

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Ertapenem sódico 1.046 g

(Equivalente a Ertapenem 1 g)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Solución Inyectable

4. INFORMACIÓN CLÍNICA**4.1. Indicaciones y uso****- Infecciones intraabdominales complicadas**

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de 3 meses de edad) con infecciones intraabdominales complicadas debidas a *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, especie *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron* o *Bacteroides uniformis*.

- Infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea, incluidas las infecciones del pie diabético sin osteomielitis

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de 3 meses de edad) con infecciones complicadas de la piel y estructuras cutáneas, incluidas infecciones del pie diabético sin osteomielitis debidas a *Staphylococcus aureus* (sólo cepas aislados sensibles a la meticilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, especies de *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas asaccharolytica* o *Prevotella bivia*. Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable no se ha estudiado en infecciones del pie diabético con osteomielitis concomitante (ver 5.4 Estudios clínicos)

- Neumonía adquirida en la comunidad

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de 3 meses de edad) con neumonía adquirida en la comunidad debida a *Streptococcus pneumoniae* (sólo cepas sensibles a la penicilina), incluidos los casos con bacteriemia concurrente, *Haemophilus influenzae* (sólo cepas betalactamasas negativas) o *Moraxella catarrhalis*.

- Infecciones del tracto urinario complicadas incluyendo pielonefritis

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de 3 meses de edad) con infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis, debidas a *Escherichia coli*, incluidos los casos con bacteriemia concurrente, o *Klebsiella pneumoniae*.

- Infecciones pélvicas agudas incluyendo endometriitis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas post quirúrgicas

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de 3 meses de edad) con infecciones pélvicas agudas, incluyendo endometriitis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas posquirúrgicas debidas a *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Peptostreptococcus species* o *Prevotella bivia*.

- Profilaxis de la infección del sitio quirúrgico tras la cirugía colorrectal electiva

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable está indicado en adultos para la prevención de la infección del sitio quirúrgico tras cirugía colorrectal electiva.

- Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias farmacorresistentes y mantener la eficacia del Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable y de otros medicamentos antibacterianos, el Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable sólo debe utilizarse para tratar o prevenir infecciones cuya causa por bacterias susceptibles esté demostrada o se sospeche seriamente. Cuando se disponga de información sobre cultivos y susceptibilidad, deberá tenerse en

cuenta a la hora de seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

4.2. Dosis y Vía de Administración

- Instrucciones de uso en todos los pacientes

Para uso intravenoso o intramuscular

NO MEZCLAR NI CO-ADMINISTRAR ERTAPENEM 1 g POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE CON OTROS MEDICAMENTOS. NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α-D GLUCOSA).

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable puede administrarse por perfusión intravenosa durante un máximo de 14 días o por la vía intramuscular durante un máximo de 7 días. Cuando se administra por vía de perfusión intravenosa, Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable debe infundirse durante un período de 30 minutos. La administración intramuscular de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable puede utilizarse como alternativa a la administración por perfusión intravenosa en el tratamiento de esas infecciones para las cuales es apropiada la terapia intramuscular.

- Régimen de tratamiento

A partir de 13 años a más

La dosis de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en pacientes a partir de 13 años es de 1 gramo (g) administrado una vez al día. (ver 5.2. Farmacocinética)

De 3 meses a 12 años de edad

La dosis de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es de 15 mg/kg dos veces al día (no mayor a 1 g/día).

En la Tabla 1 se presentan las pautas de tratamiento con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable.

Infección*	Dosis diaria (IV o IM)	Dosis diaria (IV o IM)	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano total
	Adultos y pacientes pediátricos de 13 años de edad y mayores	Pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad	
Infecciones intraabdominales complicadas	1 g	15 mg/kg dos veces al día [£]	De 5 a 14 días
Infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea incluyendo infecciones del pie diabético [§]	1 g	15 mg/kg dos veces al día [£]	De 7 a 14 días ^{&}
Neumonía adquirida en la comunidad	1 g	15 mg/kg dos veces al día [£]	De 10 a 14 días [#]
Infecciones de tracto urinario complicada, incluyendo pielonefritis	1 g	15 mg/kg dos veces al día [£]	De 10 a 14 días [#]
Infecciones pélvicas agudas, incluidas endometritis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas posquirúrgicas	1 g	15 mg/kg dos veces al día [£]	De 3 a 10 días

* definido como un aclaramiento de creatinina >90 mL/min/1.73 m²

+ debido a los patógenos designados (ver *Indicaciones y uso*)

£ no superar 1 g/día

§ Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable no se ha estudiado en infecciones del pie diabético con osteomielitis concomitante (Ver 5.4. *Estudios Clínicos*)

& pacientes adultos con infecciones del pie diabético recibieron hasta 28 días de tratamiento (parenteral o parenteral más terapia de cambio oral)

duración incluye un posible cambio a una terapia oral adecuada, tras al menos 3 días de terapia parenteral, una vez demostrada la mejoría clínica.

- Régimen profiláctico en adultos

La Tabla 2 presenta las pautas de profilaxis para el ertapenem inyectable		
Indicación	Dosis diaria (IV) Adultos	Duración recomendada del tratamiento antimicrobiano total
Profilaxis de la infección del sitio quirúrgico después de una cirugía colorrectal electiva	1 g	Dosis por perfusión intravenosa única administrada 1 hora antes de la incisión quirúrgica

- Pacientes con insuficiencia renal

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable puede utilizarse para el tratamiento de infecciones en pacientes adultos con insuficiencia renal. En pacientes cuya depuración de creatinina es >30 mL/min/1.73 m², no es necesario ajustar la dosis. Los pacientes adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min/1.73 m) y enfermedad renal terminal (depuración de creatinina ≤ 10 mL/min/1.73 m) deben recibir 500 mg al día. Se recomienda una dosis suplementaria de 150 mg si se administra Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en las 6 horas previas a la hemodiálisis. No existen datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

- Pacientes en hemodiálisis

Cuando los pacientes adultos en hemodiálisis reciben la dosis diaria recomendada de 500 mg de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en las 6 horas previas a la hemodiálisis, se recomienda una dosis complementaria de 150 mg después de la sesión de hemodiálisis. Si el Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable se administra al menos 6 horas antes de la hemodiálisis, no es necesaria una dosis suplementaria. No existen datos en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemofiltración. No hay información en pacientes pediátricos que reciben hemodiálisis.

Cuando sólo se dispone de la creatinina sérica, puede utilizarse la siguiente fórmula para estimar la depuración de creatinina. La creatinina sérica debe representar un estado estable de la función renal.

$$\text{Hombres} = \frac{\text{peso en Kg} \times (140 - \text{edad en años})}{72 \times \text{creatinina sérica} \left(\frac{\text{mg}}{100\text{mL}}\right)}$$

$$\text{Mujeres} = 0.85 \times \text{valor calculado para los hombres}$$

- Pacientes con insuficiencia hepática

No se pueden realizar recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver 4.6. *Uso en Poblaciones Específicas* y 5.2. *Farmacocinética*)

- Preparación y reconstitución para la administración

➤ ***Pacientes adultos y pediátricos de 13 años de edad a más***

Preparación para la administración por Perfusión intravenosa:

NO MEZCLAR NI CO-ADMINISTRAR ERTAPENEM 1 g POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE CON OTROS MEDICAMENTOS. NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α-D-GLUCOSA).

EL ERTAPENEM 1 g POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DEBE RECONSTITUIRSE Y DILUIRSE ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN.

1. Reconstituya el contenido de un vial de 1 g de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable con 10 mL de uno de los siguientes: Agua para inyección, Cloruro de Sodio 0.9% Solución Inyectable o Agua bacteriostática para inyección.
2. Agitar bien para disolver e inmediatamente transferir el contenido del vial reconstituido a 50 mL de Cloruro de Sodio 0.9% Inyectable.
3. Completar la perfusión dentro de las 6 horas siguientes a la reconstitución.

Preparación para la administración intramuscular:

EL ERTAPENEM 1 g POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DEBE RECONSTITUIRSE ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN.

1. Reconstituya el contenido de un vial de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable con 3.2 mL de Lidocaína 1 % Solución Inyectable. Agitar bien el vial para formar la solución.
2. Extraer inmediatamente el contenido del vial y administrar mediante la vía intramuscular profunda en una masa muscular grande (como los músculos del glúteo o la parte lateral del muslo).
3. La solución IM reconstituida debe utilizarse dentro de 1 hora después de la preparación.

NOTA: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO DEBE ADMINISTRARSE POR VÍA INTRAVENOSA DIRECTA.

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

Preparación para la administración por Perfusión intravenosa:

NO MEZCLAR NI CO-ADMINISTRAR ERTAPENEM 1 g POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE CON OTROS MEDICAMENTOS. NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α-D GLUCOSA).

ERTAPENEM 1 g POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DEBE RECONSTITUIRSE Y DILUIRSE ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN.

1. Reconstituya el contenido de un vial de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable con 10 mL de uno de los siguientes: Agua para inyección, Cloruro de Sodio 0.9% Solución Inyectable o Agua bacteriostática para inyección.
2. Agitar bien para disolver y extraer inmediatamente un volumen igual a 15 mg/kg de peso corporal (sin exceder 1 g/día) y diluir en Cloruro de Sodio 0.9% Inyectable hasta una concentración final de 20 mg/mL o inferior. Desechar el vial con la porción no utilizada de solución reconstituida de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable.
3. Completar la perfusión dentro de las 6 horas siguientes a la reconstitución.

Preparación para la administración intramuscular:

EL ERTAPENEM 1 g POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DEBE RECONSTITUIRSE ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN.

1. Reconstituir el contenido de un vial de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable con 3.2 mL de Lidocaína 1 % Solución Inyectable. Agitar bien el vial para formar la solución.
2. Extraer inmediatamente un volumen igual a 15 mg/kg de peso corporal (no superar 1 g/día) y administrar mediante la vía intramuscular profunda en una masa muscular grande (como los músculos glúteos o la parte lateral del muslo). Desechar el vial con la porción no utilizada de solución reconstituida de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable.
3. La solución IM reconstituida debe utilizarse en la hora siguiente a su preparación.

NOTA: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO DEBE ADMINISTRARSE POR VÍA INTRAVENOSA DIRECTA.

Vía de administración

Vía intramuscular / Perfusión intravenosa

4.3. Contraindicaciones

- Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto o a otros medicamentos de la misma clase o en pacientes que hayan demostrado reacciones anafilácticas a betalactámicos.
- Debido al uso de Lidocaína 1 % Solución Inyectable como diluyente, el Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable administrado por vía intramuscular está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales de tipo amida.

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

- ***Reacciones de hipersensibilidad***

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y, en ocasiones, mortales en pacientes que reciben tratamiento con betalactámicos. Es más probable que estas reacciones se produzcan en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Se han notificado casos de personas con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones de hipersensibilidad graves cuando se las trató

con otro betalactámico. Antes de iniciar el tratamiento con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable, se debe realizar una investigación cuidadosa sobre reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si se produce una reacción alérgica al Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable, suspenda el medicamento inmediatamente. Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de emergencia inmediato según esté clínicamente indicado.

- *Convulsión potencial*

Se han notificado convulsiones y otras reacciones adversas en el sistema nervioso central (SNC) durante el tratamiento con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable (ver 4.8. *Reacciones adversas*)

Durante las investigaciones clínicas en pacientes adultos tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable (1 g una vez al día), se produjeron convulsiones, independientemente de la relación con el fármaco, en el 0.5% de los pacientes durante el tratamiento del estudio más el período de seguimiento de 14 días (ver 4.8. *Reacciones adversas*). Estos eventos han ocurrido con mayor frecuencia en pacientes con trastornos del SNC (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida. Es esencial el cumplimiento estrecho del régimen de dosificación recomendado, especialmente en pacientes con factores conocidos que predisponen a la actividad convulsiva. El tratamiento anticonvulsivo debe continuarse en pacientes con trastornos convulsivos conocidos. Si se presentan temblores focales, mioclonías o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente, se les debe administrar terapia anticonvulsiva si aún no se ha instituido, y se debe reexaminar la dosis de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable para determinar si se debe disminuir o discontinuar.

- *Interacción con el ácido valproico*

Los informes de casos en la literatura han demostrado que la coadministración de carbapenems, incluyendo ertapenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico resulta en una reducción de las concentraciones de ácido valproico. Como resultado de esta interacción, las concentraciones de ácido valproico pueden descender por debajo del intervalo terapéutico, aumentando así el riesgo de crisis epilépticas de crisis convulsivas. El aumento de la dosis de ácido valproico o divalproex sódico puede no ser suficiente para superar esta interacción. En general, no se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/divalproex sódico. Debe considerarse el uso de antibacterianos distintos de los carbapenems para tratar infecciones en pacientes cuyas crisis están bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico. Si es necesaria la administración de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable, debe considerarse un tratamiento anticonvulsivante suplementario (ver 4.5. *Interacción con otros medicamentos*).

- *Diarrea asociada a Clostridioides difficile (DACD)*

Se ha notificado DACD con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido el ertapenem, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con antibacterianos antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que provoca un crecimiento excesivo de *Clostridioides difficile*. *Clostridioides difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la *Clostridioides difficile*. Las cepas de *Clostridioides difficile* que producen hipertoxinas provocan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir una colectomía. La DACD debe tenerse en cuenta en todos los pacientes que presentan diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica cuidadosa, ya que se ha descrito que la DACD aparece más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la DACD, puede ser necesario interrumpir el uso continuado de antibióticos no dirigidos contra *Clostridioides difficile*. Deberá instaurarse un tratamiento adecuado de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos, tratamiento antibiótico de *Clostridioides difficile* y evaluación quirúrgica según esté clínicamente indicado.

- *Precaución con la administración intramuscular*

Se debe tener precaución al administrar Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable por vía intramuscular para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo. (Ver 4.2. *Dosis y Vía de administración*)

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable puede dar lugar a un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Es esencial la evaluación repetida del estado del paciente. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas adecuadas.

La prescripción de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en ausencia de una infección bacteriana demostrada o fuertemente sospechada o de una indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al fármaco.

- *Pruebas de laboratorio*

Aunque el Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable posee una toxicidad similar a la del grupo de antibióticos betalactámicos, es aconsejable realizar una evaluación periódica de la función de los sistemas orgánicos, incluidos el renal, el hepático y el hematopoyético, durante un tratamiento prolongado.

4.5. Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción

a) Probenecid

El probenecid interfiere con la secreción tubular activa de ertapenem, dando lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de ertapenem (Ver 5.2. *Farmacocinética*). No se recomienda la coadministración de probenecid con ertapenem.

b) Ácido valproico

Los informes de casos en la literatura han demostrado que la coadministración de carbapenems, incluyendo ertapenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico resulta en una reducción de las concentraciones de ácido valproico. Como resultado de esta interacción, las concentraciones de ácido valproico pueden descender por debajo del intervalo terapéutico, aumentando así el riesgo de crisis convulsivas. Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, los datos de estudios *in vitro* y en animales sugieren que los carbapenems pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido del ácido valproico (VPA-g) de vuelta a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico (Ver 4.4. *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*)

4.6. Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de un pequeño número de casos postcomercialización con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en el embarazo son insuficientes para informar de cualquier riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. En estudios de reproducción animal después de la administración intravenosa de ertapenem durante el periodo de organogénesis, no hubo evidencia de malformaciones del desarrollo en ratas a exposiciones sistémicas (AUC) de hasta aproximadamente 1.2 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) y en ratones a dosis de hasta aproximadamente 3 veces la MRHD basada en la comparación de la superficie corporal. En ratas preñadas a las que se administró ertapenem durante la organogénesis hasta la lactancia, no se produjo toxicidad fetal, retrasos en el desarrollo ni alteraciones en la reproducción en la primera generación de crías a exposiciones sistémicas (AUC) aproximadamente 1.2 veces la exposición humana a la MRHD (*ver en Datos*).

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En ratas preñadas, la administración intravenosa de dosis de ertapenem de hasta 700 mg/kg/día (aproximadamente 1.2 veces la MRHD basada en el AUC) durante el periodo de organogénesis (días de gestación [DG] 6-20) no reveló efectos maternos ni embriofetales.

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

En un estudio pre-postnatal en ratas, el ertapenem administrado a ratas preñadas en dosis de hasta 700 mg/kg/día (aproximadamente 1.2 veces la MRHD basada en AUC) durante la organogénesis a través de la lactancia, (GD 6 hasta el Día de Lactancia (LD) 20) no dio lugar a toxicidad fetal, retrasos en el desarrollo, o alteraciones en la reproducción en la primera generación de crías, y las muertes fetales y malformaciones no aumentaron en la segunda generación de crías.

Lactancia

Resumen de riesgos

Ertapenem está presente en la leche humana (*ver en Datos*). No existen datos sobre los efectos en el lactante amamantado ni sobre los efectos en la producción de leche. Deben tenerse en cuenta los beneficios para el desarrollo

y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable y cualquier efecto adverso potencial del Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable o de la enfermedad materna subyacente sobre el lactante.

Datos

La concentración de ertapenem en la leche materna de 5 mujeres lactantes con infecciones pélvicas (5 a 14 días postparto) medida en puntos temporales aleatorios diariamente durante 5 días consecutivos tras la última dosis de 1 g de terapia intravenosa (3 a 10 días de terapia) mostró niveles bajos. La concentración de ertapenem en la leche materna en las 24 horas siguientes a la última dosis de tratamiento en las 5 mujeres osciló entre (<0.13 (límite inferior de cuantificación) y 0.38 mcg/mL), aunque no se evaluaron las concentraciones máximas. El día 5 tras la interrupción del tratamiento, el nivel de ertapenem era indetectable en la leche materna de 4 mujeres e inferior al límite inferior de cuantificación (<0.13 mcg/mL) en 1 mujer. La concentración de ertapenem en la leche de transición observada en este estudio puede no reflejar la concentración de ertapenem en la leche madura.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad están avaladas por la evidencia de ensayos adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos y datos adicionales de ensayos controlados con comparadores en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad (*Ver 4.1. Indicaciones y uso y 5.4. Estudios Clínicos*)

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable no está recomendado en lactantes menores de 3 meses, ya que no se dispone de datos.

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable no está recomendado en el tratamiento de la meningitis en la población pediátrica debido a la falta de penetración suficiente en el LCR.

Uso geriátrico

De los 1.835 pacientes de los ensayos de fase 2b/3 tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable, aproximadamente el 26% tenía 65 años o más, mientras que aproximadamente el 12% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. Otras experiencias clínicas comunicadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

Se sabe que este medicamento se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil monitorizar la función renal (*Ver 4.2. Dosis y Vía de administración*)

Pacientes con insuficiencia renal

Es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina igual o inferior a 30 mL/min (*Ver 4.2. Dosis y Vía de administración y 5.2. Farmacocinética*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética del ertapenem en pacientes con insuficiencia hepática. Del número total de pacientes de los ensayos clínicos, se consideró que 37 pacientes que recibieron ertapenem 1 g diario y 36 pacientes que recibieron medicamentos de comparación presentaban una alteración hepática de clase Child-Pugh A, B o C. La incidencia de experiencias adversas en pacientes con insuficiencia hepática fue similar entre el grupo de ertapenem y los grupos de los comparadores.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Ninguno

4.8. Reacciones Adversas

Las siguientes se describen con mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones.

- Reacciones de hipersensibilidad (*Ver 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*)
- Potencial convulsivo (*Ver 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*)
- Interacción con el ácido valproico (*Ver 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*)
- Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) (*Ver 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*)
- Precaución con la administración intramuscular (*Ver 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*)
- Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento (*Ver 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*)

- Pruebas de laboratorio (Ver 4.4. *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*)

- Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Adultos que reciben Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable como régimen de tratamiento

En los ensayos clínicos participaron 1954 pacientes tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable; en algunos de los ensayos clínicos, el tratamiento parenteral fue seguido de un cambio a un antimicrobiano oral apropiado (Ver 5.4. *Estudios Clínicos*). La mayoría de las experiencias adversas notificadas en estos ensayos clínicos se describieron como de gravedad leve a moderada. Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable se interrumpió debido a experiencias adversas en el 4.7% de los pacientes. La Tabla 3 muestra la incidencia de experiencias adversas notificadas en $\geq 2.0\%$ de los pacientes en estos ensayos. Las experiencias adversas relacionadas con el fármaco más frecuentes en pacientes tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable, incluidos los que cambiaron a tratamiento con un antimicrobiano oral, fueron diarrea (5.5%), complicación de la vena infundida (3.7%), náuseas (3.1%), cefalea (2.2%) y vaginitis en mujeres (2.1%).

Tabla 3

Incidencia (%) de las experiencias adversas notificadas durante el tratamiento del estudio más 14 días de seguimiento en $\geq 2.0\%$ de los pacientes adultos tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en ensayos clínicos

Reacciones adversas	Ertapenem inyectable* 1 g al día (N=802)	Piperacilina/Tazobactam* 3.375 g q6h (N=774)	Ertapenem inyectable* 1 g al día (N=1152)	Ceftriaxona* 1 o 2 g al día (N=942)
Local:				
Complicación de vena infundida	7.1	7.9	5.4	6.7
Sistémico:				
Muerte	2.5	1.6	1.3	1.6
Edema/hinchazón	3.4	2.5	2.9	3.3
Fiebre	5.0	6.6	2.3	3.4
Dolor abdominal	3.6	4.8	4.3	3.9
Hipotensión	2.0	1.4	1.0	1.2
Estreñimiento	4.0	5.4	3.3	3.1
Diarrea	10.3	12.1	9.2	9.8
Nauseas	8.5	8.7	6.4	7.4
Vómitos	3.7	5.3	4.0	4.0
Estado mental alterado#	5.1	3.4	3.3	2.5
Mareos	2.1	3.0	1.5	2.1
Dolor de cabeza	5.6	5.4	6.8	6.9
Insomnio	3.2	5.2	3.0	4.1
Disnea	2.6	1.8	1.0	2.4
Prurito	2.0	2.6	1.0	1.9
Rash	2.5	3.1	2.3	1.5
Vaginitis	1.4	1.0	3.3	3.7

* Incluye ensayos de fase IIb/III de infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de la piel y estructuras cutáneas e infecciones pélvicas agudas.

+ Incluye ensayos de fase IIb/III sobre neumonía adquirida en la comunidad e infecciones urinarias complicadas, y de fase IIa

Incluye agitación, confusión, desorientación, disminución de la agudeza mental, cambios en el estado mental, somnolencia, estupor.

En los pacientes tratados por infecciones intraabdominales complicadas, se produjo la muerte en el 4.7% (15/316) de los pacientes que recibieron ertapenem inyectable y en el 2.6% (8/307) de los que recibieron ertapenem inyectable. (15/316) de los pacientes que recibieron ertapenem inyectable y en el 2.6% (8/307) de los pacientes que recibieron el fármaco de comparación. Estas muertes se produjeron en pacientes con comorbilidad significativa y/o infecciones graves de base. Los investigadores consideraron que las muertes no estaban relacionadas con los fármacos del estudio.

En los ensayos clínicos, se notificaron convulsiones durante el tratamiento del estudio más el período de seguimiento de 14 días en el 0.5% de los pacientes tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable, el 0.3% de los pacientes tratados con piperacilina/tazobactam y el 0% de los pacientes tratados con ceftriaxona (Ver 4.4. *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*).

A continuación, se enumeran otras experiencias adversas notificadas con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable con una incidencia $>0.1\%$ dentro de cada sistema corporal.

General: distensión abdominal, dolor, escalofríos, septicemia, shock séptico, deshidratación, gota, malestar general, astenia/fatiga, necrosis, candidiasis, pérdida de peso, edema facial, induración del punto de inyección, dolor en el punto de inyección, extravasación, flebitis/tromboflebitis, dolor en el flanco, síncope.

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

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

Sistema musculoesquelético: dolor en las piernas

Sistema nervioso y psiquiátrico: ansiedad, nerviosismo, convulsiones (Ver 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo), temblor, depresión, hipoestesia, espasmo, parestesia, comportamiento agresivo, vértigo.

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

Piel y apéndices cutáneos: eritema, sudoración, dermatitis, descamación, enrojecimiento, urticaria.

Sentidos especiales: alteración del gusto

Sistema urogenital: deterioro renal, oliguria/anuria, prurito vaginal, hematuria, retención urinaria, disfunción vesical, candidiasis vaginal, vulvovaginitis.

En un ensayo clínico para el tratamiento de infecciones del pie diabético en el que se trató a 289 pacientes diabéticos adultos con ertapenem inyectable, el perfil de reacciones adversas fue en general similar al observado en ensayos clínicos anteriores.

Profilaxis de la infección del sitio quirúrgico después de una cirugía colorrectal programada

En un ensayo clínico en adultos para la profilaxis de la infección del sitio quirúrgico después de una cirugía colorrectal programada en el que 476 pacientes recibieron una dosis de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable 1 hora antes de la cirugía y luego fueron controlados para determinar su seguridad 14 días después de la cirugía, el perfil general de reacciones adversas fue, en general, comparable al observado para ertapenem inyectable en ensayos clínicos previos. La Tabla 4 muestra la incidencia de reacciones adversas distintas de las descritas anteriormente para ertapenem inyectable que se notificaron independientemente de la causalidad en $\geq 2.0\%$ de los pacientes en este ensayo.

Eventos adversos	Ertapenem inyectable (N = 476)	Cefotetan 2 g (N = 476)
Anemia	5.7	6.9
Obstrucción del intestino delgado	2.1	1.9
Neumonía	2.1	4.0
Infección postoperatoria	2.3	4.0
Infección del tracto urinario	3.8	5.5
Infección de la herida	6.5	12.4
Complicación de la herida	2.9	2.3
Atelectasia	3.4	1.9

A continuación, se enumeran las experiencias adversas adicionales que se notificaron en este ensayo de profilaxis con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable, independientemente de la causalidad, con una incidencia $>0.5\%$ dentro de cada sistema corporal:

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

Trastornos generales y afección del lugar de administración: crepitaciones

Infecciones e infestaciones: celulitis, absceso abdominal, erupción fúngica, absceso pélvico

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular

Trastornos renales y urinarios: disuria, polaquiuria

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: crepitaciones pulmonares, infiltración pulmonar, congestión pulmonar, embolia pulmonar, sibilancias.

Pacientes pediátricos que reciben Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable como régimen de tratamiento

En los ensayos clínicos participaron 384 pacientes tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable; en algunos de los ensayos clínicos, el tratamiento parenteral fue seguido de un cambio a un antimicrobiano oral apropiado (Ver 5.4. Estudios Clínicos) El perfil general de reacciones adversas en pacientes pediátricos es comparable al de los pacientes adultos. La Tabla 5 muestra la incidencia de experiencias adversas notificadas en $\geq 2.0\%$ de los pacientes pediátricos en los ensayos clínicos. Las experiencias adversas relacionadas con el fármaco más frecuentes en pacientes pediátricos tratados con ertapenem inyectable, incluidos los que fueron cambiados a terapia con un antimicrobiano oral, fueron diarrea (6.5%), dolor en el punto de perfusión (5.5%), eritema en el punto de perfusión (2.6%), vómitos (2.1%).

Tabla 5 Incidencia (%) de experiencias adversas notificadas durante el tratamiento del estudio más 14 días de seguimiento en $\geq 2.0\%$ de los pacientes pediátricos tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en ensayos clínicos			
Eventos adversos	Ertapenem inyectable*, * (N = 384)	Ceftriaxona * (N = 100)	Ticarcilina/ Clavulanato + (N=24)
Local:			
Eritema en el punto de perfusión	3.9	3.0	8.3
Dolor en el punto de perfusión	7.0	4.0	20.8
Sistémico:			
Dolor abdominal	4.7	3.0	4.2
Estreñimiento	2.3	0.0	0.0
Diarrea	11.7	17.0	4.2
Heces sueltas	2.1	0.0	0.0
Vómitos	10.2	11.0	8.3
Pirexia	4.9	6.0	8.3
Tracto respiratorio superior	2.3	3.0	0.0
Infección			
Dolor de cabeza	4.4	4.0	0.0
Tos	4.4	3.0	0.0
Dermatitis del pañal	4.7	4.0	0.0
Rash	2.9	2.0	8.3

* Incluye los ensayos de fase IIb Infecciones complicadas de la piel y estructuras cutáneas, Neumonía adquirida en la comunidad e Infecciones complicadas del tracto urinario en los que pacientes de 3 meses a 12 años de edad recibieron ertapenem inyectable 15 mg/kg IV dos veces al día hasta un máximo de 1 g o ceftriaxona 50 mg/kg/día IV en dos dosis divididas hasta un máximo de 2 g, y pacientes de 13 a 17 años de edad recibieron Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable IV al día o ceftriaxona 50 mg/kg/día IV en una única dosis diaria.

* Incluye ensayos de fase IIb de infecciones pélvicas agudas e infecciones intraabdominales complicadas en los que pacientes de 3 meses a 12 años recibieron ertapenem 15 mg/kg IV dos veces al día hasta un máximo de 1 g y pacientes de 13 a 17 años recibieron Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable IV al día o ticarcilina/clavulanato 50 mg/kg para pacientes <60 kg o ticarcilina/clavulanato 3.0 g para pacientes >60 kg, 4 o 6 veces al día.

A continuación, se enumeran otras experiencias adversas notificadas con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable con una incidencia > 0.5% dentro de cada sistema corporal:

Trastornos gastrointestinales: náuseas

Trastornos generales y afección del lugar de administración: hipotermia, dolor torácico, dolor abdominal superior; prurito, induración, flebitis, hinchazón y calor en el lugar de perfusión.

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

Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia

Trastornos del sistema nervioso: mareos, somnolencia

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: erupción genital

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: sibilancias, nasofaringitis, derrame pleural, rinitis, rinorrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatitis, prurito, erupción eritematosa, lesión cutánea.

Trastornos vasculares: flebitis.

- Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos gastrointestinales: manchas en los dientes

Trastornos del Sistema Inmune: anafilaxia incluyendo reacciones anafilactoides

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular

Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, nivel de conciencia deprimido, discinesia, alteración de la marcha, mioclonía, temblor, encefalopatía. (la recuperación fue prolongada en pacientes con insuficiencia renal)

Trastornos psiquiátricos: alteración del estado mental (incluyendo agresividad, delirio), alucinaciones.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), vasculitis por hipersensibilidad.

- Cambios adversos de laboratorio en ensayos clínicos

Adultos que reciben Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable como régimen de tratamiento

En la Tabla 6 se presentan las experiencias adversas de laboratorio notificadas durante el tratamiento en $\geq 2.0\%$ de los pacientes adultos tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en ensayos clínicos.

Las experiencias adversas de laboratorio relacionadas con el fármaco que se notificaron durante la terapia en $\geq 2.0\%$ de los pacientes adultos tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable, incluidos los que cambiaron a terapia con un antimicrobiano oral, en ensayos clínicos fueron Aumento de ALT (6.0%),

AST (5.2%), fosfatasa alcalina sérica (3.4%) y recuento de plaquetas (2.8%). Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable se interrumpió debido a experiencias adversas de laboratorio en el 0.3% de los pacientes.

Tabla 6 Incidencia* (%) de experiencias adversas de laboratorio notificadas durante el tratamiento del estudio más 14 días de seguimiento en $\geq 2.0\%$ de los pacientes adultos tratados

Experiencias adversas de laboratorio	Ertapenem inyectable + 1 g diario (n [§] =766)	Piperacilina/Tazobactam+ 3.375g cada 6 h (n [§] =755)	Ertapenem inyectable [§] 1 g diario (n [§] =1122)	Ceftriaxona [§] 1 g o 2 g diario (n [§] =920)
Aumento de ALT (alanina aminotransferasa)	8.8	7.3	8.3	6.9
Aumento de AST(aspartato aminotransferasa)	8.4	8.3	7.1	6.5
Aumento de Fosfatasa alcalina sérica	6.6	7.2	4.3	2.8
Aumento de eosinófilos	1.1	1.1	2.1	1.8
Disminución del hematocrito	3.0	2.9	3.4	2.4
Disminución de la hemoglobina	4.9	4.7	4.5	3.5
Aumento del recuento de plaquetas	6.5	6.3	4.3	3.5
Aumento de los glóbulos rojos en la orina	2.5	2.9	1.1	1.0
Aumento de los glóbulos blancos en la orina	2.5	3.2	1.6	1.1

* Número de pacientes con experiencias adversas de laboratorio/Número de pacientes con la prueba de laboratorio.

+ Incluye ensayos de fase IIb/III de infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de la piel y estructuras cutáneas e infecciones pélvicas agudas.

[§] Incluye ensayos de fase IIb/III sobre neumonía adquirida en la comunidad e infecciones urinarias complicadas, y de fase IIa

[§] Número de pacientes con una o más pruebas de laboratorio

Otras experiencias adversas de laboratorio que se notificaron durante el tratamiento en $>0.1\%$ de los pacientes tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en ensayos clínicos incluyen: aumentos de creatinina sérica,

glucosa sérica, BUN, bilirrubina sérica total, directa e indirecta, sodio y potasio séricos, TP y TPT; disminuciones de potasio sérico, albúmina sérica, CMB, recuento de plaquetas y neutrófilos segmentados.

En un ensayo clínico para el tratamiento de infecciones del pie diabético en el que 289 pacientes diabéticos adultos fueron tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable, el perfil de experiencias adversas de laboratorio fue en general similar al observado en ensayos clínicos anteriores.

Profilaxis de la infección del sitio quirúrgico tras la cirugía colorrectal electiva

En un ensayo clínico realizado en adultos para la profilaxis de la infección del sitio quirúrgico tras cirugía colorrectal electiva, en el que 476 pacientes recibieron una dosis de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable 1 hora antes de la intervención quirúrgica y fueron sometidos a un seguimiento de seguridad 14 días después de la misma, el perfil general de experiencias adversas de laboratorio fue, en general, comparable al observado en el ensayo clínico.

El perfil general de las reacciones adversas de laboratorio fue comparable al observado con el Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable de en ensayos clínicos anteriores.

Pacientes pediátricos que reciben Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable como régimen de tratamiento

Las experiencias adversas de laboratorio que se notificaron durante el tratamiento en $\geq 2.0\%$ de los pacientes pediátricos tratados con ertapenem en ensayos clínicos se presentan en la Tabla 7. Las experiencias adversas de laboratorio relacionadas con el fármaco que se notificaron durante la terapia en $\geq 2.0\%$ de los pacientes pediátricos tratados con ertapenem, incluidos los que cambiaron a terapia con un antimicrobiano oral, en ensayos clínicos fueron disminución del recuento de neutrófilos (3.0%), aumento de ALT (2.2%) y aumento de AST (2.1%).

Tabla 7 Incidencia (%) de experiencias adversas específicas de laboratorio notificadas durante el tratamiento del estudio más 14 días de seguimiento en $\geq 2.0\%$ de los pacientes pediátricos tratados con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en ensayos clínicos.

Experiencias adversas de laboratorio	Ertapenem para inyección (n*=379)	Ceftriaxona (n*=097)	Ticarcilina/Clavulanato (n*=24)
Aumento de ALT (alanina aminotransferasa)	3.8	1.1	4.3
Aumento de AST(aspartato aminotransferasa)	3.8	1.1	4.3
Disminución del recuento de neutrófilos	5.8	3.1	0.0

* Número de pacientes con experiencias adversas de laboratorio/Número de pacientes con la prueba de laboratorio; cuando al menos 300 pacientes se sometieron a la prueba
+ Número de pacientes con una o más pruebas de laboratorio

Las experiencias adversas de laboratorio adicionales que se notificaron durante el tratamiento en $>0,5\%$ de los pacientes tratados con ertapenem inyectable en ensayos clínicos incluyen: aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del recuento de eosinófilos, aumento del recuento de plaquetas, disminución del recuento de glóbulos blancos y presencia de proteínas en la orina.

Notificación de sospechas de reacciones adversa

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable. La sobredosificación intencionada de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable es poco probable. La administración por perfusión intravenosa de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable a una dosis de 2 g durante 30 min o de 3 g durante 1-2 h en voluntarios adultos sanos produjo un aumento de la incidencia de náuseas. En ensayos clínicos en adultos, la administración inadvertida de tres dosis de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en un periodo de 24 horas provocó diarrea y mareos transitorios en un paciente. En ensayos clínicos pediátricos, una dosis intravenosa única de 40 mg/kg hasta un máximo de 2 g no produjo toxicidad.

En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable y administrar un tratamiento general de apoyo hasta que se produzca la eliminación renal.

El Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable puede eliminarse mediante hemodiálisis; el aclaramiento plasmático de la fracción total de ertapenem aumentó un 30% en sujetos con enfermedad renal terminal cuando se realizó hemodiálisis (sesión de 4 horas) inmediatamente después de la administración. Sin embargo, no se dispone de información sobre el uso de la hemodiálisis para tratar la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Mecanismo de acción

Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable es un antibiótico carbapenem (ver 5.3. *Microbiología*).

5.2. Farmacocinética

En la Tabla 8 se presentan las concentraciones plasmáticas medias (mcg/mL) de ertapenem tras una perfusión única de 30 minutos de una dosis intravenosa (IV) de 1 g y la administración de una dosis intramuscular (IM) única de 1 g en adultos jóvenes sanos.

Tabla 8 Concentraciones plasmáticas de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en adultos tras la administración de una dosis única

Dosis/Vía	Concentraciones plasmáticas medias (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

* perfusión a un ritmo constante durante 30 minutos

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de ertapenem en adultos aumentó de forma menos proporcional que la dosis en función de las concentraciones totales de ertapenem en el intervalo de dosis de 0.5 a 2 g, mientras que el AUC aumentó de forma más proporcional que la dosis en función de las concentraciones de ertapenem no unido. Ertapenem presenta una farmacocinética no lineal debido a la unión a proteínas plasmáticas dependiente de la concentración a la dosis terapéutica propuesta (Ver 5.2. *Farmacocinética*) No se produce acumulación de ertapenem tras múltiples dosis diarias IV o IM de 1 g en adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas medias (mcg/mL) de ertapenem en pacientes pediátricos se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9 Concentraciones plasmáticas de Ertapenem 1 g Polvo para Solución Inyectable en pacientes pediátricos tras administración de una dosis intravenosa única*

Grupo de edad	Dosis	Concentraciones plasmáticas medias (mcg/mL)								
		0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	
3 a 23 meses	15 mg/kg ⁺	103.8	57.3	43.6	23.7	13.5	8.2	2.5	-	
	20 mg/kg ⁺	126.8	87.6	87.6	28.4	-	12.0	3.4	0.4	
	40 mg/kg [#]	199.1	144.1	114.1	58	-	20.2	7.7	0.6	
2 a 12 años	15 mg/kg ⁺	113.2	63.9	42.1	21.9	12.8	7.6	3.0	-	
	20 mg/kg ⁺	147.6	97.6	63.2	34.5	-	12.3	4.9	0.5	
	40 mg/kg [#]	241.7	152.7	96.3	55.6	-	18.8	7.2	0.6	
13 a 17 años	20 mg/kg ⁺	170.4	98.3	67.8	40.4	-	16.0	7.0	1.1	
	1 g [§]	155.9	110.9	74.8	-	24.0	-	6.2	-	
	40 mg/kg [#]	255.0	188.7	127.9	76.2	-	31.0	15.3	2.1	

* En perfusión constante durante 30 minutos

⁺ hasta una dosis máxima de 1 g/día

[#] hasta una dosis máxima de 2 g/día

[§] Basado en tres pacientes que recibieron 1 g de ertapenem y se ofrecieron voluntarios para la evaluación farmacocinética en uno de los dos ensayos de seguridad y eficacia.

Absorción

El ertapenem, reconstituido con lidocaína 1% Solución Inyectable, se absorbe casi completamente tras la administración intramuscular (IM) a la dosis recomendada de 1 g. La biodisponibilidad media es de aproximadamente el 90%.

Tras la administración IM diaria de 1 g, las concentraciones plasmáticas máximas medias (C) se alcanzan en aproximadamente 2.3 horas (T).

Distribución

El ertapenem está altamente unido a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina. En adultos jóvenes sanos, la unión a proteínas del ertapenem disminuye a medida que aumentan las concentraciones plasmáticas, desde aproximadamente un 95% de unión a una concentración plasmática aproximada de <100 microgramos (mcg)/mL hasta aproximadamente un 85% de unión a una concentración plasmática aproximada de

300 mcg/mL.

El volumen aparente de distribución en estado estacionario (V) del ertapenem en adultos es de aproximadamente 0.12 litro/kg, aproximadamente 0.2 litro/kg en pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad y aproximadamente 0,16 litro/kg en pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad.

En la Tabla 10 se presentan las concentraciones de ertapenem alcanzadas en el líquido de las ampollas cutáneas inducidas por succión en cada punto de muestreo en el tercer día de dosis IV de 1 g una vez al día. La relación AUC en el líquido de las ampollas cutáneas/AUC en plasma es de 0.61.

0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
7	12	17	24	24	21	8

Metabolismo

En adultos jóvenes sanos, tras la perfusión intravenosa de ertapenem radiomarcado, la radiactividad plasmática consiste predominantemente (94%) en ertapenem. El principal metabolito del ertapenem es el derivado inactivo abierto en anillo formado por hidrólisis del anillo betalactámico.

Eliminación

El ertapenem se elimina principalmente por vía renal. La semivida plasmática media en adultos jóvenes sanos es de aproximadamente 4 horas y el aclaramiento plasmático es de aproximadamente 1.8 L/hora. La semivida plasmática media en pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad es de aproximadamente 4 horas y de aproximadamente 2,5 horas en pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad.

Tras la administración de 1 g de ertapenem por perfusión intravenosa radiomarcado a adultos jóvenes sanos, aproximadamente el 80% se recupera en la orina y el 10% en las heces. Del 80% recuperado en orina, aproximadamente el 38% se excreta como fármaco inalterado y aproximadamente el 37% como metabolito abierto en anillo.

En adultos jóvenes sanos a los que se administró una dosis intravenosa de 1 g, el porcentaje medio de la dosis administrada excretada en orina fue del 17.4% entre 0 y 2 horas después de la dosis, del 5.4% entre 4 y 6 horas después de la dosis y del 2.4% entre 12 y 24 horas después de la dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se investigaron las fracciones total y no unida de la farmacocinética del ertapenem en 26 sujetos adultos (de 31 a 80 años de edad) con diversos grados de insuficiencia renal.

Tras una dosis única de 1 g de ertapenem por perfusión intravenosa, el AUC no unido aumentó 1.5 veces y 2,3 veces en sujetos con insuficiencia renal leve (CL 60-90 mL/min/1.73 m) y moderada (CL 31-59 mL/min/1.73 m), respectivamente, en comparación con sujetos jóvenes sanos (25 a 45 años de edad). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con CL ≥ 31 mL/min/1.73 m. El AUC no unido aumentó 4.4 veces y 7.6 veces en sujetos con insuficiencia renal avanzada (CL 5-30 mL/min/1.73 m) y enfermedad renal terminal (CL < 10 mL/min/1.73 m), respectivamente, en comparación con sujetos jóvenes sanos. Los efectos del deterioro renal sobre el AUC del fármaco total fueron de menor magnitud. La dosis recomendada de ertapenem en pacientes adultos con CL ≤ 30 mL/min/1,73 m es de 0,5 gramos cada 24 horas. Tras una dosis única intravenosa de 1 g administrada inmediatamente antes de una sesión de hemodiálisis de 4 horas en 5 pacientes adultos con insuficiencia renal terminal, aproximadamente el 30% de la dosis se recuperó en el líquido de diálisis. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal (Ver 4.2. Dosis y Vía de administración). No existen datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética del ertapenem en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, el ertapenem no parece sufrir metabolismo hepático según estudios in vitro y aproximadamente el 10% de una dosis administrada se recupera en las heces (Ver 4.2. Dosis y Vía de administración y 5. Propiedades Farmacológicas)

Género

Se evaluó el efecto del sexo en la farmacocinética del ertapenem en sujetos sanos de sexo masculino (n=8) y femenino (n=8). Las diferencias observadas pudieron ser atribuido al tamaño corporal cuando se tuvo en cuenta el peso corporal. No se recomienda ajustar la dosis en función del sexo.

Pacientes geriátricos

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

Pacientes pediátricos

Las concentraciones plasmáticas de ertapenem son comparables en pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad y en adultos tras una dosis IV de 1 g una vez al día.

Tras la dosis de 20 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g), los valores de los parámetros farmacocinéticos en pacientes de 13 a 17 años de edad (N=6) fueron en general comparables a los de adultos jóvenes sanos.

Las concentraciones plasmáticas en el punto medio del intervalo de dosificación tras una dosis única IV de 15 mg/kg de ertapenem en pacientes de 3 meses a 12 años de edad son comparables a las concentraciones plasmáticas en el punto medio del intervalo de dosificación tras una dosis IV de 1 g una vez al día en adultos (Ver 5.2. *Farmacocinética*). El aclaramiento plasmático (ml/min/kg) de ertapenem en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es aproximadamente 2 veces superior al de los adultos. Con la dosis de 15 mg/kg, el valor del AUC (duplicado para modelar un régimen de dosificación dos veces al día, es decir, una exposición de 30 mg/kg/día) en pacientes de 3 meses a 12 años de edad fue comparable al valor del AUC en adultos jóvenes sanos que recibieron una dosis IV de 1 g de ertapenem.

Interacciones medicamentosas

Cuando el ertapenem se administra conjuntamente con probenecid (500 mg p.o. cada 6 horas), el probenecid compite por la secreción tubular activa y reduce el aclaramiento renal del ertapenem. Sobre la base de las concentraciones totales de ertapenem, el probenecid aumentó el AUC de ertapenem en un 25%, y redujo el aclaramiento plasmático y renal de ertapenem en un 20% y un 35%, respectivamente. La semivida del ertapenem aumentó de 4.0 a 4.8 horas. Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que el ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las siguientes isoformas del citocromo p450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Los estudios in vitro indican que el ertapenem no inhibe el transporte de digoxina o vinblastina mediado por la glucoproteína P y que el ertapenem no es un sustrato para el transporte mediado por la glucoproteína P.

5.3. Microbiología

Mecanismo de acción

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

Resistencia

El ertapenem es estable frente a la hidrólisis por diversas betalactamasas, incluidas las penicilinasas, las cefalosporinasas y las betalactamasas de espectro extendido. Las metalobeta-lactamasas hidrolizan el ertapenem.

Actividad antimicrobiana

Ertapenem ha demostrado ser activo frente a la mayoría de los aislados de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas, tal y como se describe en la *sección 4.2. Indicaciones y Uso*:

Bacterias grampositivas:

Staphylococcus aureus (sólo aislados sensibles a la meticilina)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (sólo cepas sensibles a la penicilina)

Streptococcus pyogenes

Bacterias gramnegativas:

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (sólo aislados beta-lactamasa negativos)

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Bacterias anaerobias:

Bacteroides fragilis
Bacteroides distasonis
Bacteroides ovatus
Bacteroides thetaiotaomicron
Bacteroides uniformis
Clostridium clostridioforme
Eubacterium lentum
Peptostreptococcus species
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella bivia

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

Bacterias grampositivas:

Staphylococcus epidermidis (sólo aislados sensibles a la meticilina)
Streptococcus pneumoniae (sólo aislados sensibles a la meticilina)

Bacterias gramnegativas:

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae (sólo aislados beta-lactamasa positivos)
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca (excluidos los aislados productores de BLEE)
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Serratia marcescens

Bacterias anaerobias:

Bacteroides vulgatus
Clostridium perfringens
Fusobacterium spp.

5.4. Estudios Clínicos

Infecciones intraabdominales complicadas

El ertapenem se evaluó en adultos para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad. Este ensayo comparó ertapenem (1 g intravenoso una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3.375 g intravenoso cada 6 horas) durante 5 a 14 días e incluyó a 665 pacientes con apendicitis complicada localizada y cualquier otra infección intraabdominal complicada, incluidas infecciones colónicas, del intestino delgado y biliares y peritonitis generalizada. Las tasas combinadas de éxito clínico y microbiológico en la población microbiológicamente evaluable de 4 a 6 semanas después del tratamiento (prueba de curación) fueron del 83.6% (163/195) para ertapenem y del 80.4% (152/189) para piperacilina/tazobactam.

Infecciones complicadas de la piel y de estructuras cutáneas

El ertapenem se evaluó en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y estructuras cutáneas en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad. Este ensayo comparó ertapenem (1 g por vía intravenosa una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3.375 g por vía intravenosa cada 6 horas) durante 7 a 14 días e incluyó 540 pacientes con abscesos profundos de tejidos blandos, infección postraumática de heridas y celulitis con drenaje purulento. Las tasas de éxito clínico entre 10 y 21 días después del tratamiento (prueba de curación) fueron del 83.9% (141/168) para ertapenem y del 85.3% (145/170) para piperacilina/tazobactam.

Infecciones del pie diabético

Se evaluó el ertapenem en adultos para el tratamiento de infecciones del pie diabético sin osteomielitis concomitante en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad. Este ensayo comparó el ertapenem

(1 g por vía intravenosa una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3.375 g por vía intravenosa cada 6 horas). La prueba de curación se definió como la respuesta clínica entre los grupos de tratamiento en la población clínicamente evaluable en la visita de seguimiento a los 10 días después de la terapia. El ensayo incluyó a 295 pacientes asignados aleatoriamente a ertapenem y a 291 pacientes a piperacilina/tazobactam. Ambos regímenes permitieron la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de 5 a 28 días de tratamiento (parenteral y oral). Todos los pacientes eran elegibles para recibir métodos de tratamiento complementarios adecuados, como el desbridamiento, como se requiere típicamente en el tratamiento de las infecciones del pie diabético, y la mayoría de los pacientes recibieron estos tratamientos. Los pacientes con sospecha de osteomielitis podían ser incluidos si se eliminaba todo el hueso infectado dentro de los 2 días posteriores al inicio de la terapia del estudio, y preferiblemente dentro del periodo previo al estudio.

Los investigadores tenían la opción de agregar vancomicina de etiqueta abierta si los *Enterococos* o el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) se encontraban entre los patógenos aislados o si los pacientes tenían antecedentes de infección por MRSA y se indicaba una terapia adicional en opinión del investigador. Doscientos cuatro (204) pacientes asignados aleatoriamente a ertapenem y 202 pacientes asignados aleatoriamente a piperacilina/tazobactam fueron clínicamente evaluables. Las tasas de éxito clínico a los 10 días posteriores a la terapia fueron del 75.0% (153/204) para ertapenem y del 70.8% (143/202) para piperacilina/tazobactam.

Neumonía adquirida en la comunidad

Ertapenem se evaluó en adultos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y de no inferioridad. Ambos ensayos compararon ertapenem (1 g por vía parenteral una vez al día) con ceftriaxona (1 g por vía parenteral una vez al día) e incluyeron un total de 866 pacientes. Ambos regímenes permitieron la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de 10 a 14 días de tratamiento (parenteral y oral). En el primer ensayo, el parámetro de eficacia principal fue la tasa de éxito clínico en el grupo de tratamiento con amoxicilina/clavulanato oral.

En el primer ensayo, el parámetro principal de eficacia fue la tasa de éxito clínico en la población clínicamente evaluable y las tasas de éxito fueron del 92.3% (168/182) para ertapenem y del 91.0% (183/201) para ceftriaxona entre 7 y 14 días después del tratamiento (prueba de curación). En el segundo ensayo, el parámetro principal de eficacia fue la tasa de éxito clínico en la población microbiológicamente evaluable y las tasas de éxito fueron del 91% (91/100) para ertapenem y del 91.8% (45/49) para ceftriaxona entre 7 y 14 días después de la terapia (prueba de curación).

Infecciones urinarias complicadas, incluida la pielonefritis

El ertapenem se evaluó en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis, en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y de no inferioridad. Ambos ensayos compararon ertapenem (1 g por vía parenteral una vez al día) con ceftriaxona (1 g por vía parenteral una vez al día) e incluyeron un total de 850 pacientes. Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a ciprofloxacino oral (500 mg dos veces al día) durante un total de 10 a 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Las tasas de éxito microbiológico (ensayos combinados) entre 5 y 9 días después del tratamiento (prueba de curación) fueron del 89.5% (229/256) para el ertapenem y del 91.1% (204/224) para la ceftriaxona.

Infecciones pélvicas agudas, incluidas la endometriitis, el aborto séptico y las infecciones ginecológicas posquirúrgicas

El ertapenem se evaluó en adultos para el tratamiento de infecciones pélvicas agudas en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad.

En este ensayo se comparó el ertapenem (1 g por vía intravenosa una vez al día) con piperacilina/tazobactam (3.375 g por vía intravenosa cada 6 horas) durante 3 a 10 días e incluyó a 412 pacientes, entre ellas 350 pacientes con infecciones obstétricas/postparto y 45 pacientes con aborto séptico. Las tasas de éxito clínico en la población clínicamente evaluable entre 2 y 4 semanas después de la terapia (prueba de curación) fueron del 93.9% (153/163) para ertapenem y del 91.5% (140/153) para piperacilina/tazobactam.

Profilaxis de las infecciones del sitio quirúrgico tras la cirugía colorrectal electiva

Se evaluó el ertapenem en adultos para la profilaxis de la infección del sitio quirúrgico después de una cirugía colorrectal electiva en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad. Este ensayo comparó una dosis intravenosa única de ertapenem (1 g) frente a cefotetan (2 g) administrada durante 30 minutos, 1 hora antes de la cirugía colorrectal electiva.

La prueba de profilaxis se definió como la ausencia de evidencia de infección del sitio quirúrgico, fuga anastomótica posoperatoria o uso inexplicable de antibióticos en la población clínicamente evaluable hasta la visita de seguimiento de 4 semanas posterior al tratamiento. El ensayo incluyó a 500 pacientes asignados aleatoriamente a ertapenem y a 502 pacientes asignados aleatoriamente a cefotetan. La población con intención de tratar modificada (MITT) consistió en 451 pacientes con ertapenem y 450 pacientes con cefotetan e incluyó a todos los pacientes que fueron asignados

aleatoriamente, tratados y sometidos a cirugía colorrectal electiva con preparación intestinal adecuada. La población clínicamente evaluable fue un subconjunto de la población MITT y consistió en pacientes que recibieron una dosis completa de la terapia del estudio no más de dos horas antes de la incisión quirúrgica y no más de seis horas antes del cierre quirúrgico. Los pacientes clínicamente evaluables tenían suficiente información para determinar el resultado en la evaluación de seguimiento de 4 semanas y no tenían factores de confusión que interfirieran con la evaluación de ese resultado. Los ejemplos de factores de confusión incluyeron violaciones previas o concomitantes de antibióticos, la necesidad de un segundo procedimiento quirúrgico durante el período del estudio y la identificación de una infección en un sitio distante con la administración concomitante de antibióticos y sin evidencia de infección posterior de la herida.

Trescientos cuarenta y seis (346) pacientes asignados aleatoriamente a ertapenem y 339 pacientes asignados aleatoriamente a cefotetan fueron evaluables clínicamente. Las tasas de éxito profiláctico a las 4 semanas posteriores al tratamiento en la población clínicamente evaluable fueron del 70.5% (244/346) para ertapenem y del 57.2% (194/339) para cefotetan (diferencia del 13.3%, [IC del 95%: 6.1, 20.4], $p < 0.001$). El fracaso de la profilaxis debido a infecciones del sitio quirúrgico ocurrió en el 18.2% (63/346) de los pacientes con ertapenem y en el 31.0% (105/339) de los pacientes con cefotetan. Se produjo una fuga anastomótica posoperatoria en el 2.9% (10/346) de los pacientes que recibieron ertapenem y en el 4.1% (14/339) de los pacientes que recibieron cefotetan. Se produjo un uso inexplicable de antibióticos en el 8.4% (29/346) de los pacientes que recibieron ertapenem y en el 7.7% (26/339) de los pacientes que recibieron cefotetan. Aunque el número de pacientes fue pequeño en algunos subgrupos, en general, las tasas de respuesta clínica por edad, sexo y raza fueron consistentes con los resultados encontrados en la población clínicamente evaluable. En el análisis MITT, las tasas de éxito profiláctico a las 4 semanas posteriores al tratamiento fueron del 58.3% (263/451) para ertapenem y del 48.9% (220/450) para cefotetan (diferencia del 9.4%, [IC del 95%: 2.9; 15.9], $p = 0.002$). En este ensayo se ha observado una diferencia estadísticamente significativa a favor de ertapenem sobre cefotetan con respecto al criterio de valoración principal, con un nivel de significación del 5%. No se ha realizado un segundo ensayo adecuado y bien controlado para confirmar estos hallazgos; por lo tanto, no se ha demostrado la superioridad clínica de ertapenem sobre cefotetan.

5.5. Pacientes pediátricos

Ertapenem se evaluó en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad en dos ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos.

En el primer ensayo participaron 404 pacientes y se comparó ertapenem (15 mg/kg por vía intravenosa (IV) cada 12 horas en pacientes de 3 meses a 12 años de edad y 1 g IV una vez al día en pacientes de 13 a 17 años de edad) con ceftriaxona (50 mg/kg/día IV en dos dosis divididas en pacientes de 3 meses a 12 años de edad y 50 mg/kg/día IV como dosis única diaria en pacientes de 13 a 17 años de edad) para el tratamiento de la infección complicada del tracto urinario (ITU), la infección de piel y tejidos blandos (IPTS) o la neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Ambos regímenes permitían la opción de cambiar a amoxicilina/clavulanato oral durante un total de hasta 14 días de tratamiento (parenteral y oral). Las tasas de éxito microbiológico en el análisis evaluable por protocolo (EPP) en pacientes tratados por ITU fueron del 87.0% (40/46) para ertapenem y del 90.0% (18/20) para ceftriaxona. Las tasas de éxito clínico en el análisis EPP en pacientes tratados por SSTI fueron del 95.5% (64/67) para ertapenem y del 100% (26/26) para ceftriaxona, y en pacientes tratados por NAC fueron del 96.1% (74/77) para ertapenem y del 96.4% (27/28) para ceftriaxona.

En el segundo ensayo participaron 112 pacientes y se comparó ertapenem (15 mg/kg IV cada 12 horas en pacientes de 3 meses a 12 años de edad, y 1 g IV una vez al día en pacientes de 13 a 17 años de edad) con ticarcilina/clavulanato (50 mg/kg para pacientes <60 kg o 3.0 g para pacientes >60 kg, 4 o 6 veces al día) hasta 14 días para el tratamiento de infecciones intraabdominales (IIA) complicadas e infecciones pélvicas agudas (IPA). En los pacientes tratados por IAI (principalmente pacientes con apendicitis perforada o complicada), las tasas de éxito clínico fueron del 83.7% (36/43) para ertapenem y del 63.6% (7/11) para ticarcilina/clavulanato en el análisis EPP. En los pacientes tratados por API (endomiometritis postoperatoria u obstétrica espontánea, o aborto séptico), las tasas de éxito clínico fueron del 100% (23/23) para ertapenem y del 100% (4/4) para ticarcilina/clavulanato en el análisis EPP.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipiente

Bicarbonato de sodio
Hidróxido de sodio
Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

Ninguno.

6.3. Tiempo de vida útil

24 meses.

6.4. Precauciones Especiales de Conservación y Otras consideraciones

Antes de la reconstitución

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C

Soluciones reconstituidas y para perfusión

Vía Intramuscular

La solución reconstituida en Lidocaína 1 %, puede almacenarse a temperatura no mayor de 30°C o en el rango de 2-8°C durante 1 hora.

Vía Perfusión Intravenosa

La solución reconstituida y diluida inmediatamente en Cloruro de sodio 0.9%, puede almacenarse a temperatura no mayor de 30°C y utilizarse en un plazo de 6 horas o almacenarse durante 24 horas en el rango de 2-8°C y utilizarse en un plazo de 4 horas, después de retirarlo de refrigeración, a temperatura no mayor de 30°C.

Las soluciones inyectables de ertapenem no deben congelarse.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Caja de cartón conteniendo 1 y 10 viales de vidrio tipo I incoloro, con tapón elastomérico clorobutilo revestido con una película ETFE gris y sello aluminio plateado con disco de polipropileno blanco.

6.6. Precauciones Especiales de Eliminación y otras Manipulación

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas. La solución se debe agitar antes de utilizar.

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este; caso contrario, consulte a su médico o farmacéutico.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **Qilu Antibiotics Pharmaceutical Co., Ltd. – China.**

Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

Junio, 2025