram de 86,7% (176/203) para ertapeném e de 81,3% (157/193) para piperacilina/tazobactam. No teste de cura para os pacientes do estrato 1, as taxas de sucesso foram de 90,4% (85/94) para ertapeném e de 90,1% (82/91) para piperacilina/tazobactam e, para os pacientes do estrato 2, foram de 83,5% (91/109) para ertapeném e de 73,5% (75/102) para piperacilina/tazobactam. As taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica são apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1. Taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes adultos com infecções intra-abdominais complicadas passíveis de avaliação microbiológica**

Patógeno	Ertapeném % (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)
<i>Clostridia</i> spp.	88,8 (71/80)	78,1 (50/64)
<i>Eubacterium</i> spp.	92,7 (38/41)	86,2 (25/29)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	80,6 (29/36)	88,5 (23/26)
Grupo do <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>+</sup>	86,7 (183/211)	85,9 (177/206)
<i>Prevotella</i> spp.	80,0 (20/25)	76,5 (13/17)

\* Número de isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.

<sup>+</sup> Inclui *Bacteroides fragilis* e espécies do grupo do *B. fragilis*

Em pacientes com bacteremia por *E. coli*, 100% (3/3) foram tratados com sucesso com ertapeném.

**Infecções Complicadas de Pele e Anexos (incluindo pé diabético):** o ertapeném foi avaliado em 540 adultos com infecções complicadas de pele e anexos em um estudo clínico controlado, randômico, multicêntrico, duplo-cego, que comparou o ertapeném (1 g IV uma vez ao dia) com a associação piperacilina/tazobactam (3,375 g IV a cada 6 horas) durante 7 a 14 dias. Foram incluídos pacientes com pé diabético, abscesso profundo de tecido mole, infecção de ferida pós-trauma e celulite com drenagem purulenta. A taxa de sucesso clínico depois de 10 a 21 dias de tratamento (teste de cura) foi de 82,2% (152/185) para ertapeném e de 84,5% (147/174) para piperacilina/tazobactam. Por tipo de infecção, as taxas de sucesso clínico no teste de cura para ertapeném e piperacilina/tazobactam foram, respectivamente: pé diabético, 65,7% (23/35) e 73,3% (22/30); abscesso profundo de tecido mole, 96,7% (29/30) e 94,4% (34/36); infecção de ferida pós-trauma, 83,3% (25/30) e 84,6% (22/26); celulite com drenagem purulenta, 93,1% (27/29) e 87,5% (21/24). As taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica são apresentadas na tabela 2.

**Tabela 2. Taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes adultos com infecções complicadas de pele e anexos passíveis de avaliação microbiológica**

Patógeno	Ertapeném % (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)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	87,1 (27/31)	90,9 (20/22)
Grupo do <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>+</sup>	100 (11/11)	92,3 (12/13)
<i>Prevotella</i> spp.	100 (12/12)	100 (17/17)

\* Número de isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.

<sup>+</sup> Inclui *Bacteroides fragilis* e espécies do grupo do *B. fragilis*.

**Pneumonia Adquirida na Comunidade:** o ertapeném foi avaliado em 866 adultos com pneumonia adquirida na comunidade em dois estudos clínicos controlados, randômicos, multicêntricos, duplo-cegos, que compararam o ertapeném (1 g por via parenteral/dia) com a ceftriaxona (1 g por via parenteral/dia). Foi permitido trocar os antibióticos parenterais por amoxicilina/clavulanato por via oral para completar 10 a 14 dias de tratamento (parenteral e oral). As taxas de sucesso clínico (estudos agrupados) depois de 7 a 14 dias de tratamento (teste de cura) foram de 92,0% (335/364) para ertapeném e de 91,8% (270/294) para ceftriaxona. As taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica agrupados são apresentadas na tabela 3.

**Tabela 3. Taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade passíveis de avaliação microbiológica**

Patógeno	Ertapeném % (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 isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.

Dos pacientes com bacteremia por *S. pneumoniae*, 88,9% (16/18) foram tratados com sucesso com ertapeném; nenhum desses pacientes apresentava bacteremia persistente documentada.

**Infecções Complicadas do Trato Urinário (incluindo pielonefrite):** o ertapeném foi avaliado em 850 adultos com infecções complicadas do trato urinário (incluindo pielonefrite), em dois estudos clínicos controlados, randômicos, multicêntricos, duplo-cegos, que compararam o ertapeném (1 g por via parenteral/dia) com a ceftriaxona (1 g por via parenteral/dia). Foi permitido trocar os antibióticos parenterais por ciprofloxacino oral (500 mg 2 vezes ao dia) para 10 a 14 dias de tratamento (parenteral e oral). As taxas de sucesso microbiológico (estudos agrupados) depois de 5 a 9 dias de tratamento (teste de cura) foram de 89,5% (229/256) para ertapeném e de 91,1% (204/224) para ceftriaxona. No período basal, os pacientes foram estratificados em dois grupos: pielonefrite e qualquer outra infecção complicada do trato urinário. No estrato da pielonefrite, as taxas de sucesso microbiológico (estudos agrupados) foram de 91,3% (116/127) para ertapeném e de 93,4% (99/106) para ceftriaxona. As taxas de erradicação (combinadas) no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica são apresentadas na tabela 4.

**Tabela 4. Taxas de erradicação no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes adultos com infecções complicadas do trato urinário passíveis de avaliação microbiológica**

Patógeno	Ertapeném % (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 isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.

Dos pacientes com bacteremia por *E. coli*, 91,7% (22/24) foram tratados com sucesso com o ertapeném; nenhum desses pacientes apresentava bacteremia persistente documentada.

**Infecções Pélvicas Agudas (incluindo endometriíte pós-parto, aborto séptico e infecções ginecológicas pós-cirúrgicas):** o ertapeném foi avaliado em 412 pacientes com infecções pélvicas agudas (inclusive 350 com infecções obstétricas/pós-parto e 45 com aborto séptico) em um estudo clínico controlado, randômico, multicêntrico, duplo-cego, que comparou o ertapeném (1 g IV por dia) com a associação piperacilina/tazobactam (3,375 g IV a cada 6 horas) durante 3 a 10 dias. As taxas de sucesso clínico depois de 2 a 4 semanas de tratamento (teste de cura) foram de 93,9% (153/163) para ertapeném e de 91,5% (140/153) para piperacilina/tazobactam. As taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica são apresentadas na tabela 5.

**Tabela 5. Taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes adultos com infecção pélvica aguda passíveis de avaliação microbiológica**

Patógeno	Ertapeném % (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)
<i>Clostridia</i> spp.	100 (11/11)	100 (10/10)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	96,4 (80/83)	92,7 (76/82)
Grupo do <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)
<i>Prevotella</i> spp.	96,3 (52/54)	92,0 (46/50)

\* Número de isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.

<sup>+</sup> Inclui *Bacteroides fragilis* e espécies do grupo do *B. fragilis*.

Dos pacientes com bacteremia por *E. coli*, 100% (6/6) foram tratados com sucesso com ertapeném.



**Pacientes Pediátricos:** o ertapeném foi avaliado em pacientes pediátricos de 3 meses a 17 anos de idade em dois estudos multicêntricos, randômicos. O primeiro estudo envolveu 404 pacientes e comparou o ertapeném (15 mg/kg IV a cada 12 horas em pacientes de 3 meses a 12 anos de idade, e 1 g IV uma vez ao dia em pacientes de 13 a 17 anos de idade) com a ceftriaxona (50 mg/kg/dia IV divididos em duas doses em pacientes de 3 meses a 12 anos de idade e uma dose única diária de 50 mg/kg/dia IV em pacientes pediátricos de 13 a 17 anos de idade) para o tratamento de infecções urinárias complicadas (ITU), infecções de pele e tecidos moles ou pneumonia adquirida na comunidade (PAC). Ambos esquemas permitiram a opção de troca para amoxicilina/clavulanato via oral durante um total de até 14 dias de tratamento (parenteral e oral). As taxas de sucesso microbiológico avaliáveis por protocolo em pacientes com ITU tratados foram de 87,0% (40/46) para ertapeném e 90,0% (18/20) para ceftriaxona. As taxas de sucesso clínico avaliáveis por protocolo em pacientes com infecções de pele e tecidos moles tratados foram de 95,5% (64/67) para ertapeném e 100% (26/26) para ceftriaxona e, em pacientes com PAC, foram de 96,1% (74/77) para ertapeném e 96,4% (27/28) para ceftriaxona.

O segundo estudo envolveu 112 pacientes e comparou o ertapeném (15 mg/kg IV a cada 12 horas em pacientes com 3 meses a 12 anos de idade, e 1 g IV uma vez ao dia em pacientes de 13 a 17 anos de idade) com ticarcilina/clavulanato (50 mg/kg para pacientes com peso <60 kg ou 3,0 g para pacientes com peso >60 kg, 4 ou 6 vezes/dia) por até 14 dias para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas e infecções pélvicas agudas (IPA). Para os pacientes com infecções intra-abdominais (primariamente pacientes com apendicite perfurada ou complicado), as taxas de sucesso clínico foram de 83,7% (36/43) para ertapeném e de 63,6% (7/11) para ticarcilina/clavulanato na análise avaliável por protocolo. Para as pacientes com IPA (endomiometrite obstétrica espontânea ou pós-cirúrgica ou aborto séptico), as taxas de sucesso clínico foram de 100% (23/23) para ertapeném e de 100% (4/4) para ticarcilina/clavulanato na análise avaliável por protocolo.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Classe Terapêutica:** INVANZ<sup>®</sup> é um 1- $\beta$  metilcarbapeném sintético de ação prolongada e estruturalmente relacionado aos antibióticos betalactâmicos (como as penicilinas e as cefalosporinas), disponível em formulação estéril para uso parenteral e com atividade contra um amplo espectro de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias.

**Mecanismo de Ação:** o ertapeném apresenta atividade *in vitro* contra um amplo espectro de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias. A atividade bactericida do ertapeném resulta da inibição da síntese da parede celular e é mediada pela ligação do ertapeném às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs); o ertapeném apresenta alta afinidade pelas PBPs 1a, 1b, 2, 3, 4 e 5 da *Escherichia coli*, com preferência pelas PBPs 2 e 3. O ertapeném é significativamente estável à hidrólise pela maioria das classes de betalactamases, incluindo as penicilinases, as cefalosporinas e as betalactamases de espectro estendido, mas não as metalobetalactamases.

#### Farmacocinética

**Absorção:** o ertapeném reconstituído com cloridrato de lidocaína a 1% injetável USP (em solução fisiológica sem epinefrina) é bem absorvido após administração IM da dose recomendada de 1 g. A biodisponibilidade média é de cerca de 92%. Após a administração de 1 g/dia IM, as concentrações plasmáticas máximas médias ( $C_{\text{máx}}$ ) são atingidas em cerca de 2 horas ( $T_{\text{máx}}$ ).

**Distribuição:** a taxa de ligação do ertapeném às proteínas plasmáticas humanas é elevada. Em adultos jovens saudáveis, a taxa de ligação do ertapeném às proteínas diminui à medida que as concentrações plasmáticas aumentam – de cerca de 95% em concentrações plasmáticas aproximadas de <100 mcg/mL a cerca de 85% em concentrações plasmáticas aproximadas de 300 mcg/mL.

A tabela 6 apresenta as concentrações plasmáticas médias (mcg/mL) do ertapeném após infusão IV de dose única de 1 g ou 2 g durante 30 minutos e após administração IM de dose única de 1 g a adultos jovens saudáveis.

**Tabela 6. Concentrações plasmáticas de ertapeném após administração de dose única**

Dose/via	Concentrações plasmáticas médias (mcg/mL)								
	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	18 h	24 h
1 g IV <sup>+</sup>	155	115	83	48	31	20	9	3	1
1 g IM	33	53	67	57	40	27	13	4	2



2 g IV <sup>†</sup>	283	202	145	86	58	36	16	5	2
---------------------	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---

<sup>†</sup> As doses IV foram infundidas com velocidade de infusão constante durante 30 minutos.

A área sob a curva de concentração plasmática (AUC) de ertapeném em adultos aumenta quase proporcionalmente à dose na faixa posológica de 0,5 g a 2 g.

Não há acúmulo de ertapeném em adultos após doses múltiplas IV de 0,5 g a 2 g/dia ou doses IM de 1 g/dia.

As concentrações plasmáticas médias (mcg/mL) de ertapeném em pacientes pediátricos são apresentadas na tabela 7.

<b>Tabela 7. Concentrações plasmáticas de ertapeném após administração de dose única IV * em pacientes pediátricos</b>								
Faixa etária (dose)	Concentrações plasmáticas médias (mcg/mL)							
	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24h
3 a 23 meses (15 mg/kg) <sup>†</sup> (20 mg/kg) <sup>†</sup> (40 mg/kg) <sup>‡</sup>	103,8	57,3	43,6	23,7	13,5	8,2	2,5	-
	126,8	87,6	58,7	28,4	-	12,0	3,4	0,4
	199,1	144,1	95,7	58,0	-	20,2	7,7	0,6
2 a 12 anos (15 mg/kg) <sup>†</sup> (20 mg/kg) <sup>†</sup> (40 mg/kg) <sup>‡</sup>	113,2	63,9	42,1	21,9	12,8	7,6	3,0	-
	147,6	97,6	63,2	34,5	-	12,3	4,9	0,5
	241,7	152,7	96,3	55,6	-	18,8	7,2	0,6
13 a 17 anos (20 mg/kg) <sup>†</sup> (1 g) <sup>§</sup> (40 mg/kg) <sup>‡</sup>	170,4	98,3	67,8	40,4	-	16,0	7,0	1,1
	155,9	110,9	74,8	-	24,0	-	6,2	-
	255,0	188,7	127,9	76,2	-	31,0	15,3	2,1

\* As doses IV foram infundidas com velocidade de infusão constante durante 30 minutos.

<sup>†</sup> Até a dose máxima de 1 g/dia.

<sup>‡</sup> Até a dose máxima de 2 g/dia.

<sup>§</sup> Baseado em 3 pacientes que receberam 1 g de ertapeném e voluntariamente foram submetidos a avaliação farmacocinética em um dos dois estudos de segurança e eficácia.

O volume de distribuição (V<sub>dss</sub>) de ertapeném em adultos é de cerca de 8 litros (0,11 litros/kg), aproximadamente 0,2 litros/kg em pacientes pediátricos de 3 meses a 12 anos de idade e aproximadamente 0,16 litros/kg em pacientes pediátricos de 13 a 17 anos de idade.

O ertapeném penetra as vesículas cutâneas induzidas por sucção. A tabela 8 apresenta as concentrações de ertapeném obtidas no fluido de vesículas cutâneas a cada ponto de amostragem no terceiro dia de administração IV de 1 g em dose única. A proporção da AUC no fluido da vesícula cutânea para a AUC no plasma é de 0,61.

**Tabela 8. Concentrações (mcg/mL) de ertapeném no fluido de vesícula cutânea de adultos em cada ponto de amostragem no 3º dia de administração IV de dose única de 1 g**

0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
7	12	17	24	24	21	8

O nível de ertapeném no leite de 5 nutrízes foi determinado aleatoriamente ao longo das 24 horas, durante 5 dias consecutivos, após a administração IV da última dose de 1 g. A concentração de ertapeném no leite materno determinada no último dia de tratamento (5 a 14 dias após o parto) nas 5 mulheres foi <0,38 mcg/mL; as concentrações máximas não foram avaliadas. No quinto dia após a descontinuação do tratamento, o nível de ertapeném não foi detectado no leite de 4 mulheres e foram detectados níveis mínimos (<0,13 mcg/mL) em uma delas.

Estudos *in vitro* indicam que o ertapeném não inibe o transporte de digoxina ou vimblastina mediado pela glicoproteína P e que ele também não é substrato para esse transporte (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).





**Metabolismo:** após infusão IV de 1 g de ertapeném marcado com substância radioativa, a radioatividade plasmática consiste principalmente de ertapeném (94%) em adultos jovens saudáveis. O principal metabólito do ertapeném é o derivado de anel aberto, formado pela hidrólise do anel betalactâmico.

Estudos *in vitro* em microsossomos hepáticos humanos indicam que o ertapeném não inibe o metabolismo mediado pelas seis principais isoenzimas do citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

**Eliminação:** o ertapeném é eliminado principalmente pelos rins. A meia-vida plasmática média em adultos jovens saudáveis e pacientes de 13 a 17 anos de idade é de cerca de 4 horas e aproximadamente 2,5 horas em pacientes pediátricos de 3 meses a 12 anos de idade.

Após a administração IV de 1 g de ertapeném marcado com substância radioativa a adultos jovens saudáveis, cerca de 80% da dose é recuperada na urina (aproximadamente 38% na forma inalterada e 37% como o metabólito de anel aberto) e 10% nas fezes.

Em adultos jovens saudáveis que receberam 1 g IV, as concentrações urinárias médias de ertapeném excederam 984 mcg/mL até 2 horas após a dose e 52 mcg/mL 12 a 24 horas após a dose.

#### **Características dos Pacientes**

**Sexo:** as concentrações plasmáticas de ertapeném são comparáveis em homens e mulheres.

**Crianças:** após uma dose IV de 1 g ao dia, as concentrações plasmáticas de ertapeném são comparáveis em pacientes pediátricos de 13 a 17 anos de idade e adultos.

Após uma dose de 20 mg/kg (até a dose máxima de 1 g), os valores do parâmetro farmacocinético em pacientes de 13 a 17 anos de idade foram geralmente comparáveis àqueles de pacientes adultos jovens saudáveis. Três de seis pacientes entre 13 a 17 anos de idade receberam uma dose menor do que 1 g. Para fornecer uma estimativa dos dados farmacocinéticos como se todos os pacientes dessa faixa etária tivessem recebido uma dose de 1 g, os dados farmacocinéticos foram calculados com ajuste para uma dose de 1 g, assumindo linearidade. A comparação dos resultados mostra que uma dose de 1 g de ertapeném diariamente apresenta perfil farmacocinético em pacientes de 13 a 17 anos de idade comparável ao de adultos.

As taxas para AUC (13 a 17 anos de idade/adultos), a concentração no final da infusão e a concentração no ponto médio do intervalo da dose foram, respectivamente, 0,99, 1,20, e 0,84.

As concentrações plasmáticas no ponto médio do intervalo da dose após uma dose única IV de 15 mg/kg de ertapeném em pacientes de 3 meses a 12 anos de idade são comparáveis às concentrações plasmáticas do ponto médio do intervalo da dose após uma dose diária IV de 1g em adulto (veja **3.**

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Distribuição).** A depuração plasmática (mL/min/kg) de ertapeném em pacientes de 3 meses a 12 anos de idade é aproximadamente 2 vezes maior quando comparada à de adultos. O valor da AUC (duplicado para o modelo de um esquema de duas doses ao dia, ou seja, exposição a 30 mg/kg/dia) de uma dose de 15 mg/kg em pacientes de 3 meses a 12 anos de idade foi comparável ao valor da AUC em pacientes adultos jovens saudáveis recebendo uma dose IV de 1 g de ertapeném.

**Idosos:** após administração IV de 1 g e 2 g de ertapeném, as concentrações plasmáticas são um pouco mais altas (aproximadamente 39% e 22%, respectivamente) em adultos idosos ( $\geq 65$  anos de idade) do que em adultos jovens ( $< 65$  anos de idade). Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes idosos.

**Insuficiência Hepática:** a farmacocinética de ertapeném em pacientes com insuficiência hepática ainda não foi estabelecida. Como o ertapeném é pouco metabolizado no fígado, não é esperado que sua farmacocinética seja alterada pela insuficiência hepática, portanto não há necessidade de ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática.

**Insuficiência Renal:** em comparação com a AUC em indivíduos saudáveis (25 a 82 anos de idade), a AUC após uma dose única IV de 1 g de ertapeném é semelhante em pacientes adultos com insuficiência renal leve ( $Cl_{cr}$  60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), é cerca de 1,5 vez maior em pacientes adultos com insuficiência renal moderada ( $Cl_{cr}$  31-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), é aproximadamente 2,6 vezes maior em pacientes adultos com insuficiência renal avançada ( $Cl_{cr}$  5-30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e é cerca de 2,9 vezes maior em pacientes com insuficiência renal terminal ( $Cl_{cr}$   $< 10$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Após administração IV de uma dose única de 1 g imediatamente antes da sessão de hemodiálise,



aproximadamente 30% da dose é recuperada no dialisado. Não há dados em pacientes pediátricos com insuficiência renal.

Recomenda-se ajuste posológico para pacientes adultos com insuficiência renal em estágio avançado ou terminal (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

**Microbiologia:** demonstrou-se que INVANZ<sup>®</sup> é ativo *in vitro* e em infecções clínicas contra a maioria das cepas dos seguintes micro-organismos (veja **1. INDICAÇÕES**):

GRAM-POSITIVOS AERÓBIOS E ANAERÓBIOS FACULTATIVOS:

*Staphylococcus aureus* (inclusive cepas produtoras de penicilinase);

*Streptococcus agalactiae*;

*Streptococcus pneumoniae*;

*Streptococcus pyogenes*.

Obs.: estafilococos resistentes à meticilina são resistentes a INVANZ<sup>®</sup>. Muitas cepas de *Enterococcus faecalis* e a maioria das cepas de *Enterococcus faecium* são resistentes.

GRAM-NEGATIVOS AERÓBIOS E ANAERÓBIOS FACULTATIVOS:

*Escherichia coli*;

*Haemophilus influenzae* (inclusive cepas produtoras de betalactamase);

*Klebsiella pneumoniae*;

*Moraxella catarrhalis*;

*Proteus mirabilis*.

ANAERÓBIOS:

*Bacteroides fragilis* e outras espécies do grupo do *B. fragilis*;

*Clostridium* spp. (excluindo *C. difficile*);

*Eubacterium* spp.;

*Peptostreptococcus* spp.;

*Porphyromonas asaccharolytica*;

*Prevotella* spp.

Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis, porém não se sabe qual sua significância clínica.

*In vitro*, as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de INVANZ<sup>®</sup> são  $\leq 1$  mcg/mL contra a maioria ( $\geq 90\%$ ) das cepas de *Streptococcus* spp. (inclusive *Streptococcus pneumoniae*),  $\leq 0,5$  mcg/mL contra a maioria ( $\geq 90\%$ ) das cepas de *Haemophilus* spp.,  $\leq 2$  mcg/mL contra a maioria ( $\geq 90\%$ ) das cepas de outros micro-organismos anaeróbios facultativos e aeróbios e  $\leq 4$  mcg/mL contra a maioria ( $\geq 90\%$ ) das cepas dos micro-organismos estritamente anaeróbios relacionados a seguir (a segurança e a eficácia de INVANZ<sup>®</sup> para o tratamento das infecções clínicas causadas por esses micro-organismos, entretanto, não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados):

GRAM-POSITIVOS AERÓBIOS E ANAERÓBIOS FACULTATIVOS:

*Staphylococcus* spp., coagulase-negativa, sensível à meticilina;

*Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina;

*Streptococcus viridans*.

Obs.: estafilococos resistentes à meticilina são resistentes a INVANZ<sup>®</sup>. Muitas cepas de *Enterococcus faecalis* e a maioria das cepas de *Enterococcus faecium* são resistentes.

GRAM-NEGATIVOS AERÓBIOS E ANAERÓBIOS FACULTATIVOS:

*Citrobacter freundii*;

*Enterobacter aerogenes*;

*Enterobacter cloacae*;

*Escherichia coli* produtora de ESBLs;

*Haemophilus parainfluenzae*;

*Klebsiella oxytoca*;

*Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBLs;

*Morganella morganii*;

*Proteus vulgaris*;

*Serratia marcescens*;

Obs.: muitas cepas dos micro-organismos mencionados acima, resistentes a vários outros antibióticos (por exemplo, penicilinas, cefalosporinas [inclusive as de terceira geração] e aminoglicosídeos), são sensíveis a INVANZ<sup>®</sup>.





ANAERÓBIOS:  
*Fusobacterium* spp.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

INVANZ<sup>®</sup> é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um de seus componentes ou a outros medicamentos da mesma classe ou para pacientes que já tenham apresentado reações anafiláticas a betalactâmicos.

Em razão do cloridrato de lidocaína ser utilizado como diluente para a administração intramuscular, INVANZ<sup>®</sup> é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a anestésicos locais do tipo amida e para pacientes com choque ou bloqueio cardíaco grave (consulte a bula do cloridrato de lidocaína).

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Há relatos de reações de hipersensibilidade anafiláticas graves e eventualmente fatais em pacientes tratados com betalactâmicos; essas reações são mais prováveis em indivíduos com histórico de sensibilidade a múltiplos alérgenos. Há relatos de indivíduos com histórico de hipersensibilidade à penicilina que apresentaram reações graves de hipersensibilidade quando tratados com outro betalactâmico. Antes de iniciar o tratamento com INVANZ<sup>®</sup>, deve-se fazer um levantamento minucioso das reações de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas, outros betalactâmicos e outros alérgenos. Se ocorrer reação alérgica a INVANZ<sup>®</sup>, este deve ser descontinuado imediatamente. Reações anafiláticas graves exigem tratamento de emergência.

A exemplo do que ocorre com outros antibióticos, o uso prolongado de INVANZ<sup>®</sup> pode resultar em supercrescimento de micro-organismos não sensíveis. A avaliação contínua da condição do paciente é fundamental. Na ocorrência de superinfecção durante o tratamento, deve-se adotar as condutas adequadas.

Há relatos de colite pseudomembranosa com praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo o ertapeném, cuja gravidade pode variar de leve a potencialmente fatal, portanto é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentarem diarreia posterior à administração de agentes antibacterianos. Os estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma das principais causas de colite associada a antibiótico.

Deve-se ter cautela ao administrar INVANZ<sup>®</sup> por via IM para evitar a injeção inadvertida do medicamento em um vaso sanguíneo (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

O cloridrato de lidocaína é utilizado como diluente da formulação IM de INVANZ<sup>®</sup> (consulte a bula do cloridrato de lidocaína).

**Gravidez:** categoria de risco B. Não há estudos adequados e bem controlados em grávidas. INVANZ<sup>®</sup> só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o possível risco para a mãe e para o feto. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Nutrizes:** o ertapeném é excretado no leite materno (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Distribuição**), portanto deve-se ter cautela ao administrar INVANZ<sup>®</sup> a nutrizes.

**Crianças:** a segurança e a eficácia de INVANZ<sup>®</sup> em pacientes pediátricos entre 3 meses e 17 anos de idade são sustentadas pela evidência de estudos adequados e bem controlados em adultos, dados farmacocinéticos em pacientes pediátricos e dados adicionais de estudos de comparação controlados em pacientes pediátricos entre 3 meses e 17 anos de idade com as seguintes infecções (veja **1. INDICAÇÕES** e **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Pacientes Pediátricos**):

- infecções intra-abdominais complicadas,
- infecções complicadas de pele e anexos,
- pneumonia adquirida na comunidade,
- infecções complicadas do trato urinário,
- infecções pélvicas agudas,
- septicemia bacteriana.

Como não há dados disponíveis em crianças com menos de 3 meses de idade, INVANZ<sup>®</sup> não é recomendado nessa faixa etária.



**Idosos:** em estudos clínicos, a eficácia e a segurança de INVANZ<sup>®</sup> em idosos ( $\geq 65$  anos de idade) foram comparáveis às observadas em pacientes mais jovens ( $< 65$  anos de idade). Após administração IV de 1 e 2 g de ertapeném, as concentrações plasmáticas são um pouco maiores (aproximadamente 39% e 22%, respectivamente) em adultos idosos ( $\geq 65$  anos de idade) do que em adultos jovens ( $< 65$  anos de idade). Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes idosos.

**Dirigir ou Operar Máquinas:** não existem informações sugestivas de que INVANZ<sup>®</sup> afete a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando o ertapeném é administrado com a probenecida, esta compete pela secreção tubular ativa e, desse modo, inibe a excreção renal do ertapeném. Essa competição resulta em aumento pequeno, porém estatisticamente significativo, da meia-vida de eliminação (19%) e do grau de exposição sistêmica (25%). Não há necessidade de ajuste posológico quando o ertapeném for administrado com a probenecida. Uma vez que o efeito sobre a meia-vida é pequeno, não se recomenda a administração concomitante com a probenecida com o objetivo de aumentar a meia-vida do ertapeném.

Estudos *in vitro* indicam que o ertapeném não inibe o transporte de digoxina ou vimblastina mediado pela glicoproteína P e que o ertapeném não é substrato desse transporte. Estudos *in vitro* em microsossomos hepáticos humanos indicam que o ertapeném não inibe o metabolismo mediado por nenhuma das seis principais isoenzimas do citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. É improvável que ocorram interações medicamentosas por inibição da depuração mediada pela glicoproteína P ou pelo CYP (veja 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Distribuição e Metabolismo).

Com exceção do estudo com a probenecida, não foram conduzidos estudos específicos de interação medicamentosa clínica.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O pó liofilizado não deve ser armazenado em temperatura acima de 25°C. Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após preparo, manter em temperatura ambiente (25°C) por 6 horas ou sob refrigeração (5°C) por 24 horas.**

A solução reconstituída, imediatamente diluída em cloreto de sódio a 0,9% injetável (veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR), pode ser armazenada em temperatura ambiente (25°C) e utilizada em até 6 horas ou armazenada durante 24 horas sob refrigeração (5°C) e utilizada em até 4 horas depois de retirada da refrigeração. As soluções de INVANZ<sup>®</sup> não devem ser congeladas.

**Aparência:** INVANZ<sup>®</sup> é um pó branco a quase branco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

A dose usual de INVANZ<sup>®</sup> para pacientes acima de 13 anos de idade é de 1 grama (g), 1 vez ao dia (1x/dia). A dose usual de INVANZ<sup>®</sup> para pacientes entre 3 meses e 12 anos de idade é de 15 mg/kg duas vezes ao dia (não exceder 1g/dia).

INVANZ<sup>®</sup> pode ser administrado por infusão intravenosa (IV) com duração superior a 30 minutos ou por injeção intramuscular (IM).

A administração IM de INVANZ<sup>®</sup> pode ser utilizada como alternativa à administração intravenosa para o tratamento de infecções para as quais a terapia IM é adequada.

A duração usual do tratamento com INVANZ<sup>®</sup> é de 3 a 14 dias, entretanto varia com o tipo de infecção e patógeno(s) causador(es) (veja 1. INDICAÇÕES). Quando houver indicação clínica e for observada melhora clínica, o paciente pode passar a receber um antimicrobiano adequado por via oral.

Em estudos clínicos controlados, os pacientes foram tratados durante 3 a 14 dias. A duração total do tratamento foi determinada pelo médico responsável, com base no local e na gravidade da infecção e



na resposta clínica do paciente. Em alguns estudos, o tratamento passou a ser feito por via oral, a critério do médico responsável, após demonstração de melhora clínica.

**Pacientes com Insuficiência Renal:** INVANZ<sup>®</sup> pode ser utilizado para o tratamento de infecções em pacientes adultos com insuficiência renal. Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes com depuração de creatinina  $>30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacientes adultos com insuficiência renal avançada (depuração de creatinina  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), inclusive aqueles em hemodiálise, devem receber 500 mg/dia. Não há dados clínicos em pacientes pediátricos com insuficiência renal.

**Pacientes em Hemodiálise:** em um estudo clínico, após a administração de uma dose única IV de 1 g de ertapeném imediatamente antes da sessão de hemodiálise, aproximadamente 30% da dose foi recuperada no dialisado. Quando pacientes adultos em hemodiálise recebem a dose diária recomendada de 500 mg de INVANZ<sup>®</sup> no período de 6 horas antes da hemodiálise, recomenda-se a administração de uma dose suplementar de 150 mg após a sessão de hemodiálise. Se INVANZ<sup>®</sup> for administrado no mínimo 6 horas antes da hemodiálise, não há necessidade de dose suplementar. Não há dados de pacientes submetidos a diálise peritoneal ou hemofiltração. Não há dados clínicos em pacientes pediátricos em hemodiálise.

Quando apenas a creatinina sérica estiver disponível, pode-se utilizar a fórmula descrita a seguir para estimar a depuração de creatinina. A creatinina sérica deve representar um estado de equilíbrio da função renal.

$$\text{Homens: } \frac{(\text{peso em kg}) \times (140 - \text{idade em anos})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 mL)}}$$

$$\text{Mulheres: } (0,85) \times (\text{valor calculado para homens})$$

Não se recomenda ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Características dos Pacientes, Insuficiência Hepática**).

A dose recomendada de INVANZ<sup>®</sup> pode ser administrada independentemente de idade (acima de 13 anos de idade) ou do sexo.

#### **Modo de usar**

##### **Pacientes a partir de 13 anos de idade**

##### **Preparo para administração intravenosa:**

INVANZ<sup>®</sup> NÃO DEVE SER MISTURADO OU INFUNDIDO COM OUTROS MEDICAMENTOS.

NÃO UTILIZE DILUENTES QUE CONTENHAM DEXTROSE ( $\alpha$ -D-GLUCOSE).

**INVANZ<sup>®</sup> DEVE SER RECONSTITUÍDO E DILUÍDO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO.**

1. Reconstitua o conteúdo de um frasco-ampola de 1 g de INVANZ<sup>®</sup> com 10 mL de um dos seguintes diluentes: água para injeção, cloreto de sódio a 0,9% injetável ou água bacteriostática para injeção.
2. Agite bem para dissolver.
3. Retire 10 mL de um frasco de 50 mL de cloreto de sódio a 0,9% injetável e descarte.
4. Transfira imediatamente o conteúdo do frasco-ampola de 1 g de INVANZ<sup>®</sup> reconstituído para o frasco de 50 mL de cloreto de sódio a 0,9% injetável.
5. Finalize a infusão até 6 horas após a reconstituição.

##### **Preparo para administração intramuscular:**

**INVANZ<sup>®</sup> DEVE SER RECONSTITUÍDO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO.**

1. Reconstitua o conteúdo de um frasco-ampola de 1 g de INVANZ<sup>®</sup> com 3,2 mL de cloridrato de lidocaína a 1,0% ou 2,0% injetável<sup>+++</sup> (**sem epinefrina**).
2. Agite o frasco-ampola energicamente até formar uma solução.
3. Aspire imediatamente o conteúdo do frasco-ampola e administre por injeção intramuscular profunda em massa muscular grande (como os músculos glúteos ou a parte lateral da coxa).
4. A solução reconstituída IM deve ser utilizada em até 1 hora após o preparo.

**Obs.: a solução reconstituída com cloridrato de lidocaína não deve ser administrada por via IV.**

##### **Pacientes pediátricos de 3 meses a 12 anos de idade**

##### **Preparo para administração intravenosa:**

INVANZ<sup>®</sup> NÃO DEVE SER MISTURADO OU INFUNDIDO COM OUTROS MEDICAMENTOS.

NÃO UTILIZE DILUENTES QUE CONTENHAM DEXTROSE ( $\alpha$ -D-GLUCOSE).



**INVANZ® DEVE SER RECONSTITUÍDO E DILUÍDO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO.**

1. Reconstitua o conteúdo de um frasco-ampola de 1 g de INVANZ® com 10 mL de um dos seguintes diluentes: água para injeção, cloreto de sódio a 0,9% injetável ou água bacteriostática para injeção.
2. Agite bem para dissolver.
3. Retire imediatamente um volume igual a 15 mg/kg do peso corporal (não exceder 1g/dia) e dilua em cloreto de sódio a 0,9% injetável para que a concentração final seja equivalente a 20 mg/mL ou menos.
3. Complete a infusão em até 6 horas após a reconstituição.

**Preparo para administração intramuscular:**

**INVANZ® DEVE SER RECONSTITUÍDO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO.**

1. Reconstitua o conteúdo de um frasco-ampola de 1 g de INVANZ® com 3,2 mL de cloridrato de lidocaína a 1,0% ou 2,0% injetável<sup>+++</sup> (sem epinefrina).
2. Agite o frasco-ampola energeticamente até formar uma solução.
3. Retire imediatamente um volume igual a 15 mg/kg do peso corporal (não exceder 1g/dia) e administre por injeção intramuscular profunda em massa muscular grande (como os músculos glúteos ou a parte lateral da coxa).
4. A solução reconstituída IM deve ser utilizada em até 1 hora após o preparo.

**Obs.: a solução reconstituída com cloridrato de lidocaína não deve ser administrada por via IV.**

Os medicamentos destinados a uso parenteral devem ser inspecionados visualmente antes de serem utilizados, sempre que a solução e o frasco permitirem, para verificar a existência de materiais particulados e alteração de cor. As soluções de INVANZ® variam do incolor ao amarelo-claro. As variações de cor nessa faixa não afetam a potência do produto.

<sup>+++</sup> Consulte a bula do cloridrato de lidocaína

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Pacientes Adultos:** o número total de pacientes tratados com ertapeném em estudos clínicos foi superior a 1.900, dos quais mais de 1.850 receberam uma dose de 1 g de INVANZ®. A gravidade das experiências adversas relatadas nesses estudos clínicos foi, na maior parte das vezes, descrita como leve a moderada. Foram relatadas experiências adversas relacionadas ao medicamento em aproximadamente 20% dos pacientes tratados com ertapeném e 1,3% dos pacientes descontinuaram o tratamento em razão desses efeitos.

As experiências adversas relacionadas ao medicamento mais comumente relatadas durante o tratamento parenteral com ertapeném foram diarreia (4,3%), complicação na veia de infusão (3,9%), náuseas (2,9%) e cefaleia (2,1%).

As seguintes experiências adversas relacionadas ao medicamento foram relatadas durante o tratamento parenteral com ertapeném em adultos:

Comum (≥1/100, <1/10)	Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia
	Distúrbios vasculares	Complicação na veia de infusão, flebite/tromboflebite
	Distúrbios gastrintestinais	Diarreia, náuseas, vômitos
Incomum (>1/1000, <1/100)	Distúrbios do sistema nervoso	Tontura, sonolência, insônia, convulsões, confusão
	Distúrbios cardíacos e vasculares	Extravasamento, hipotensão
	Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia
	Distúrbios gastrintestinais	Candidíase oral, constipação, regurgitação ácida, diarreia associada a <i>C. difficile</i> , boca seca, dispepsia, anorexia
	Distúrbios da pele e tecido	Eritema, prurido



	subcutâneo	
	Distúrbios gerais e reações no local da aplicação	Dor abdominal, alteração do paladar, astenia/fadiga, candidíase, edema/inchaço, febre, dor, dor torácica
	Distúrbios mamários e do sistema reprodutor	Prurido vaginal

Em estudos clínicos, foram relatadas convulsões durante o tratamento parenteral em 0,2% dos pacientes tratados com ertapeném, em 0,3% dos pacientes tratados com a associação piperacilina/tazobactam e em 0% dos pacientes tratados com ceftriaxona.

Na maioria dos estudos clínicos, o tratamento parenteral foi seguido de um antimicrobiano adequado por via oral (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Durante todo o período de tratamento e de acompanhamento de 14 dias após o tratamento, as experiências adversas relacionadas ao medicamento em pacientes tratados com INVANZ<sup>®</sup> incluíram aquelas citadas na tabela acima mais erupção cutânea e vaginite a uma incidência  $\geq 1,0\%$  (comum) e reações alérgicas, mal-estar e infecções fúngicas com incidência  $> 0,1\%$ , porém  $< 1,0\%$  (incomum).

**Pacientes Pediátricos:** o número total de pacientes pediátricos tratados com ertapeném em estudos clínicos foi de 384. O perfil geral de segurança é comparável ao de pacientes adultos. Em estudos clínicos, as experiências adversas relacionadas ao medicamento mais comumente relatadas durante o tratamento parenteral com ertapeném foram diarreia (5,5%), dor no local da infusão (5,5%) e eritema no local da infusão (2,6%).

As seguintes experiências adversas relacionadas ao medicamento foram relatadas durante o tratamento parenteral com ertapeném em pacientes pediátricos:

Comum ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Distúrbios gastrintestinais	Diarreia, vômito
	Distúrbios gerais e reações no local da aplicação	Eritema no local da infusão, dor no local da infusão, flebite no local da infusão, inchaço no local da infusão
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea

Experiências adversas adicionais relacionadas ao medicamento que foram relatadas durante o tratamento parenteral em  $> 0,5\%$ , porém  $< 1,0\%$  dos pacientes tratados com INVANZ<sup>®</sup> em estudos clínicos incluíram: endurecimento no local da infusão, prurido no local da infusão, calor no local da infusão e flebite.

Na maioria dos estudos clínicos pediátricos, o tratamento parenteral foi seguido de um antimicrobiano adequado por via oral. Durante todo o período de tratamento e de acompanhamento de 14 dias após o tratamento, as experiências adversas relacionadas ao medicamento em pacientes tratados com INVANZ<sup>®</sup> não foram diferentes das citadas anteriormente.

**Experiências pós-comercialização:** as seguintes experiências adversas pós-comercialização foram relatadas:

- Sistema imunológico: anafilaxia, incluindo reações anafilactoides (muito raro [ $< 1/10,000$ ]);
- Distúrbios do sistema nervoso: alucinações (muito raro [ $< 1/10,000$ ]).

#### Achados de Exames Laboratoriais

**Pacientes Adultos:** as anormalidades laboratoriais relacionadas ao medicamento observadas com maior frequência durante o tratamento parenteral com INVANZ<sup>®</sup> foram aumentos de ALT, AST, fosfatase alcalina e plaquetas.

Na maioria dos estudos clínicos, o tratamento parenteral foi seguido de um antimicrobiano adequado por via oral (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Durante todo o período de tratamento e de acompanhamento de 14 dias após o tratamento, as anormalidades laboratoriais relacionadas ao medicamento em pacientes tratados com INVANZ<sup>®</sup> não foram diferentes das citadas no parágrafo anterior.

Outras anormalidades laboratoriais relacionadas ao medicamento incluíram: aumento dos valores de bilirrubina sérica direta, indireta e total; eosinofilia; aumento de TTP; bacteriúria; aumento de ureia sanguínea e creatinina sérica; hiperglicemia; monocitose; aumento de células epiteliais na urina;



hematúria; leucopenia; redução do número de neutrófilos segmentados, hematócrito e hemoglobina; plaquetopenia.

**Pacientes Pediátricos:** a anormalidade laboratorial relacionada ao medicamento observada com maior frequência durante o tratamento parenteral com INVANZ<sup>®</sup> foi redução da contagem de neutrófilos.

Outras anormalidades laboratoriais relacionadas ao medicamento durante todo o período de tratamento e de acompanhamento de 14 dias após o tratamento incluíram: aumentos de ALT e AST; redução dos leucócitos; aumento de eosinófilos.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Não existem informações específicas sobre o tratamento da superdose com INVANZ<sup>®</sup>. É improvável que ocorra superdose intencional com INVANZ<sup>®</sup>. A administração IV de 3 g ao dia de INVANZ<sup>®</sup> durante 8 dias a voluntários adultos saudáveis não provocou toxicidade significativa. Em estudos clínicos em adultos, a administração inadvertida de até 3 g em um dia não causou experiências adversas clinicamente importantes. Em estudos clínicos pediátricos, uma dose única de 40 mg/kg até um máximo de 2g não resultou em toxicidade.

No caso de superdose, INVANZ<sup>®</sup> deve ser descontinuado e deve-se administrar tratamento geral de suporte até que ocorra a eliminação renal.

INVANZ<sup>®</sup> é removido por hemodiálise, no entanto não há informações disponíveis sobre o emprego de hemodiálise para tratar superdose.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**





## DIZERES LEGAIS

---

MS 1.0029.0034

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)

Fabricado por:

Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret

Route de Marsat, lieu-dit Mirabel, RIOM, 63963

Clermont-Ferrand

França

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

INVANZ\_BU01\_112004\_VPS



## Anexo B

### Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados