



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ERTAPENEM

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros antibacterianos betalactámicos. Derivados del carbapenem.

**Código ATC:** J01DH03.

### 3.1. Farmacodinamia

El ertapenem es un antibiótico derivado sintético del carbapenem con actividad bactericida. Al igual que otros betalactámicos actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse e inactivar a las enzimas (proteínas fijadoras de penicilina) implicadas en el proceso. Dicha interferencia genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que provoca la muerte del microorganismo mediada por autolisinas endógenas.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (-) y Gram (+) como:

**Gram (+):** *Staphylococcus aureus* (sólo cepas meticilina-susceptibles), *Streptococcus agalactiae* (Estreptococos grupo B), *Streptococcus pyogenes* (Estreptococos beta-hemolíticos grupo A), *Streptococcus pneumoniae* (sólo cepas penicilina-susceptibles) y *Peptostreptococcus spp.*

**Gram (-):** *Bacteroides spp.* (incluyendo *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* y *B. uniformis*), *Clostridium clostridioforme*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (sólo cepas no productoras de betalactamasa), *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas asaccharolytica* y *Proteus mirabilis*.

### 3.2. Farmacocinética

Tras su administración IM el ertapenem se absorbe sistémicamente en un 90% y genera concentraciones séricas pico en aproximadamente 2,3 horas.

Exhibe un volumen de distribución en el estado estable de 0,12 L/kg y una unión a proteínas plasmáticas entre 85 y 95%. Difunde a la leche materna, pero no se conoce si atraviesa la placenta en humanos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Es parcialmente hidrolizado por la enzima dehidropeptidasa-I (DHP-I) en el riñón y convertido en un metabolito inactivo que se excreta (junto a un 38% de ertapenem intacto) en un 80% por la orina (mediante filtración glomerular y secreción tubular) y 10% con las heces. Su vida media de eliminación promedio es de 4 horas.

En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor de 30 mL/min) la exposición sistémica total de ertapenem se incrementa hasta 4,4 veces en comparación a lo observado en sujetos sanos. En pacientes con enfermedad renal en fase terminal (depuración de creatinina menor de 10 mL/min) el aumento es de 7,6 veces.

No se ha estudiado la cinética en pacientes con disfunción hepática.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

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

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y ensayos *in vitro* de elución alcalina en hepatocitos de rata, de aberración cromosómica en células ováricas de hamster chino y de mutagénesis en células linfoblastoides humanas TK6) resultaron negativas.

Los estudios de reproducción en ratas y ratones expuestos a dosis IV de ertapenem equivalentes a 1,2 y 3 veces, respectivamente, la dosis usada en humanos no mostró toxicidad embrio-fetal ni trastornos de la fertilidad.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con infecciones moderadas a severas causadas por cepas susceptibles de microorganismos, también como terapia empírica inicial previa a la identificación de los organismos causales de las infecciones enumeradas a continuación:

- Infecciones intrabdominales
- Infecciones de la piel y tejidos blandos incluyendo el pie diabético
- Neumonías adquiridas en la comunidad
- Infecciones ginecológicas agudas

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

1 g diario vía intramuscular o intravenosa.

#### Niños y adolescentes

Desde los 3 meses hasta los 12 años:

15 mg/kg cada 12 horas vía IV.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Niños de 13 años a 17 años

1 g diario por vía IV.

## 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## 5.3. Dosis en poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

En pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min se debe reducir la dosis usual recomendada a 500 mg/día.

Cuando solo se dispone del nivel sérico de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (mL/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 mL)}}$$

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = (0,85) \times \text{depuración en hombres}$$

### Insuficiencia hepática

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina  $< 30$  mL/min.

## 5.4. Modo de empleo o forma de administración

### Administración intramuscular:

Reconstituir el contenido de un vial de 1 g de ertapenem con 3,2 mL de solución de lidocaína al 1% (sin epinefrina), agitar hasta disolución completa y administrar de inmediato por inyección profunda en un músculo grande (glúteo).

### Administración IV por infusión:

Reconstituir el contenido de un vial de 1 g de ertapenem con 10 mL de agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio al 0,9% y agitar hasta disolución completa. A continuación, diluir con 50 mL de cloruro de sodio al 0,9% y administrar mediante infusión IV en un período de 30 minutos. La infusión debe completarse antes de transcurridas 6 horas de la reconstitución.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **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**

Frecuentes: Recuento de plaquetas elevado.

Poco frecuentes: Disminución de la hemoglobina.

Raras: Neutropenia, trombocitopenia.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Alergia.

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilactoides, anafilaxia.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Poco frecuentes: Anorexia.

Raras: Hipoglucemia, pérdida de peso.

### **Trastornos psiquiátricos**

Poco frecuentes: Insomnio, confusión.

Raras: Agitación, ansiedad, depresión.

Frecuencia no conocida: Estado mental alterado (incluyendo agresión, delirio, desorientación, cambios del estado mental).

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Dolor de cabeza.

Poco frecuentes: Mareos, somnolencia, perversión del gusto, crisis.

Raras: Temblor, síncope.

Frecuencia no conocida: Alucinaciones, nivel de conciencia disminuido, discinesia, mioclono, alteración de la marcha, encefalopatía.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos oculares**

Raras: Alteraciones esclerales.

## **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.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Poco frecuentes: Disnea, malestar faríngeo.

Raras: Congestión nasal, tos, epistaxis, sibilancias, estertores, roncros, neumonía.

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Nauseas, vómito, diarrea.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, regurgitación ácida, boca seca, dispepsia, disgeusia, candidiasis oral, constipación, colitis pseudomembranosa, toxina *Clostridium difficile* positiva, anorexia.

Raras: Disfagia, incontinencia fecal, peritonitis pélvica.

Frecuencia no conocida: Dientes manchados.

## **Trastornos hepatobiliares**

Frecuentes: Aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina.

Poco frecuentes: Aumentos de bilirrubina sérica.

Raras: Colecistitis, ictericia, insuficiencia hepática.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción, prurito, rash.

Poco frecuentes: Eritema, urticaria, vasculitis por hipersensibilidad.

Raras: Dermatitis, descamación, dermatomicosis.

Frecuencia no conocida: Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de DRESS). Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Raras: Artralgia, calambres, dolor en el hombro.

Frecuencia no conocida: Debilidad.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos renales y urinarios**

Raras: Infección del tracto urinario, disuria, insuficiencia renal aguda.

## **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales**

Raras: Aborto.

## **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Poco frecuentes: Vaginitis, candidiasis vaginal, prurito vaginal.

Raras: Sangrado genital.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Astenia/fatiga, fiebre, dolor torácico. Edema/hinchazón.

Raras: Infección de heridas postoperatorias, reacciones en el sitio de inyección (dolor, induración, eritema, escozor, prurito, flebitis/tromboflebitis).

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

El probenecid puede inhibir la secreción tubular renal del ertapenem y dar lugar a un aumento de sus niveles séricos y prolongación de su vida media.

Con antibióticos carbapenémicos se han descrito reducciones de los niveles séricos de ácido valpróico que pueden llegar a comprometer su eficacia terapéutica e incrementar el riesgo de convulsiones. Se debe considerar dicha posibilidad con el ertapenem.

### **7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio**

No se han descrito.

## **8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **8.1. Generales**

Con el uso de betalactámicos en general se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de anafilaxia. Debido a ello, y ante la posibilidad de una reacción cruzada, antes de iniciar un tratamiento con ertapenem se debe investigar cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

hipersensibilidad a la penicilina y sus derivados o a otros antibióticos betalactámicos. Si durante el tratamiento se presenta alguna reacción sugestiva de hipersensibilidad, se debe interrumpir de inmediato el medicamento, evaluar la condición y proceder según la circunstancia.

El uso prolongado del producto puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Dado que se han reportado casos graves y potencialmente fatales de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de betalactámicos, se debe considerar dicha posibilidad ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento con ertapenem o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Si se confirma la presencia de *Clostridium difficile*, se debe suspender el tratamiento (si se está recibiendo) y establecer las medidas clínicas apropiadas.

En tratamientos con ertapenem se han reportado convulsiones, en especial en pacientes con alteraciones del sistema nervioso central (lesión cerebral o historia de convulsiones) y/o función renal comprometida. Debido a ello, se recomienda precaución al usar ertapenem en tales circunstancias, así como en pacientes epilépticos o con factores que predisponen a convulsiones.

Los casos reportados en la literatura han demostrado que la coadministración de carbapenem, incluyendo ertapenem, a pacientes que están recibiendo ácido valproico o divalproex sódico conduce a la reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico podrían llegar a estar por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, aumentando en consecuencia el riesgo de convulsiones súbitas. El aumento de la dosis de ácido valproico o divalproex sódico podría no ser suficiente para superar esta interacción. El uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/ divalproex no es generalmente recomendado.

Durante tratamientos prolongados, y en especial con dosis elevadas, se debe evaluar periódicamente la función renal, hepática y hematopoyética de los pacientes

## 8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado toxicidad fetal en los ensayos experimentales con ertapenem, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8.3. Lactancia

Dado que se ha demostrado que el ertapenem se distribuye en la leche materna, su empleo durante la lactancia dependerá de la valoración previa del balance riesgo/beneficio.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, a los derivados del carbapenem o a otros antibióticos betalactámicos.

Hipersensibilidad a la lidocaína o a otros anestésicos de tipo amida (en pacientes que reciben ertapenem por vía IM).

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación con ertapenem. En principio, no cabe esperar manifestaciones distintas a las reportadas como reacciones adversas con las dosis terapéuticas usuales, aunque probablemente de mayor severidad.

### 10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte. Se desconoce si la hemodiálisis resulta de utilidad en casos de sobredosis.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular e intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe administrarse bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

La vía intravenosa solo debe usarse cuando esté formalmente indicada, cuando la urgencia así lo requiera o cuando esté contraindicada otra vía de administración; preferiblemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

**CONTRAINDICACIONES:**

Alergia a los componentes de la fórmula, a las cefalosporinas o a la penicilina y sus derivados.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## **12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO**

Junio 2023