

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ertapenem Cipla 1 g polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1,0 g de ertapenem.

Excipiente con efecto conocido

Cada dosis de 1,0 g contiene aproximadamente 6,0 mEq de sodio (aproximadamente 137 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo de blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento

Ertapenem está indicado en pacientes pediátricos (de 3 meses a 17 años de edad) y en adultos para el tratamiento de las infecciones siguientes cuando están provocadas por bacterias que se sabe que son o es muy probable que sean sensibles a ertapenem y cuando se requiere tratamiento parenteral (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Infecciones intraabdominales
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones ginecológicas agudas
- Infecciones de pie diabético en la piel y los tejidos blancos (ver sección 4.4)

Prevención

Ertapenem está indicado en adultos para la profilaxis de infecciones del campo quirúrgico tras una cirugía colorrectal programada (ver sección 4.4).

Se deben tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento

Adultos y adolescentes (de 13 a 17 años de edad): la dosis de ertapenem es de 1 gramo (g) administrado una vez al día por vía intravenosa (ver sección 6.6).

Lactantes y niños (de 3 meses a 12 años de edad): la dosis de ertapenem es de 15 mg/kg administrados dos veces al día (sin superar 1 g/día) por vía intravenosa (ver sección 6.6).

Prevención

Adultos: para prevenir infecciones de la herida quirúrgica tras una cirugía colorrectal programada, la pauta recomendada es la administración de 1 g como dosis única por vía intravenosa a completar dentro de la hora previa a la incisión quirúrgica.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ertapenem en niños menores de 3 meses. No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia renal

Ertapenem se puede utilizar para el tratamiento de infecciones en pacientes adultos con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes cuyo aclaramiento de creatinina sea $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis. No se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia de ertapenem en pacientes con insuficiencia renal grave que permitan hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, ertapenem no se debe utilizar en estos pacientes (ver sección 5.2). No se dispone de datos en niños ni adolescentes con insuficiencia renal.

Pacientes sometidos a hemodiálisis

No se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia de ertapenem en pacientes sometidos a hemodiálisis que permitan hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, ertapenem no se debe utilizar en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Se debe administrar la dosis recomendada de ertapenem, excepto en casos de insuficiencia renal grave (ver *Pacientes con insuficiencia renal*).

Forma de administración

Administración por vía intravenosa: ertapenem se debe administrar mediante perfusión a lo largo de un periodo de 30 minutos.

La duración habitual del tratamiento con ertapenem es de 3 a 14 días, pero puede variar en función del tipo y la gravedad de la infección y de los patógenos causales. Cuando esté clínicamente indicado, puede realizarse el cambio a un agente antibacteriano oral apropiado, si se observa mejoría clínica.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hipersensibilidad a algún otro agente antibacteriano carbapenémico
- Hipersensibilidad grave (p. ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a algún otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (p. ej. penicilinas o cefalosporinas)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilácticas) en pacientes tratados con betalactámicos. Estas reacciones son más probables en personas con antecedentes de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar el tratamiento con ertapenem, debe realizarse una investigación detallada con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos (ver sección 4.3). Si se produce una reacción alérgica a ertapenem

(ver sección 4.8), suspender inmediatamente el tratamiento. **Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de urgencia inmediato.**

Sobreinfección

El uso prolongado de ertapenem puede dar lugar a una proliferación de organismos no sensibles. Es fundamental evaluar cada cierto tiempo el estado del paciente. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, deberán tomarse las medidas apropiadas.

Colitis asociada a antibióticos

Se han comunicado casos de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con el uso de ertapenem, que pueden variar en gravedad de leves a potencialmente mortales. Por lo tanto, es importante contemplar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos. Se debe contemplar la suspensión del tratamiento con ertapenem y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Crisis convulsivas

Se han comunicado casos de crisis convulsivas en estudios clínicos en pacientes adultos tratados con ertapenem (1 g una vez al día) durante el tratamiento o en el periodo de 14 días de seguimiento. Las crisis convulsivas fueron más frecuentes en pacientes de edad avanzada y pacientes con trastornos del sistema nervioso central (SNC) preexistentes (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de crisis convulsivas) o la función renal comprometida. En el ámbito poscomercialización se han hecho observaciones similares.

Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía con el uso de ertapenem (ver sección 4.8). Si se sospecha encefalopatía inducida por ertapenem (p. ej., mioclonía, convulsiones, alteración del estado mental, disminución del nivel de conciencia), debe considerarse la interrupción del tratamiento con ertapenem. Los pacientes con insuficiencia renal corren mayor riesgo de sufrir encefalopatía inducida por ertapenem y la resolución puede prolongarse.

Uso concomitante con ácido valproico

No se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/valproato sódico (ver sección 4.5).

Exposición subóptima

Teniendo en cuenta los datos disponibles, no se puede descartar que en los pocos casos de intervenciones quirúrgicas que superen las 4 horas de duración, los pacientes puedan estar expuestos a concentraciones subóptimas de ertapenem y, en consecuencia, a un riesgo de posible fracaso del tratamiento. Por lo tanto, se debe actuar con precaución en esos casos inusuales.

Consideraciones de uso en poblaciones especiales

La experiencia con el uso de ertapenem en el tratamiento de infecciones graves es limitada. En estudios clínicos del tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, en adultos, el 25 % de los pacientes evaluables tratados con ertapenem presentaban una enfermedad grave (definida por un índice de gravedad de la neumonía > III). En un estudio clínico del tratamiento de infecciones ginecológicas agudas, en adultos, el 26 % de las pacientes evaluables tratadas con ertapenem presentaban una enfermedad grave (definida por una temperatura ≥ 39 °C o bacteriemia); diez pacientes tenían bacteriemia. De los pacientes evaluables tratados con ertapenem en un estudio clínico del tratamiento de infecciones intraabdominales, en adultos, el 30 % tenían peritonitis generalizada, y el 39 % tenían infecciones en localizaciones distintas del apéndice, incluidos el estómago, el duodeno, el intestino delgado, el colon y la vesícula biliar; el número de pacientes evaluables incluidos en el estudio con puntuaciones de APACHE II ≥ 15 fue limitado y no se ha establecido la eficacia en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia de ertapenem en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad debida a *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina.

No se ha establecido la eficacia de ertapenem en el tratamiento de infecciones del pie diabético con osteomielitis concurrente.

Hay relativamente poca experiencia con ertapenem en niños menores de dos años. En este grupo de edad, debe prestarse especial atención a establecer la sensibilidad a ertapenem de los organismos infectantes. No se dispone de datos en niños menores de 3 meses.

Excipiente

Este medicamento contiene 137 mg de sodio por cada 1 g de ertapenem inyectable, equivalente a 6,85 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es improbable que se produzcan interacciones por inhibición del aclaramiento mediado por la glucoproteína P o por el CYP de los medicamentos (ver sección 5.2).

Se han comunicado disminuciones de los niveles de ácido valproico que pueden llegar a situarse por debajo del intervalo terapéutico cuando se coadministró ácido valproico y carbapenémicos. Los niveles reducidos de ácido valproico pueden dar lugar a un control inadecuado de las crisis convulsivas; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/valproato sódico, y deben contemplarse tratamientos antibacterianos o anticonvulsivos alternativos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios con animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Sin embargo, no debe utilizarse Ertapenem durante el embarazo a no ser que el posible beneficio compense el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Ertapenem se excreta en la leche materna. Dado el potencial de reacciones adversas en el lactante, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con ertapenem.

Fertilidad

No existen estudios adecuados y bien controlados acerca del efecto del uso de ertapenem en la fertilidad de hombres y mujeres. Los estudios preclínicos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Ertapenem puede influir en la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben ser informados de que se han comunicado mareos y somnolencia con el uso de ertapenem (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adultos:

El número total de pacientes tratados con ertapenem en estudios clínicos fue superior a 2.200, de los cuales más de 2.150 recibieron una dosis de 1 g de ertapenem. Se comunicaron reacciones adversas (es decir, consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el

medicamento) en aproximadamente un 20 % de los pacientes tratados con ertapenem. El tratamiento se suspendió debido a reacciones adversas en el 1,3 % de los pacientes. Otros 476 pacientes recibieron ertapenem en una dosis única preoperatoria de 1 g en un ensayo clínico de la profilaxis de infecciones del campo quirúrgico tras una cirugía colorrectal.

En el caso de los pacientes que recibieron solo ertapenem, las reacciones adversas más frecuentes comunicadas durante el tratamiento más los 14 días de seguimiento una vez suspendido el tratamiento fueron diarrea (4,8 %), complicaciones en la vena de perfusión (4,5 %) y náuseas (2,8 %).

En el caso de los pacientes que recibieron solo ertapenem, los resultados anormales de laboratorio comunicados con mayor frecuencia y sus respectivas tasas de incidencia durante el tratamiento más los 14 días de seguimiento una vez suspendido el tratamiento fueron aumentos de ALT (4,6 %), AST (4,6 %), fosfatasa alcalina (3,8 %) y recuento de plaquetas (3,0 %).

Población pediátrica (de 3 meses a 17 años de edad):

El número total de pacientes tratados con ertapenem en estudios clínicos fue de 384. El perfil de seguridad global es comparable al de los pacientes adultos. Se comunicaron reacciones adversas (es decir, consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) en aproximadamente un 20,8 % de los pacientes tratados con ertapenem. El tratamiento se suspendió debido a reacciones adversas en el 0,5 % de los pacientes.

En el caso de los pacientes que recibieron solo ertapenem, las reacciones adversas más frecuentes comunicadas durante el tratamiento más los 14 días de seguimiento una vez suspendido el tratamiento fueron diarrea (5,2 %) y dolor en el lugar de la perfusión (6,1 %).

En el caso de los pacientes que recibieron solo ertapenem, los resultados anormales de laboratorio comunicados con mayor frecuencia y sus respectivas tasas de incidencia durante el tratamiento más los 14 días de seguimiento una vez suspendido el tratamiento fueron disminuciones del recuento de neutrófilos (3,0 %) y aumentos de ALT (2,9 %) y AST (2,8 %).

Tabla de reacciones adversas

En el caso de los pacientes que recibieron solo ertapenem, se comunicaron las reacciones adversas siguientes durante el tratamiento más los 14 días de seguimiento una vez suspendido el tratamiento:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	<i>Adultos mayores de 18 años</i>	<i>Niños y adolescentes (de 3 meses a 17 años de edad)</i>
Infecciones e infestaciones	<i>Poco frecuentes:</i> candidiasis oral, candidiasis, infección por hongos, enterocolitis pseudomembranosa, vaginitis <i>Raras:</i> neumonía, dermatomicosis, infección postquirúrgica de la herida, infección del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Raras:</i> neutropenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> alergia <i>Frecuencia no conocida:</i> anafilaxia, incluidas reacciones anafilactoides	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Poco frecuentes:</i> anorexia <i>Raras:</i> hipoglucemia	
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> insomnio, confusión	<i>Frecuencia no conocida:</i>

	<i>Raras:</i> agitación, ansiedad, depresión <i>Frecuencia no conocida:</i> estado mental alterado (incluidos agresividad, delirio, desorientación, cambios en el estado mental)	estado mental alterado (incluida agresividad)
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> cefalea <i>Poco frecuentes:</i> mareo, somnolencia, perversión del gusto, crisis convulsivas (ver sección 4.4) <i>Raras:</i> temblor, síncope <i>Frecuencia no conocida:</i> alucinaciones, nivel de conciencia disminuido, discinesia, mioclono, alteración de la marcha, encefalopatía (ver sección 4.4)	<i>Poco frecuentes:</i> cefalea <i>Frecuencia no conocida:</i> alucinaciones
Trastornos oculares	<i>Raras:</i> trastorno de la esclerótica	
Trastornos cardiacos	<i>Poco frecuentes:</i> bradicardia sinusal <i>Raras:</i> arritmia, taquicardia	
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i> complicaciones en la vena de perfusión, flebitis/tromboflebitis <i>Poco frecuentes:</i> hipotensión <i>Raras:</i> hemorragia, presión arterial elevada	<i>Poco frecuentes:</i> sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes:</i> disnea, molestias en la faringe <i>Raras:</i> congestión nasal, tos, epistaxis, estertores/ronquera, sibilancia	
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> diarrea, náuseas, vómitos <i>Poco frecuentes:</i> estreñimiento, regurgitación ácida, boca seca, dispepsia, dolor abdominal <i>Raras:</i> disfagia, incontinencia fecal, pelviperitonitis <i>Frecuencia no conocida:</i> dientes manchados	<i>Frecuentes:</i> diarrea <i>Poco frecuentes:</i> cambio de color en las heces, melenas
Trastornos hepatobiliares	<i>Raras:</i> colecistitis, ictericia, trastorno hepático	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> erupción, prurito <i>Poco frecuentes:</i> eritema, urticaria <i>Raras:</i> dermatitis, descamación, vasculitis por hipersensibilidad <i>Frecuencia no conocida:</i> pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)	<i>Frecuentes:</i> dermatitis del pañal <i>Poco frecuentes:</i> eritema, erupción, petequias
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Raras:</i> calambres musculares, dolor de hombro <i>Frecuencia no conocida:</i> debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios	<i>Raras:</i> insuficiencia renal, fallo renal	

	agudo	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	<i>Raras:</i> aborto	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Raras:</i> sangrado genital	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Poco frecuentes:</i> extravasación, astenia/fatiga, fiebre, edema/hinchazón, dolor de pecho <i>Raras:</i> induración de la zona de inyección, malestar general	<i>Frecuentes:</i> dolor en el lugar de perfusión <i>Poco frecuentes:</i> ardor en la zona de perfusión, prurito en la zona de perfusión, eritema en la zona de perfusión, eritema en la zona de inyección, calor en la zona de perfusión
Exploraciones complementarias		
Bioquímica	<i>Frecuentes:</i> aumentos de ALT, AST, fosfatasa alcalina <i>Poco frecuentes:</i> aumentos de bilirrubina total en suero, bilirrubina directa en suero, bilirrubina indirecta en suero, creatinina en suero, urea en suero, glucosa en suero <i>Raras:</i> disminuciones de bicarbonato en suero, creatinina en suero y potasio en suero; aumentos de LDH en suero, fósforo en suero, potasio en suero	<i>Frecuentes:</i> aumentos de ALT y AST
Hematología	<i>Frecuentes:</i> aumento del recuento de plaquetas <i>Poco frecuentes:</i> disminuciones de leucocitos, recuento de plaquetas, neutrófilos segmentados, hemoglobina y hematocrito; aumentos de eosinófilos, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina, neutrófilos segmentados y leucocitos <i>Raras:</i> disminución de linfocitos; aumentos de cayados, linfocitos, metamielocitos, monocitos, mielocitos; linfocitos atípicos	<i>Frecuentes:</i> disminuciones del recuento de neutrófilos <i>Poco frecuentes:</i> aumentos de recuento de plaquetas, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina; disminuciones de hemoglobina
Analítica de orina	<i>Poco frecuentes:</i> aumentos de bacterias en orina, leucocitos en orina, células epiteliales en orina y eritrocitos en orina; presencia de levaduras en orina <i>Raras:</i> aumento de urobilinógeno	
Varios	<i>Poco frecuentes:</i> positivo para la toxina <i>Clostridium difficile</i>	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis por ertapenem. Es improbable una sobredosis de ertapenem. La administración por vía intravenosa de ertapenem en una dosis diaria de 3 g durante 8 días a voluntarios adultos sanos no produjo una toxicidad significativa. En estudios clínicos en adultos, la administración inadvertida de hasta 3 g un mismo día no produjo reacciones adversas de importancia clínica. En estudios clínicos pediátricos, una dosis única intravenosa (i.v.) de 40 mg/kg hasta un máximo de 2 g no produjo toxicidad.

No obstante, en caso de sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con ertapenem y administrarse un tratamiento de apoyo general hasta que se produzca su eliminación renal.

Ertapenem puede eliminarse en cierta medida mediante hemodiálisis (ver sección 5.2); no obstante, no se dispone de información sobre el uso de la hemodiálisis para tratar una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Propiedades generales

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, derivados de carbapenem, código ATC: J01DH03

Mecanismo de acción

Ertapenem inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana tras su unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP). En *Escherichia coli*, la afinidad es más fuerte con las PBPs 2 y 3.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

De forma similar a lo que ocurre con otros agentes antimicrobianos betalactámicos, en estudios de PK/PD preclínicos se ha visto que el tiempo durante el cual la concentración plasmática de ertapenem excede la CMI del microorganismo infectante tiene una muy buena correlación con la eficacia.

Mecanismo de resistencia

En el caso de las especies que se consideran sensibles a ertapenem, la resistencia fue poco frecuente en los estudios de farmacovigilancia realizados en Europa. En cepas resistentes, se observó resistencia a otros antibacterianos de la clase de carbapenémicos en algunas cepas, pero no en todos. Ertapenem es estable a la hidrólisis por parte de la mayoría de las clases de betalactamasas, incluidas penicilinasas, cefalosporinasas y betalactamasas de espectro ampliado, pero no por las metalobetalactamasas. Los estafilococos y enterococos resistentes a meticilina son resistentes a ertapenem, debido a la falta de sensibilidad de las proteínas fijadoras de penicilina; *P. aeruginosa* y otras bacterias no fermentadoras son normalmente resistentes, probablemente debido a una penetración limitada y a un mecanismo de expulsión activo.

La resistencia en enterobacterias es poco frecuente y el ertapenem normalmente es activo frente a aquellas con betalactamasas de amplio espectro. Sin embargo, la resistencia puede observarse cuando las betalactamasas de amplio espectro u otras betalactamasas potentes (p. ej. del tipo de AmpC) están presentes junto con una reducida permeabilidad, que se origina por la pérdida de uno o más porinas de la membrana externa, o cuando el mecanismo de expulsión está activado. La resistencia también puede aumentar por la adquisición de betalactamasas con capacidad para hidrolizar carbapenem (p. ej. metalo-betalactamasas IMP y VIM o de los tipos KPC), aunque éstas son raras.

El mecanismo de acción de ertapenem difiere del de otras clases de antibióticos, como quinolonas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas. No hay resistencia cruzada basada en la diana entre ertapenem

y estas sustancias. Sin embargo, los microorganismos pueden presentar resistencia a más de una clase de agentes antibacterianos cuando el mecanismo es, o incluye, alteraciones de la permeabilidad a algunos compuestos y/o una bomba de expulsión.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para ertapenem y se enumeran en el siguiente enlace: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo en determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local sobre la resistencia, sobre todo cuando se traten infecciones graves. Se han notificado en la Unión Europea brotes localizados de infecciones debidas a microorganismos resistentes a carbapenem. La información que se incluye a continuación proporciona únicamente una guía aproximada sobre la probabilidad de que el microorganismo sea o no sensible a ertapenem.

<i>Microorganismos habitualmente sensibles:</i>
Aerobios grampositivos: Estafilococos sensibles a meticilina (incluido <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobios gramnegativos: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaerobios: Especies de <i>Clostridium</i> (excluida <i>C. difficile</i>)* Especies de <i>Eubacterium</i> * Especies de <i>Fusobacterium</i> * Especies de <i>Peptostreptococcus</i> * <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * Especies de <i>Prevotella</i> *
<i>Microorganismos en los que la resistencia adquirida puede constituir un problema:</i>
Aerobios grampositivos: Estafilococos resistentes a meticilina +#
Anaerobios: <i>Bacteroides fragilis</i> y especies del grupo de <i>B. fragilis</i> *
<i>Microorganismos con resistencia intrínseca:</i>
Aerobios grampositivos: <i>Corynebacterium jeikeium</i>

Enterococos incluidos <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i>
Aerobios gramnegativos: Especies de <i>Aeromonas</i> Especies de <i>Acinetobacter</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobios: Especies de <i>Lactobacillus</i>
Otros: Especies de <i>Chlamydia</i> Especies de <i>Mycoplasma</i> Especies de <i>Rickettsia</i> Especies de <i>Legionella</i>

* La actividad se ha podido mostrar de manera satisfactoria en ensayos clínicos.

† No se ha establecido la eficacia de ertapenem en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad debida a *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina.

+ Frecuencia de resistencia adquirida > 50 % en algunos estados miembros.

Los estafilococos resistentes a meticilina (incluido SARM) son siempre resistentes a los betalactámicos.

Información obtenida de ensayos clínicos

Eficacia en estudios pediátricos

Ertapenem se evaluó principalmente en cuanto a seguridad pediátrica y de forma secundaria en cuanto a eficacia en estudios comparativos aleatorizados, multicéntricos, en pacientes de entre 3 meses y 17 años de edad.

La proporción de pacientes en los que se obtuvo una respuesta clínica favorable evaluada en la visita después del tratamiento para la población clínica por intención de tratar modificada se muestra a continuación:

Tipo de enfermedad [†]	Intervalo de edad	Ertapenem		Ceftriaxona	
		n/m	%	n/m	%
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	de 3 a 23 meses	31/35	88,6	13/13	100,0
	de 2 a 12 años	55/57	96,5	16/17	94,1
	de 13 a 17 años	3/3	100,0	3/3	100,0
Tipo de enfermedad	Estrato de edad	Ertapenem		Ticarcilina/clavulanato	
		n/m	%	n/m	%
Infecciones intraabdominales (IIA)	de 2 a 12 años	28/34	82,4	7/9	77,8
	de 13 a 17 años	15/16	93,8	4/6	66,7
Infecciones agudas de la pelvis (IPA)	de 13 a 17 años	25/25	100,0	8/8	100,0

[†] Esto incluye 9 pacientes en el grupo de ertapenem (7 con neumonía adquirida en la comunidad y 2 con infecciones intraabdominales), 2 pacientes en el grupo de ceftriaxona (2 con neumonía adquirida en la comunidad) y 1 paciente con infección intraabdominal en el grupo de ticarcilina/clavulanato, con bacteriemia secundaria al entrar en el ensayo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Concentraciones plasmáticas

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem tras una única perfusión intravenosa durante 30 minutos de una dosis de 1 g en adultos jóvenes sanos (de 25 a 45 años de edad) fueron de 155 microgramos/ml (C_{max}) a las 0,5 horas posdosis (final de la perfusión), 9 microgramos/ml a las 12 horas posteriores a la dosis y 1 microgramo/ml a las 24 horas posteriores a la dosis.

El área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas de ertapenem en adultos aumenta de forma casi proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de entre 0,5 y 2 g.

No se produce acumulación de ertapenem en adultos tras la administración de dosis intravenosas múltiples de entre 0,5 y 2 g diarios.

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem tras una única perfusión intravenosa durante 30 minutos de una dosis de 15 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g) en pacientes de entre 3 y 23 meses de edad fueron de 103,8 microgramos/ml (C_{max}) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (final de la perfusión), 13,5 microgramos/ml a las 6 horas posdosis y 2,5 microgramos/ml a las 12 horas posteriores a la dosis.

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem tras una única perfusión intravenosa durante 30 minutos de una dosis de 15 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g) en pacientes de entre 2 y 12 años de edad fueron de 113,2 microgramos/ml (C_{max}) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (final de la perfusión), 12,8 microgramos/ml a las 6 horas posteriores a la dosis y 3,0 microgramos/ml a las 12 horas posteriores a la dosis.

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem tras una única perfusión intravenosa durante 30 minutos de una dosis de 20 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g) en pacientes de entre 13 y 17 años de edad fueron de 170,4 microgramos/ml (C_{max}) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (final de la perfusión), 7,0 microgramos/ml a las 12 horas posteriores a la dosis y 1,1 microgramos/ml a las 24 horas posteriores a la dosis.

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem tras una única perfusión intravenosa durante 30 minutos de una dosis de 1 g en tres pacientes de entre 13 y 17 años de edad fueron de 155,9 microgramos/ml (C_{max}) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (final de la perfusión) y 6,2 microgramos/ml a las 12 horas posteriores a la dosis.

Distribución

Ertapenem se une en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas. En adultos jóvenes sanos (de 25 a 45 años de edad), la unión proteica de ertapenem disminuye, a medida que las concentraciones plasmáticas aumentan, desde aproximadamente un 95 % de unión a una concentración plasmática aproximada de < 50 microgramos/ml hasta aproximadamente un 92 % de unión a una concentración plasmática aproximada de 155 microgramos/ml (concentración media alcanzada al final de la perfusión tras la administración de 1 g por vía intravenosa).

El volumen de distribución (V_{dss}) de ertapenem es de aproximadamente 8 litros (0,11 litros/kg) en adultos, aproximadamente 0,2 litros/kg en pacientes pediátricos de entre 3 meses y 12 años de edad y aproximadamente 0,16 litros/kg en pacientes pediátricos de entre 13 y 17 años de edad.

En adultos, las concentraciones de ertapenem alcanzadas en el líquido de las ampollas para cada punto de muestreo al tercer día de recibir una dosis intravenosa de 1 g una vez al día mostraron una proporción entre el AUC en el líquido de las ampollas cutáneas y el AUC en plasma de 0,61..

Estudios *in vitro* indican que el efecto de ertapenem en la unión a proteínas plasmáticas de medicamentos con alta unión proteica (warfarina, etinilestradiol y noretisterona) es pequeño. El cambio en la unión fue < 12 % a las concentraciones plasmáticas máximas de ertapenem posteriores a la administración de una dosis de 1 g. *In vivo*, probenecid (500 mg cada 6 horas) redujo la fracción unida de ertapenem en plasma al final de la perfusión en sujetos a los que se administró una dosis única intravenosa de 1 g desde aproximadamente el 91 % hasta aproximadamente el 87 %. Se prevé que los efectos de este cambio sean transitorios. Es poco probable que haya una interacción clínicamente significativa debida al desplazamiento

de otro medicamento por parte de ertapenem o al desplazamiento de ertapenem por parte de otro medicamento.

Estudios *in-vitro* indican que ertapenem no inhibe el transporte de digoxina o vinblastina mediado por la glucoproteína P y que ertapenem no es un sustrato en el transporte mediado por la glucoproteína P.

Biotransformación

En adultos jóvenes sanos (de 23 a 49 años de edad), tras la perfusión intravenosa de 1 g de ertapenem radiomarcado, la radiactividad plasmática consiste predominantemente (94 %) en ertapenem. El principal metabolito de ertapenem es el derivado de anillo abierto formado por la hidrólisis del anillo betalactámico mediada por la dihidropeptidasa-I.

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que ertapenem no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las seis isoformas principales de CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4.

Eliminación

Tras la administración de una dosis intravenosa radiomarcada de 1 g de ertapenem a adultos jóvenes sanos (de 23 a 49 años de edad), aproximadamente un 80 % se recupera en la orina y un 10 % en las heces. Del 80 % recuperado en la orina, aproximadamente un 38 % se excreta como ertapenem inalterado y aproximadamente un 37 % como el metabolito de anillo abierto.

En adultos jóvenes sanos (de 18 a 49 años de edad) y pacientes de entre 13 y 17 años de edad a los que se administró una dosis intravenosa de 1 g, la semivida plasmática media es de aproximadamente 4 horas. La semivida plasmática media en niños de entre 3 meses y 12 años de edad es de aproximadamente 2,5 horas. Las concentraciones medias de ertapenem en orina superan los 984 microgramos/ml durante el periodo de 0 a 2 horas posteriores a la dosis y superan los 52 microgramos/ml durante el periodo de 12 a 24 horas posteriores a la administración.

Poblaciones especiales

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas tras la administración de una dosis intravenosa de 1 g y 2 g de ertapenem son ligeramente superiores (aproximadamente un 39 % y un 22 %, respectivamente) en adultos de edad avanzada sanos (≥ 65 años) que en adultos jóvenes (< 65 años). En ausencia de insuficiencia renal grave, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

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

Tras la administración de 20 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g), los valores de parámetros farmacocinéticos de los pacientes de entre 13 y 17 años de edad fueron en general comparables a los obtenidos en adultos jóvenes sanos. Para obtener una estimación de los datos farmacocinéticos si todos los pacientes de ese grupo de edad recibieran una dosis de 1 g, se calcularon los datos farmacocinéticos ajustándolos para una dosis de 1 g, suponiendo la existencia de linealidad. La comparación de los resultados muestra que una dosis de 1 g una vez al día de ertapenem consigue un perfil farmacocinético en pacientes de 13 a 17 años de edad comparable al de los adultos. Las proporciones (13 a 17 años frente a adultos) de AUC, concentración al final de la perfusión y concentración en el punto medio del intervalo de administración fueron de 0,99, 1,20 y 0,84, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas en el punto medio del intervalo de administración tras una dosis única intravenosa de 15 mg/kg de ertapenem en pacientes de entre 3 meses y 12 años de edad son comparables a las concentraciones plasmáticas en el punto medio del intervalo de administración tras una dosis intravenosa de 1 g una vez al día en adultos (ver Concentraciones plasmáticas). El aclaramiento plasmático (ml/min/kg) de ertapenem en pacientes de entre 3 meses y 12 años de edad es aproximadamente el doble,

en comparación con el de los adultos. Con la dosis de 15 mg/kg, el valor de AUC y las concentraciones plasmáticas en el punto medio del intervalo de administración en pacientes de entre 3 meses y 12 años de edad fueron comparables a los de adultos jóvenes sanos que recibieron una dosis intravenosa de 1 g de ertapenem.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética de ertapenem en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al alcance limitado del metabolismo hepático de ertapenem, no se prevé que su farmacocinética se vea afectada por una insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única intravenosa de 1 g de ertapenem en adultos, las AUC de ertapenem total (unido y libre) y de ertapenem libre son similares en pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{Cr} entre 60 y 90 ml/min/1,73 m²), en comparación con sujetos sanos (con edades de entre 25 y 82 años). Las AUC de ertapenem total y ertapenem libre son mayores en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl_{Cr} entre 31 y 59 ml/min/1,73 m²), aproximadamente 1,5 y 1,8 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Las AUC de ertapenem total y ertapenem libre son mayores en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{Cr} entre 5 y 30 ml/min/1,73 m²), aproximadamente 2,6 y 3,4 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Las AUC de ertapenem total y ertapenem libre son mayores en pacientes que requieren hemodiálisis, aproximadamente 2,9 y 6,0 veces, respectivamente, entre sesiones de diálisis, en comparación con los sujetos sanos. Tras la administración de una dosis única intravenosa de 1 g inmediatamente antes de una sesión de hemodiálisis, aproximadamente el 30 % de la dosis se recupera en el dializado. No se dispone de datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

No se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de ertapenem en pacientes con insuficiencia renal avanzada y pacientes que requieren hemodiálisis que permitan hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, ertapenem no se debe utilizar en esos pacientes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Se produjeron, no obstante, disminuciones del recuento de neutrófilos en ratas que habían recibido dosis altas de ertapenem, algo que no se consideró un problema de seguridad significativo.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Bicarbonato de sodio (E500)

Hidróxido de sodio (E524) para ajustar el pH a 7,5

6.2. Incompatibilidades

No utilizar para la reconstitución o la administración de ertapenem disolventes o líquidos de perfusión que contengan glucosa.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Tras la reconstitución: las soluciones diluidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan de inmediato, los tiempos de conservación son responsabilidad del usuario. Las soluciones diluidas (aproximadamente 20 mg/ml de ertapenem) se mantienen física y químicamente estables durante 6 horas a temperatura ambiente (25 °C) o durante 24 horas a entre 2 y 8 °C (en nevera). Las soluciones deben utilizarse en un plazo de 4 horas desde su extracción de la nevera. No congelar las soluciones de Ertapenem Cipla.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I de 20 ml, provisto de un tapón de goma de halobutilo gris de 19 mm y sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-off.

Se presenta en envases de 1 ó 10 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso:

Exclusivamente para un solo uso.

Las soluciones reconstituidas deben diluirse en solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) inmediatamente después de su preparación.

Preparación para la administración por vía intravenosa:

Ertapenem Cipla debe reconstituirse y luego diluirse antes de su administración.

Adultos y adolescentes (de 13 a 17 años de edad)

Reconstitución

Reconstituir el contenido de un vial de 1 g de ertapenem con 10 ml de agua para preparaciones inyectables o solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) para obtener una solución reconstituida de aproximadamente 100 mg/ml. Agitar bien hasta su disolución. (Ver sección 6.4).

Dilución

Para una bolsa de 50 ml de diluyente: para una dosis de 1 g, transferir inmediatamente el contenido del vial reconstituido a una bolsa de 50 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml); o bien

Para un vial de 50 ml de diluyente: para una dosis de 1 g, extraer 10 ml de un vial de 50 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) y desecharlos. Transferir el contenido del vial de 1 g de ertapenem reconstituido al vial de 50 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml).

Perfusión

Perfundir a lo largo de un periodo de 30 minutos.

Niños (de 3 meses a 12 años de edad)

Reconstitución

Reconstituir el contenido de un vial de 1 g de ertapenem con 10 ml de agua para preparaciones inyectables o solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) para obtener una solución reconstituida de aproximadamente 100 mg/ml. Agitar bien hasta su disolución. (Ver sección 6.4.)

Dilución

Para una bolsa de diluyente: transferir un volumen igual a 15 mg/kg de peso corporal (sin superar 1 g/día) a una bolsa de solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) para obtener una concentración final de 20 mg/ml o menos; o bien

Para un vial de diluyente: transferir un volumen igual a 15 mg/kg de peso corporal (sin superar 1 g/día) a un vial de solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) para obtener una concentración final de 20 mg/ml o menos.

Perfusión

Perfundir a lo largo de un periodo de 30 minutos.

Se ha demostrado la compatibilidad de ertapenem con soluciones intravenosas que contienen heparina de sodio y cloruro de potasio.

Las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente para detectar posibles partículas y cambios de color antes de su administración, siempre que el envase lo permita. Las soluciones de ertapenem pueden ir de incoloras a amarillo pálido. Las variaciones de color dentro de ese intervalo no afectan a la potencia.

La eliminación de cualquier solución antibiótica residual y todos los materiales que hayan sido utilizados para su administración se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cipla Europe NV,
De Keyserlei 60C, Bus-1301,
2018 Amberes, Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83978

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>