FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1,0 g de ertapenem (como ertapenem sódico).

Excipiente con efecto conocido: cada vial 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 color blanco a blanquecino.

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 siguientes infecciones cuando son causadas por bacterias sensibles o muy probablemente sensibles a ertapenem y cuando se requiere tratamiento parenteral (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Infecciones ginecológicas agudas
- Infecciones de pie diabético que afectan a la piel y tejidos blandos (ver sección 4.4).

Prevención
Ertapenem está indicado en adultos para la profilaxis de infecciones de la herida quirúrgica después de cirugía colorrectal programada (ver sección 4.4).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (no exceder 1 g/día) por vía intravenosa (ver sección 6.6).

Prevención
Adultos: para prevenir infecciones de la herida quirúrgica después de la cirugía colorrectal electiva, la dosis recomendada es 1 g administrado como una dosis intravenosa única que será completada 1 h antes de la incisión quirúrgica.

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

Insuficiencia renal
Ertapenem se puede utilizar para el tratamiento de infecciones en pacientes adultos con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con aclaramiento de creatinina >30 ml/min/1,73 m^2, no es necesario realizar ajuste de la dosis. No hay datos adecuados sobre la seguridad y la eficacia de ertapenem en pacientes con insuficiencia renal grave que permitan hacer una recomendación de dosis. Por tanto, ertapenem no debe utilizarse en estos pacientes (ver sección 5.2). No hay datos en niños y adolescentes con insuficiencia renal.

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

Insuficiencia hepática
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función hepática alterada (ver sección 5.2).

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

Forma de administración
Administración por vía intravenosa: la perfusión de ertapenem se debe hacer durante un periodo de 30 minutos.

La duración normal del tratamiento con ertapenem es de 3 a 14 días, aunque puede variar dependiendo del tipo y gravedad de la infección y de los patógenos causantes. Cuando esté clínicamente indicado y si se ha observado una mejora clínica, se puede iniciar un tratamiento por vía oral con un antibacteriano apropiado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cualquier otro agente antibacteriano carbapenémico.
- Hipersensibilidad grave (p.ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (p.ej., penicilinas o cefalosporinas).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente 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. Antes de iniciar tratamiento con ertapenem, se debe comprobar cuidadosamente si ha habido reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos (ver sección 4.3). Si se produce una reacción alérgica a ertapenem (ver sección 4.8), el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. **Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de urgencia inmediato.**

Sobreinfección
El uso prolongado de ertapenem puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles. Es esencial realizar una cuidadosa monitorización de la situación del paciente. Si se produce sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas adecuadas.

Colitis asociada a antibióticos
Se han notificado casos de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con ertapenem cuya gravedad puede oscilar de leve a potencialmente mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con ertapenem y la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Convulsiones
Se han notificado casos de convulsiones durante la investigación clínica en pacientes adultos tratados con ertapenem (1 g una vez al día), durante el tratamiento o durante el periodo de seguimiento de 14 días. Las convulsiones se produjeron más frecuentemente en pacientes ancianos y en aquellos con trastornos preexistentes del sistema nervioso central (SNC) (p.ej. lesiones en el cerebro o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida. Se han observado casos similares tras la comercialización.

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 consciencia), 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Uso concomitante con ácido valproico
No se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/valproato de sodio (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 superan las 4 horas, los pacientes puedan estar expuestos a concentraciones de ertapenem subóptimas y, en consecuencia, a un riesgo de posible fallo del tratamiento. Por tanto, debe tenerse precaución en estos casos poco habituales.

Consideraciones para uso en poblaciones especiales
La experiencia de uso de ertapenem en el tratamiento de infecciones graves es limitada. En ensayos clínicos realizados en pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad, el 25% de los pacientes evaluables tratados con ertapenem tenían enfermedad grave (definida como índice de gravedad de neumonía >III). En un ensayo clínico en adultos con infecciones ginecológicas agudas, el 26% de los pacientes evaluables tratados con ertapenem tenían enfermedad grave (definida como temperatura ≥39ºC y/o bacteriemia); diez pacientes tenían bacteriemia. De los pacientes evaluables tratados con ertapenem en un ensayo clínico en adultos con infecciones intraabdominales, el 30% tenía peritonitis generalizada y el 39% tenía infecciones que afectaron a localizaciones distintas del apéndice incluyendo estómago, duodeno, intestino delgado, colon y vesícula biliar; el número de pacientes evaluables que fueron incluidos con puntuaciones de APACHE II ≥15 fue limitado, por lo que no se ha establecido la eficacia en estos pacientes.

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

No se ha establecido la eficacia de ertapenem en el tratamiento de las infecciones de pie diabético cuando hay osteomielitis concomitante.

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

Excipiente
Este medicamento contiene aproximadamente 137 mg de sodio por cada vial, equivalente al 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 causadas por la inhibición del aclaramiento de medicamentos mediado por la glucoproteína P o por el CYP (ver sección 5.2).

Se han notificado reducciones en los niveles de ácido valproico que pueden caer por debajo del intervalo terapéutico cuando se administró ácido valproico simultáneamente con agentes carbapenémicos. Los niveles reducidos de ácido valproico pueden llevar a un control inadecuado de las convulsiones; por tanto, no se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/valproato de sodio y deben valorarse tratamientos antibacterianos o anticonvulsivantes alternativos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la gestación, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal. Sin embargo, ertapenem no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el posible beneficio supere el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Ertapenem se excreta en la leche humana. Debido al potencial para producir reacciones adversas en los lactantes, las madres no deben dar el pecho a sus hijos mientras estén recibiendo ertapenem.

Fertilidad

No hay estudios adecuados y bien controlados en relación al efecto del uso de ertapenem sobre la fertilidad en hombres y mujeres. Los estudios preclínicos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Ertapenem puede afectar a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que con ertapenem se han notificado casos de mareo y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

El número total de pacientes tratados con ertapenem en ensayos 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 (consideradas por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento) en aproximadamente un 20% de los pacientes tratados con ertapenem. La interrupción del tratamiento como consecuencia de reacciones adversas se produjo en un 1,3% de los pacientes. Otros 476 pacientes recibieron ertapenem como una dosis única de 1 g antes de la cirugía en un ensayo clínico para la profilaxis de infecciones de la herida quirúrgica después de cirugía colorrectal.

Para los pacientes que recibieron sólo ertapenem, las reacciones adversas más frecuentes comunicadas durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento fueron: diarrea (4,8%), complicaciones en la vena utilizada para la perfusión (4,5%) y náuseas (2,8%).

Para los pacientes que recibieron sólo ertapenem, las alteraciones de las pruebas de laboratorio que se comunicaron con mayor frecuencia y sus respectivos índices de incidencia durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento fueron: elevaciones de ALT (4,6%), AST (4,6%), fosfatasa alcalina (3,8%) y del recuento de plaquetas (3,0%).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica (de 3 meses a 17 años de edad)
El número total de pacientes tratados con ertapenem en ensayos clínicos fue de 384. El perfil de seguridad global es comparable al de pacientes adultos. Se comunicaron reacciones adversas (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 fue interrumpido como consecuencia de reacciones adversas en un 0,5% de los pacientes.

Para los pacientes que recibieron sólo ertapenem, las reacciones adversas más frecuentes comunicadas durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento fueron: diarrea (5,2%) y dolor en el lugar de la perfusión (6,1%).

Para los pacientes que recibieron sólo ertapenem, las alteraciones de las pruebas de laboratorio que se comunicaron con mayor frecuencia y sus respectivos índices de incidencia durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento fueron: descenso en el recuento de neutrófilos (3,0%), elevaciones de ALT (2,9%) y de AST (2,8%).

Tabla de reacciones adversas
Para los pacientes que recibieron sólo ertapenem, se comunicaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de la interrupción del tratamiento:

Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Adultos de 18 años de edad y mayores	***Niños y adolescentes (de 3 meses a 17 años de edad)***
Infecciones e infestaciones	*Poco frecuentes:* candidiasis oral, candidiasis, infección micótica, enterocolitis pseudomembranosa, vaginitis *Raras:* neumonía, dermatomicosis, infección de las heridas postoperatorias, infección del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Raras:* neutropenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico	*Raras:* alergia *Frecuencia no conocida:* anafilaxia incluyendo reacciones anafilactoides	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	*Poco frecuentes:* anorexia *Raras:* hipoglucemia	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos psiquiátricos	*Poco frecuentes:* insomnio, confusión *Raras:* agitación, ansiedad, depresión *Frecuencia no conocida:* estado mental alterado (incluyendo agresividad, delirio, desorientación, cambios del estado mental)	*Frecuencia no conocida:* estado mental alterado (incluyendo agresividad)
Trastornos del sistema nervioso	*Frecuentes:* dolor de cabeza *Poco frecuentes:* mareos, somnolencia, perversión del gusto, crisis (ver sección 4.4) *Raras:* temblor, síncope *Frecuencia no conocida:* alucinaciones, nivel de conciencia disminuido, discinesia, mioclono, alteración de la marcha, encefalopatía (ver sección 4.4)	*Poco frecuentes:* dolor de cabeza *Frecuencia no conocida:* alucinaciones
Trastornos oculares	*Raras:* trastorno de la esclerótica	
Trastornos cardiacos	*Poco frecuentes:* bradicardia sinusal *Raras:* arritmia, taquicardia	
Trastornos vasculares	*Frecuentes:* complicación en la vena perfundida, flebitis/tromboflebitis *Poco frecuentes:* hipotensión *Raras:* hemorragia, aumento de la presión sanguínea	*Poco frecuentes:* sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Poco frecuentes:* disnea, molestia faríngea *Raras:* congestión nasal, tos, epistaxis, estertores/ronquera, sibilancia	
Trastornos gastrointestinales	*Frecuentes:* diarrea, náuseas, vómitos *Poco frecuentes:* estreñimiento, regurgitación ácida, boca seca, dispepsia, dolor abdominal *Raras:* disfagia, incontinencia fecal, peritonitis pélvica *Frecuencia no conocida:* dientes manchados	*Frecuentes:* diarrea *Poco frecuentes:* heces decoloradas, melena
Trastornos hepatobiliares	*Raras:* colecistitis, ictericia, insuficiencia hepática	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Frecuentes:* erupción cutánea, prurito *Poco frecuentes:* eritema, urticaria *Raras:* dermatitis, descamación, vasculitis por hipersensibilidad *Frecuencia no conocida:* pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)	*Frecuentes:* dermatitis del pañal *Poco frecuentes:* eritema, erupción cutánea, petequia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	*Raras:* calambres musculares, dolor en el hombro *Frecuencia no conocida:* pérdida de fuerza muscular	
Trastornos renales y urinarios	*Raras:* insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	*Raras:* aborto	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	*Raras:* hemorragia genital	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Poco frecuentes:* extravasación, astenia/fatiga, fiebre, edema/hinchazón, dolor torácico *Raras:* induración en el lugar de la inyección, malestar general	*Frecuentes:* dolor en el lugar de perfusión *Poco frecuentes:* escozor en el lugar de perfusión, prurito en el lugar de perfusión, eritema en el lugar de perfusión, eritema en el lugar de inyección, calor en el lugar de perfusión
Exploraciones complementarias		
Bioquímica	*Frecuentes:* elevaciones de ALT, AST, fosfatasa alcalina *Poco frecuentes:* aumentos de la bilirrubina sérica total, bilirrubina sérica directa, bilirrubina sérica indirecta, creatinina sérica, urea sérica, glucosa sérica *Raras:* descensos del bicarbonato sérico, creatinina sérica y potasio sérico; aumentos de la LDH sérica, fósforo sérico, potasio sérico	*Frecuentes:* elevaciones de ALT y AST

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hematología	*Frecuentes:* elevación del recuento de plaquetas *Poco frecuentes:* descensos de leucocitos, recuento de plaquetas, neutrófilos segmentados, hemoglobina y hematocrito; aumento de eosinófilos, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina, neutrófilos segmentados y leucocitos *Raras:* descenso de linfocitos; aumentos de neutrófilos cayados, linfocitos, metamielocitos, monocitos, mielocitos; linfocitos atípicos	*Frecuentes:* descenso del recuento de neutrófilos *Poco frecuentes:* aumento del recuento de plaquetas, del tiempo de tromboplastina parcial activada, del tiempo de protrombina, descenso de la hemoglobina
Análisis de orina	*Poco frecuentes:* aumentos de bacterias en orina, leucocitos en orina, células epiteliales en orina y eritrocitos en orina; presencia de levaduras en orina *Raras:* aumento de urobilinógeno	
Misceláneo	*Poco frecuentes:* toxina *Clostridioides difficile* positiva	

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar 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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con ertapenem. La sobredosificación de ertapenem es improbable. La administración intravenosa de ertapenem a una dosis de 3 g al día durante 8 días a voluntarios adultos sanos no provocó ninguna toxicidad importante. En ensayos clínicos en adultos, la administración accidental de hasta 3 g en un día no dio lugar a reacciones adversas clínicamente importantes. En ensayos clínicos pediátricos, una dosis intravenosa (IV) única de 40 mg/kg hasta un máximo de 2 g no produjo toxicidad.

Sin embargo, en caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con ertapenem y administrar un tratamiento general de soporte hasta que se produzca la eliminación renal.

Ertapenem puede eliminarse hasta cierto grado mediante hemodiálisis (ver sección 5.2); sin embargo, no se dispone de información sobre el uso de hemodiálisis para tratar la sobredosis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Propiedades generales

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, carbapenemes, código ATC: J01DH03

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)
Como ocurre con otros antibióticos betalactámicos, en estudios preclínicos farmacocinéticos/farmacodinámicos se ha demostrado que el tiempo en que la concentración plasmática de ertapenem excede la CMI del microorganismo infectante es el índice que mejor se correlaciona con la eficacia.

Mecanismos de resistencia
La aparición de resistencias en las especies consideradas sensibles a ertapenem fue poco frecuente según los resultados de los estudios de farmacovigilancia en Europa. En algunos aislados resistentes, pero no en todos ellos, se observó también resistencia a otros agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los derivados del carbapenem. Ertapenem es estable a la hidrólisis por la mayoría de las clases de betalactamasas, incluidas las penicilinasas, cefalosporinasas y betalactamasas de amplio espectro, pero no por las metalo-betalactamasas.

Los estafilococos resistentes a meticilina y los enterococos, son resistentes a ertapenem, debido a una falta de sensibilidad de las proteínas fijadoras de penicilina; *P. aeruginosa* y otras bacterias no fermentadoras normalmente son resistentes, debido probablemente a una limitada penetración y a un mecanismo de expulsión activo.

La resistencia en enterobacterias es poco frecuente y 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 las demás clases de antibióticos, como por ejemplo las quinolonas, los aminoglucósidos, los macrólidos y las tetraciclinas. Entre ertapenem y estas sustancias no existe resistencia cruzada basada en la diana sobre la que ejercen su acción. Sin embargo, los microorganismos pueden presentar resistencia a más de una clase de antibióticos 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 la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad para ertapenem han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(EUCAST) y se enumeran aquí:https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Los médicos prescriptores deben consultar, si están disponibles, los puntos de corte locales de CMI.

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y en el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de 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.

Especies frecuentemente sensibles:
Aerobios Gram-positivos:
Estafilococos sensibles a meticilina (incluyendo *Staphylococcus aureus*)*
*Streptococcus agalactiae**
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes**
Aerobios Gram-negativos:
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
*Escherichia coli**
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Moraxella catarrhalis**
*Proteus mirabilis**
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Anaerobios:
Clostridium spp. (excepto *C. difficile*)
Eubacterium spp.
Fusobacterium spp.*
Peptostreptococcus spp.*
*Porphyromonas asaccharolytica**
Prevotella spp.*
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema:
Aerobios Gram-positivos:
Estafilococos resistentes a meticilina+#
Anaerobios:
Bacteroides fragilis y especies del Grupo *B. fragilis**
Especies con resistencia intrínseca
Aerobios Gram-positivos:
Corynebacterium jeikeium
Enterococos incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*
Aerobios Gram-negativos:
Aeromonas spp.
Acinetobacter spp
Burkholderia cepacia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobios:
Lactobacillus spp.
Otros:
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Rickettsia spp.
Legionella spp.

*Su actividad se ha demostrado de modo satisfactorio en ensayos clínicos.
†No se ha establecido la eficacia de ertapenem en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina.
+Frecuencia de resistencia adquirida >50% en algunos Estados Miembros.
Los estafilococos resistentes a meticilina (incluyendo MRSA) son siempre resistentes a las betalactamasas.

Información de ensayos clínicos

Eficacia en ensayos pediátricos
La seguridad de ertapenem en pacientes pediátricos y, de forma secundaria, su eficacia, fue evaluada en ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y comparativos realizados en pacientes con edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años.
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	3 a 23 meses	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 a 12 años	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 a 17 años	3/3	100,0	3/3	100,0
Tipo de enfermedad	Intervalo de edad	Ertapenem		Ticarcilina/Clavulanato	
		n/m	%	n/m	%
Infecciones intraabdominales	2 a 12 años	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 a 17 años	15/16	93,8	4/6	66,7
Infecciones agudas de la pelvis	13 a 17 años	25/25	100,0	8/8	100,0

†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 perfusión intravenosa única de 30 minutos de una dosis de 1 g en adultos jóvenes sanos (25 a 45 años de edad) fueron de 155 microgramos/ml (C_{max}) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (fin 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) de ertapenem en adultos aumenta de forma casi proporcional con la dosis en el intervalo de dosis de 0,5 a 2 g.

No existe acumulación de ertapenem en adultos después de dosis intravenosas múltiples que oscilan entre 0,5 y 2 g diarios.

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

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem tras una perfusión intravenosa única de 30 minutos de una dosis de 15 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g) en pacientes de 2 a 12 años de edad fueron de 113,2 microgramos/ml (C_{max}) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (fin 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 perfusión intravenosa única de 30 minutos de una dosis de 20 mg/kg (hasta una dosis máxima de 1 g) en pacientes de 13 a 17 años de edad fueron de 170,4 microgramos/ml (C_{max}) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (fin 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 perfusión intravenosa única de 30 minutos de una dosis de 1 g en tres pacientes con edades comprendidas entre 13 a 17 años fueron de 155,9 microgramos/ml (C_{max}) a las 0,5 horas posteriores a la dosis (fin 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 (25 a 45 años de edad), la unión a proteínas de ertapenem disminuye, al aumentar las concentraciones plasmáticas, desde aproximadamente el 95% de unión a una concentración plasmática aproximada de <50 microgramos/ml hasta aproximadamente el 92% de unión a una concentración plasmática aproximada de 155 microgramos/ml (la concentración media alcanzada al final de la perfusión tras administrar 1 g por vía intravenosa).

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

Los estudios *in vitro* indican que el efecto de ertapenem sobre la unión a proteínas plasmáticas de medicamentos que se unen en gran medida a las proteínas (warfarina, etinilestradiol y noretisterona) es pequeño. El cambio en la unión fue <12% en la concentración plasmática máxima de ertapenem después de la administración de una dosis de 1 g. *In vivo*, probenecid (500 mg cada 6 horas) produjo una disminución

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en la fracción unida de ertapenem en plasma al final de la perfusión desde aproximadamente el 91% hasta aproximadamente el 87% en sujetos a los que se les administró una dosis intravenosa única de 1 g. Se prevé que los efectos de este cambio sean transitorios. Es poco probable que se produzca una interacción clínicamente significativa debida a que ertapenem desplace a otro medicamento o a que otro medicamento desplace a ertapenem.

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

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

En adultos jóvenes sanos (18 a 49 años de edad) y pacientes de 13 a 17 años de edad a los que se administra una dosis intravenosa de 1 g, la semivida plasmática media es de aproximadamente 4 horas. La semivida plasmática media en niños de 3 meses a 12 años de edad es de aproximadamente 2,5 horas. Las concentraciones medias de ertapenem en orina excedieron de 984 microgramos/ml durante el periodo de 0 a 2 horas posteriores a la dosis y excedieron de 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 de ertapenem después de una dosis intravenosa de 1 y 2 g son ligeramente superiores (aproximadamente 39% y 22%, respectivamente) en personas de edad avanzada sanas (≥65 años) que en los adultos jóvenes (<65 años). En ausencia de insuficiencia renal grave, no es necesario realizar ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

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

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 fueron normalmente comparables a los de adultos jóvenes sanos. Los datos farmacocinéticos se calcularon ajustando para una dosis de 1 g, asumiendo linealidad, con objeto de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

proporcionar una estimación de los datos farmacocinéticos en los pacientes de este grupo de edad si éstos recibieran una dosis de 1 g. La comparación de los resultados muestra que una dosis de 1 g de ertapenem una vez al día, exhibe un perfil farmacocinético en pacientes de 13 a 17 años de edad comparable al de los adultos. La relación (adolescentes de 13 a 17 años/adultos) para el AUC, la concentración al finalizar la perfusión y la concentración en el punto medio del intervalo de dosis fue de 0,99, 1,20 y 0,84, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas, en el punto medio del intervalo de dosis tras una dosis intravenosa única de 15 mg/kg de ertapenem en pacientes de 3 meses a 12 años de edad, son comparables a las concentraciones plasmáticas en el punto medio del intervalo de dosis tras una dosis intravenosa única de 1 g una vez al día en adultos (ver Concentraciones plasmáticas). El aclaramiento plasmático (ml/min/kg) de ertapenem en pacientes de 3 meses a 12 años de edad es, en comparación, aproximadamente 2 veces superior al de los adultos. Para una dosis de 15 mg/kg, el valor del AUC y las concentraciones plasmáticas en el punto medio del intervalo de dosis en pacientes de 3 meses a 12 años de edad fueron comparables a los valores en adultos jóvenes sanos que recibían una dosis intravenosa de ertapenem de 1 g.

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

Insuficiencia renal
Después de la administración intravenosa de una dosis única de 1 g de ertapenem en adultos, las AUC de ertapenem total (unido y sin unir) y de ertapenem sin unir son similares en pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} 60 a 90 ml/min/1,73 m^2) comparado con sujetos sanos (edades entre 25-82 años). En pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl_{cr} 31 a 59 ml/min/1,73 m^2) las AUC de ertapenem total y de ertapenem sin unir aumentaron alrededor de 1,5 veces y 1,8 veces, respectivamente, comparado con sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{cr} 5 a 30 ml/min/1,73 m^2) las AUC de ertapenem total y de ertapenem sin unir aumentaron alrededor de 2,6 veces y 3,4 veces, respectivamente, comparado con sujetos sanos. En pacientes que requieren hemodiálisis las AUC de ertapenem total y de ertapenem sin unir aumentaron alrededor de 2,9 veces y 6,0 veces, respectivamente, entre las sesiones de diálisis, comparado con sujetos sanos. Después de una dosis intravenosa única de 1 g administrada inmediatamente antes de una sesión de hemodiálisis, se recupera aproximadamente el 30% de la dosis en el dializado. No hay datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

No hay datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia de ertapenem en pacientes con insuficiencia renal avanzada y en pacientes que requieren hemodiálisis que permitan hacer una recomendación de dosis. Por tanto, ertapenem no se debe utilizar en estos 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 y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Sin embargo, en ratas que recibieron altas dosis de ertapenem se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos que no fueron considerados un problema de seguridad significativo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrogenocarbonato de sodio.
Hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,6.
Hidróxido de sodio, usado como agente tampón.

6.2. Incompatibilidades

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

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

Después de la reconstitución:
Las soluciones reconstituidas se deben utilizar inmediatamente.

Después de la dilución:
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de las soluciones diluidas durante 6 horas a 15-25 ºC y 24 horas a 2-8 °C (en nevera). Las soluciones se deben usar en 4 horas después de sacarlas de la nevera. No congelar las soluciones de ertapenem.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente a menos que el método de apertura prevenga el riesgo de contaminación microbiológica. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de 20 ml con tapón de goma de bromobutilo gris y cápsula de aluminio con un disco de polipropileno.

El medicamento se suministra en envases de 1 vial, 5 viales y 10 viales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso:

Para un solo uso.

Las soluciones reconstituidas deben ser diluidas en solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio inmediatamente después de la preparación.

Preparación para la administración intravenosa:
Ertapenem se debe reconstituir y después diluir antes de la administración.

Instrucciones para insertar la aguja en el tapón de goma
Para evitar el desprendimiento del tapón al insertar la aguja en el tapón de goma, se recomienda utilizar una aguja con un diámetro de calibre 21 o menor para la reconstitución del medicamento.
La aguja se debe insertar únicamente en el centro del tapón de goma, en sentido vertical.

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

Reconstitución
Reconstituir el contenido del vial de 1 g de ertapenem con 10 ml de agua para preparaciones inyectables o solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para obtener una solución reconstituida de aproximadamente 100 mg/ml. Agitar bien para disolver (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 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio; o
Para un vial de 50 ml de diluyente: Para una dosis de 1 g, retirar 10 ml de un vial de 50 ml de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio y desechar. Transferir el contenido del vial de 1 g de ertapenem reconstituido al vial de 50 ml solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio.

Perfusión
Perfundir durante un periodo de 30 minutos.

Niños (de 3 meses a 12 años de edad)

Reconstitución
Reconstituir el contenido del vial de 1 g de ertapenem con 10 ml de agua para preparaciones inyectables o solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para obtener una solución reconstituida de aproximadamente 100 mg/ml. Agitar bien para disolver (ver sección 6.4).

Dilución
Para una bolsa de diluyente: transferir un volumen equivalente a 15 mg/kg de peso corporal (sin exceder 1 g/día) a una bolsa de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio, para una concentración final de 20 mg/ml o menor; o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Perfusión
Perfundir durante un periodo de 30 minutos.

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

Siempre que el envase lo permita, las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente antes de su administración por si hubiera partículas o decoloración. Las soluciones de ertapenem varían desde incoloras hasta amarillo pálido. Una variación de color dentro de este rango no afecta a la eficacia.

Después de la reconstitución, la solución de ertapenem no tiene partículas visibles.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83.011

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

Fecha de la primera autorización: mayo de 2018
Fecha de la renovación de la autorización: marzo de 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2026

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios