

INVANZ[®]

(ertapeném sódico), MSD

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado

1 g



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INVANZ® (ertapeném sódico), MSD

APRESENTAÇÕES

INVANZ® 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® 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® 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 endomiometrite 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> ⁺	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.

⁺ 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> ⁺	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.

⁺ 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 endometrite 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> ⁺	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.

⁺ 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® é um 1-β 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 cefalosporinases 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 ⁺	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
---------------------	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---

⁺ 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.

Tabela 7. Concentrações plasmáticas de ertapeném após administração de dose única IV * em pacientes pediátricos								
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) [†]	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) [†]	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) [†] (1 g) [§] (40 mg/kg) [‡]	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.

[†] Até a dose máxima de 1 g/dia.

[‡] Até a dose máxima de 2 g/dia.

[§] 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_{dss}) 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 nutrizes 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 (≥ 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 ($\text{Cl}_{\text{cr}} 60-90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), é cerca de 1,5 vez maior em pacientes adultos com insuficiência renal moderada ($\text{Cl}_{\text{cr}} 31-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), é aproximadamente 2,6 vezes maior em pacientes adultos com insuficiência renal avançada ($\text{Cl}_{\text{cr}} 5-30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) e é cerca de 2,9 vezes maior em pacientes com insuficiência renal terminal ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). 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® 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®. 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® são ≤ 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., ≤ 2 mcg/mL contra a maioria ($\geq 90\%$) das cepas de outros micro-organismos anaeróbios facultativos e aeróbios e ≤ 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® 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®. 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®.



ANAERÓBIOS:
Fusobacterium spp.

4. CONTRAINDICAÇÕES

INVANZ® 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® 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®, deve-se fazer um levantamento minucioso das reações de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas, outros betalactâmicos e outros alérgenos. Se ocorrer reação alérgica a INVANZ®, 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® 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® 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® (consulte a bula do cloridrato de lidocaína).

Gravidez: categoria de risco B. Não há estudos adequados e bem controlados em grávidas. INVANZ® 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® a nutrizes.

Crianças: a segurança e a eficácia de INVANZ® 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® não é recomendado nessa faixa etária.



Idosos: em estudos clínicos, a eficácia e a segurança de INVANZ® em idosos (≥ 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 (≥ 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® 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 microssomos 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® não devem ser congeladas.

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

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

A administração IM de INVANZ® 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® 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® 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 m². Pacientes adultos com insuficiência renal avançada (depuração de creatinina ≤30 mL/min/1,73 m²), 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® 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® 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® 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® NÃO DEVE SER MISTURADO OU INFUNDIDO COM OUTROS MEDICAMENTOS. NÃO UTILIZE DILUENTES QUE CONTENHAM DEXTROSE (α-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 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® 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® 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⁺⁺⁺ (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® NÃO DEVE SER MISTURADO OU INFUNDIDO COM OUTROS MEDICAMENTOS. NÃO UTILIZE DILUENTES QUE CONTENHAM DEXTROSE (α-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⁺⁺⁺ (sem epinefrina).
2. Agite o frasco-ampola energicamente 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.

⁺⁺⁺ 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® 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® 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® 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® 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® 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; hiperglicemias; 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® 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, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existem informações específicas sobre o tratamento da superdose com INVANZ®. É improvável que ocorra superdose intencional com INVANZ®. A administração IV de 3 g ao dia de INVANZ® 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® deve ser descontinuado e deve-se administrar tratamento geral de suporte até que ocorra a eliminação renal.

INVANZ® 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
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